



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA
TROMBİN İLE AKTİFLENEN
FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜ
(TAFİ)**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE BAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞI

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA
TROMBİN İLE AKTİFLENEN
FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜ
(TAFİ)**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE BAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞI

AYDIN-2009

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum derin hoşgörüsünü benden hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ergün ONUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞI'na ve değerli hocalarım Sayın Doç.Dr. Hasan YÜKSEL'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Samet KAFKAS'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER'e,

Ayrıca tezimin hazırlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mukadder SERTER'e,

Beş yıl boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize, tüm klinik personeline,

Hiçbir zaman benden desteğini eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları.....	3
2.1.1 Tanım ve İnsidans	3
2.1.2 Epidemiyolojik Faktörler	4
2.1.3 Etiyoloji	5
2.1.4 Nedeni Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı	18
2.1.5 Gebelik Öncesi Değerlendirme	18
2.1.6 Tedavi	22
2.1.7 Nedeni Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Yaklaşım	29
2.1.8 İzleyen Gebelikte, Doğumda ve Puerperimde Yönetim	29
2.1.9 Prognoz	30
2.2. Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü (TAFİ)	32
2.2.1 Giriş	32
2.2.2 TAFİ'nin Keşfi	32
2.2.3 TAFİ'nin Karakterizasyonu	32
2.2.4 TAFİ'nin Genomik Organizasyonu	33
2.2.5 TAFİ'nin Sentezi	34
2.2.6 TAFİ'nin Fibrinolizdeki Rolü	34
2.2.7 TAFİ'nin Yeniden Düzenlenmiş Koagülasyon Modelindeki Rolü	36
2.2.8 TAFİ'nin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri	38
2.2.9 Trombolitik Tedavide TAFİ	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52

ÖZET	53
İNGİLİZCE ÖZET	55
KAYNAKLAR	56

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Üreme öyküsünün gelecek gebelik kaybı üzerine etkisi

Tablo 2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında tanısal değerlendirme

Tablo 3. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyolojiye Yönelik Tedavi Seçenekleri

Tablo 4. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Prognoz

Tablo 5. Yaş ve vücut kitle indekslerine (VKİ) göre grupların kıyaslanması (ort $\pm$ SS)

Tablo 6. Olguların gebelik kayıp zamanlarının dağılımı, sayı (%)

Tablo 7. Plazma Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijen (TAFİag) düzeylerine göre grupların ve alt grupların kıyaslanması (ort $\pm$ SS)

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tanımlanmış ve Tanımlanmamış Gebeliklerin Seyri

Şekil 2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Etiyolojisinin Dağılımı

Şekil 3. TAFİ gen yapısı ve proteini

Şekil 4. Plazmin formasyonunun TAFİa tarafından “down“ regülasyonu

Şekil 5. Yeni koagülasyon modelinde TAFİ’nin rolü

Şekil 6. Trombin-Trombomodulin kompleksinin Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemlerdeki Rolü

Şekil 7. Çalışma ve kontrol grupları arasında TAFİ düzeylerinin kıyaslanması

Şekil 8. Çalışma grubunun alt grupları arasında TAFİ değerlerinin kıyaslanması

KISALTMALAR DİZİNİ

anti- β_2 G1:	Anti- β_2 Glikoprotein 1
APAS:	Antifosfolipid Antikor Sendromu
APLA:	Antifosfolipid Antikorlar
aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CPN:	Karboksipeptidaz N
CPR:	Karboksipeptidaz R
CPU:	Karboksipeptidaz U
DES:	Di Etil Stilbestrole
DM:	Diabetes Mellitus
DMAH:	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA:	Etilen Diamino Tetraasetik Asit
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assays; Enzim Bağlı İmmünsorbent Testi
EMR:	Erken Membran Ruptürü
F VII:	Faktör 7
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
hCG:	Human Koryonik Gonadotropin
HLA:	Major Histokompatibilite Kompleks İnsan Lökosit Antijeni
HSG:	Histerosalpingografi
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
IVIG:	İntravenöz İmmünglobulinler
LFD:	Luteal Faz Defekti
LH:	Luteinizan Hormon
MTHFR:	Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz
PA:	Plazminojen Aktivatörü
pCB:	Prokarboksipeptidaz B
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PGT:	Preimplantasyon Genetik Tanı
RIA:	Rahim İçi Araç

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

TAFİ: Thrombin Activateble Fibrinolysis Inhibitor; Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü

TAFİa: Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü

TAFİag: Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü Antijen

TF: Doku Faktörü

TFPI: Tissue Factor Pathway İnhibitor

TGK: Tekrarlayan Gebelik Kaybı

TH1: Yardımcı T Lenfosit 1

TH2: Yardımcı T Lenfosit 2

tPA: Doku tipi Plazminojen Aktivatörü

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

uPA: Ürokinaz Benzeri PA

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Ardışık üç ya da daha fazla 20 haftanın altında gebelik kaybı olarak tanımlanan Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGBK) ya da diğer ifade ile habituel abortus, reproduktif yaştaki kadınların yaklaşık %1-5'ini etkiler (1). Tekrarlayan gebelik kayıplarının olası nedenleri arasında genetik anormallikler, anatomik bozukluklar, endokrin hastalıklar, immünolojik faktörler, enfeksiyonlar, trombofililer ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Ancak tüm bu nedenlere yönelik incelemeler yapılmasına rağmen çiftlerin yaklaşık %50 'sinde neden bulunamamaktadır (2-4). Bu durum hem hekim hem de hasta için ümit kırıcı bir durumdur.

Başarılı bir gebeliğin oluşması ve devamı, konseptusta normal genetik yapı varlığına ek olarak maternal sistemdeki ilgili homeostazis mekanizmalarının düzenli çalışmasıyla mümkün olmaktadır. Özellikle maternal ve fetal dokular arasındaki immün etkileşim, uterus ile intrauterin dokular arasındaki parakrin-endokrin denge ve koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengenin sürdürülmesi önemlidir.

Gebelikte doğum sırasındaki aşırı kanamayı önlemeye yönelik fizyolojik bir hiperkoagülabilité durumu söz konusudur (5). Ancak gebelik sırasında koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengenin bozulması koagülopatiye yol açarsa intervillöz alanda spiral arterlerde oluşan tromboz, plasental perfüzyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Azalmış uteroplazental sirkülasyon TGK gibi erken dönem komplikasyonlar ya da daha geç dönemde plasenta dekolmanı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), fetal ölüm gibi komplikasyonlardan sorumlu olabilir (6).

Erken trofoblastik invazyon sırasında fibrinolitik sistemin öneminin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor; TAFİ) olarak isimlendirilen yeni bir fibrinolizis inhibitörü tanımlanmıştır. Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengede önemli role sahip bir plazma proteindir (7-9). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü (TAFİa) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür, plazmin oluşumu aşamasında etki ederek fibrinolizisi inhibe eder (10). Azalmış fibrinolizis plasental yetmezlikle sonuçlanan uteroplazental tromboz ile ilişkilendirilebilir.

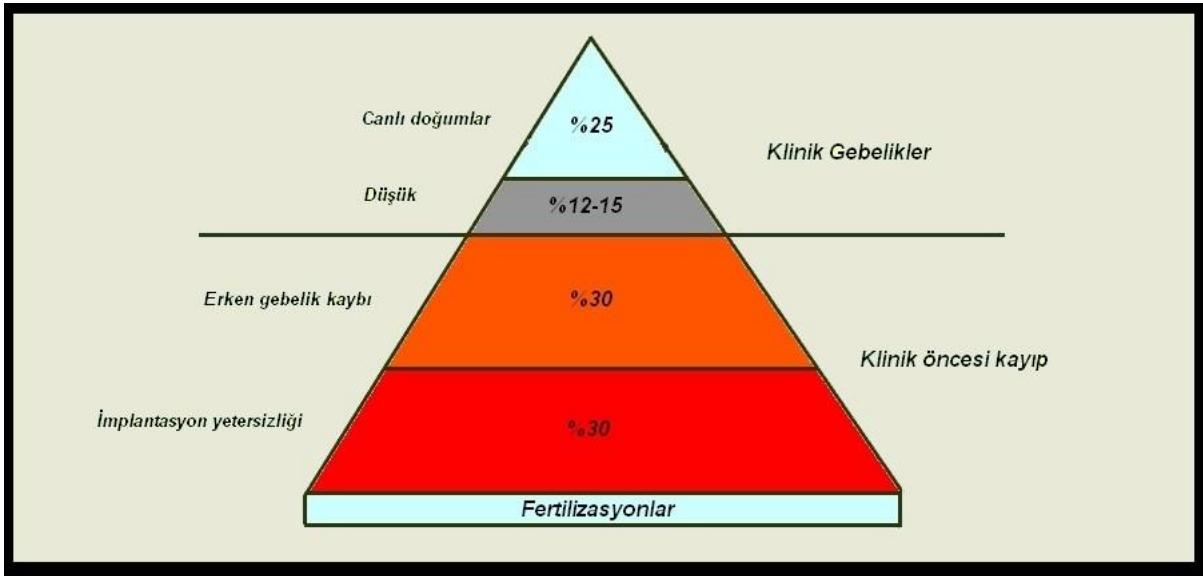
Bu araştırmada TAFİ'nin koagölasyon ile fibrinolizis arasındaki hassas dengede önemli rolü olduğu göz önüne alınarak TAFİ ile TGK arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Yapılan araştırmalar TAFİ aktivitesi ile plazma TAFİ antijen (TAFİag) düzeyleri arasında lineer bir korelasyon olduğunu gösterdi (11,12). Literatürde TGK ile plazma TAFİag düzeylerini inceleyen retrospektif birkaç çalışma mevcut olup TGK etiyolojisine ve olası ilişki ile açıklanabilecek belki de tedaviye ışık tutacak, prospektif bir araştırma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI:

2.1.1 TANIM VE İNSİDANS

Spontan abortus veya gebelik kaybı; son menstruel dönemine göre gebeliğin 20.haftasından önce ya da fetal ağırlığın 500 gr'ın altında istemsiz sonlanması olarak tanımlanır. Spontan gebelik kaybı gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olup fertilité arzusu olan çiftleri fizyolojik ve emosyonel açıdan etkileyen, son zamanlarda oldukça yaygın sosyal ve ekonomik bir problem haline gelmiştir (13,14). İnsan gebeliklerinin yaklaşık %70'i canlılık kazanamaz ve tahminen %50'si beklenen ilk menstruasyondan önce kaybedilir (15). Bu gebelik kayıplarının çoğu fark edilemez. Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin %12-15'i 4. ve 20. gebelik haftaları arasında spontan olarak kaybedilir (16). (Şekil -1)



Şekil 1. Tanımlanmış ve Tanımlanmamış Gebeliklerin Seyri (16)

Tekrarlayan gebelik kaybı ya da diğer bir ifade ile habituel abortus, ardışık üç ya da daha fazla spontan gebelik kaybı olarak tanımlanır (16). Fakat son zamanlarda yayımlanan klinik araştırmalarda ardışık iki ya da daha fazla gebelik kaybının da TKG olarak kabul

edildiği dikkat çekmiştir. İnsidansı, tanımlamaya ve populasyon çalışmalarına dayanarak değişmekle birlikte genellikle reproduktif yaştaki popülasyonun %1-5'ini etkiler (1). Daha önce başarılı gebelik öyküsü yoksa primer TGK; daha önceki canlı doğumu takiben gelişirse sekonder TGK olarak isimlendirilir (17).

Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesini haklı çıkaran veya araştırma alanını tanımlayan belirlenmiş gebelik kayıp sayısı ve kesin olarak saptanmış ölçüt bulunmamaktadır. Kararlar bireyselleştirilmeli ve anne yaşı, erken gebelik kayıp zamanı, kişinin ve ailenin tıbbi öyküsü, çiftin kaygı durumu göz önüne alınmalıdır. Hemen tüm klinisyenler, üç kez düşük yapmış kişilerde çiftlerin tanısız araştırmasının yapılması konusunda aynı düşüncededirler (18). Bununla birlikte kimi klinisyenler (yaklaşık%50) daha önce canlı doğumu olmayan çiftlerdeki gelecek gebelikteki başarısızlık oranının benzer olması nedeni ile iki gebelik kaybı halinde de araştırma yapılmasından yanadırlar (2,19). Çoğu araştırmacı erken gebelik kaybı öncesi fetal kalp atımlarının gözlenmesi, gebelik materyalinde normal karyotip saptanması halinde ve anne yaşının 35'in üzerinde olması ya da infertilite öyküsü bulunması durumunda daha erken klinik değerlendirme ve tedavinin uygun olacağını düşünmektedir (16).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER:

A) Üreme öyküsü:

Yapılan birçok çalışma spontan gebelik kaybı riskinin geçmişteki obstetrik hikaye ile değiştiğini göstermiştir (13). Önceki gebeliği kayıpla sonuçlanan kadınlarda bir sonraki gebelikteki kayıp riski %19–24 gibi yüksek oranlardadır (16). Başarılı bir gebelik gerçekleşmesine rağmen bir gebelik kaybı olanlarda sonraki gebelikte spontan kayıp riski artmaktadır. Beraber değerlendirildiğinde mevcut kanıtlarla gebelik kayıp sayısı ile birlikte kayıp riski derece derece artmaktadır (16,20). Risk artışı bir düşükten sonra %15, iki düşükten sonra %24, üç düşükten sonra %30, dört kayıptan sonra risk %40 olarak saptanmış olup altı kayıp ve sonrasında risk %50 'yi geçmemektedir (15,16). (Tablo I)

Tablo I. Üreme öyküsünün gelecek gebelik kaybı üzerine etkisi (21).

	Önceki düşük sayısı	Sonraki gebelikte düşük risk yüzdesi
En az bir canlı doğum	0	% 12
	1	% 24
	2	% 26
	3	% 32
Canlı doğum yok	4	% 26
	6	% 53
	2 veya daha fazla	% 40-45

B) Anne yaşı:

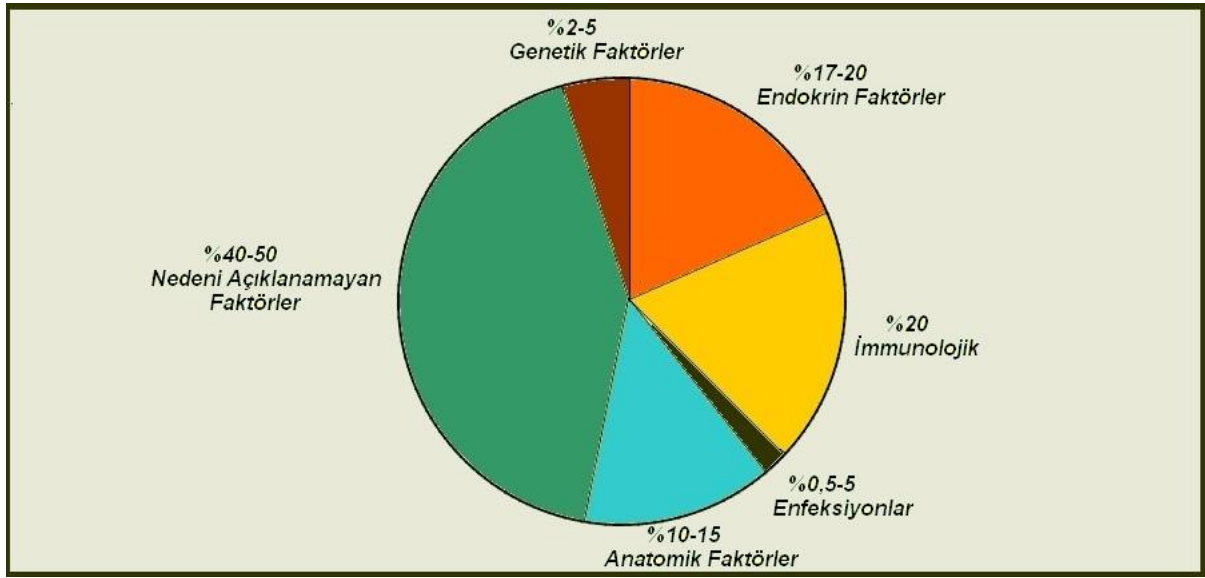
Gebelik öyküsüne bakmaksızın, yaşa bağlı anormal kromozomlu gebelikler ya da azalan over ve uterus işlevleri nedeniyle düşük riski artan anne yaşı ile yükselir (18). 30 yaşından önce risk %7–15, 30–34 yaşında %8–21 iken 35–39 yaşlarda %17–28, 40 yaş ve üzerinde ise bu oran %34-52’ye çıkmaktadır (16,22).

Son zamanlarda paternal yaşı düşük için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (18). Geniş bir Avrupa çalışması çiftlerde kadınların 35 yaş ve üstü; erkeklerin 40 yaş ve üstü olmaları durumunda artmış düşük riski olduğunu rapor etmiştir (23).

2.1.3 ETİYOLOJİ:

Tekrarlayan gebelik kayıplarının patofizyolojisinde hem fetal hem de maternal faktörler rol oynayabilir (17). Fetusun genetik ve gelişimsel anormallikleri fetal faktörleri temsil ederken maternal faktörler içerisinde uterin patoloji, endokrin disfonksiyon, Antifosfolipid Antikor Sendromu (APAS) ve trombofilik hastalıklar sayılabilir (17). Bugün için TGK ile kesin olarak ilişkilendirilmiş etiyolojik faktörler arasında paternal kromozom anormallikleri

(%2–5), tedavi edilmemiş hipotiroidi, kontrolsüz diabetes mellitus (DM) , uterin anatomik anormallikler ve APAS sayılabilir (14). Diğer olası etiyolojik faktörler ek endokrin anormallikler (%17–20), hereditör ya da akkiz trombofililer, immünolojik bozukluklar (%20), çevresel faktörler ve enfeksiyonlar (%0,5–5) olarak kategorize edilebilirler (14). Bütün bu nedenler araştırılığında bile çiftlerin yarısından fazlasında neden bulunamamaktadır ve açıklanamayan TKG olarak sınıflandırılmaktadır (14). (Şekil 2)



Şekil 2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Etiyolojisinin Dağılımı (14)

A. Genetik faktörler:

Spontan gebelik kayıplarının çoğu embriyo veya fetustaki anormal kromozomlardan kaynaklanmaktadır (16). Embriyonun kromozomal anormallikleri ilk trimesterde sporadik düşüklerin en azından %50 'sini oluşturmakta ve TKG olan çiftlerde ise sonraki gebelik kayıplarında %29–57 oranında saptanmaktadır (18,24,25).

Abortuslarda tesbit edilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısaldır (anöploidi,poliploidi); geri kalanlar yapısal anormallikler (translokasyon,inversiyon) ve mozaizmdir (26,27). Anöploidi, mayoz bölünme sırasında, kromozom delesyonu (monozomi) ya da bir ekstra kromozom üretimiyle (trizomi) sonuçlanan ayrılmama nedeniyle oluşur. En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (trizomi 13-16,21 veya 22). Daha sonra monozomi X (45X) ve poliploidiler gelmektedir (16,25,26). 45X genetik paterni TKG'nın en sık görülen genetik nedeni olup bu patern her 10.000 canlı doğumda 7'den fazla gözlenir (28).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan olguların %6-7'sinde çiftlerden biri ya da ikisi, fetusta kromozomal dengesizliğe neden olabilecek kromozomal translokasyon taşıyıcısıdır (14). Paternal kromozom anormalliklerinin en sık görülen tipi dengeli translokasyonlar olup bunların %65'i resiprokal translokasyon ve %35' i Robertsonian translokasyon şeklindedir (18,28). Dengeli resiprokal translokasyonda iki farklı otozomal kromozom parçası arasında değişim olmaktadır. Robertsonian translokasyonda ise iki akrosentrik kromozomun sentromeri birleşerek iki farklı kromozomun uzun kollarını içeren tek bir kromozom oluşur; kısa kollar kaybolur (16). Her iki dengeli translokasyonda da taşıyıcı genetik olarak dengelidir ve fenotip normaldir. Mayoz sırasındaki kromozomların ayrılma durumuna göre taşıyıcıların gametleri normal, anormal fakat dengeli veya anormal ve dengesiz olabilir. Kromozomal dengesiz gametler, etkilenmemiş çiftlerin normal gametleri ile birleşirse, fetusta trizomi ve/veya monozomi olacaktır ve genellikle abortusla sonuçlanacaktır; bazen dengesiz gebelik ürünü de yaşayabilir fakat bunlarda malformasyon ve mental retardasyon riski yüksek olacaktır (29). Başarılı bir gebelik olasılığı ve kromozomal anormalliği olup yaşayabilir bir fetus olma riski, etkilenen spesifik kromozom ve transloke segmentlerin boyutu ve yerine göre değişmektedir (27,29).

Kromozomal inversiyonlar translokasyonlardan daha az görülür ve boyut ve yerleşim yerlerine göre reproduktif etkileri olmayabilir. Perisentrik inversiyonların genellikle klinik önemi yoktur; 9. kromozomdaki perisentrik inversiyon, inv (9) (p11q13) sık görülür ve önemi olmayan normal varyant olarak kabul edilir (16).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerdeki genetik anormallik gebelik kaybı riskini arttırabilir fakat bu defekt standart sitogenetik tekniklerle tespit edilmeyebilir. Bunlar izole gonadal veya germ hücre mosaizmi ve tek gen defektleri olabilmektedir (27). Orak hücreli anemi ve kistik fibrozis gibi tek gen defektleri çok nadiren TKG ile ilişkilendirilmiştir (14).

Açıklanamayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda azalmış üreme performansını açıklayan, azalmış over rezervidir (30,31). Yapılan araştırmalar göstermiştir ki folliküler yetmezliğin artması; fertilitenin azalması ve normal yaştan daha erken dönemde başlayan gebelik kaybı riskinde artma ile ilişkili bulunmuştur (32). Over rezervinin düşük olduğu gösterilen kadınlarda, yaştan bağımsız olarak gebelik kaybı oranı yüksektir (33).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda, hücrelerdeki iki X kromozomundan birinde inaktivasyon sıklığı artmaktadır (34–37). Bu bulgular eğri X kromozom inaktivasyonlu

kadınların, TKG'ya neden olabilecek bir X'e bağılı resesif geçişli fetal–letal hastalık taşıyabileceğini ifade etmektedir (18).

Anormal kromozoma sahip gebelikler ayrıca normal öploid oositlerin anöploid spermlele fertilizasyonu sonrası da oluşabilir. Açıklanamayan TKG olan kadınların eşlerinin spermlelerinde anormal morfoloji, kromozom anöploidisi ve deoksiribo–nükleik asit (DNA) fragmantasyonu sıklığı yüksektir (16,38,39,40). Paternal yaşla birlikte sperm anöploidisi insidansı artmaktadır ve yaşlı partnerleri olan genç kadınlarda gebelik kaybı sıklığı, genç partneri olanlardan yüksektir (41-43)). Sperm anöploidisi nadiren %1-2'nin üzerine çıkmaktadır. Gebelik kaybı riskinde oosit anöploidisi ile karşılaştırıldığında anormal kromozomal spermlelerin TKG'daki önemi fazla değildir.

B) Anatomik faktörler:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların yaklaşık %10-15'inde anatomik anormallikler saptanmaktadır. Anatomik anormallikler endometriyumun vaskülarizasyonunda defekte neden olarak anormal ve yetersiz plasantasyon sonucunda gebelik kayıplarına yol açmaktadır (14). Bu anormallikler içerisinde konjenital uterin anormallikler, myomlar, intrauterin adezyonlar ve servikal yetersizlik yer almaktadır. Ayrıca endometriozis ve bazı endometriyal faktörler de TKG etiolojisinde suçlanmış fakat aradaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir (13)

a. Konjenital uterin malformasyonlar:

Genital sistemin embriyonik gelişimi sırasında uterus, mülleryen kanal adı verilen iki adet içi boş tüpün yan yana gelmesi ile oluşur. Yan yana geldiklerinde birbirlerine değen tüp duvarlarının yok olması ile intrauterin kavite, intraservikal kanal ve üst vajina oluşur. Bu yüzden, mülleryen kanal füzyonunun tam olmaması, septumun tam olarak rezorbe olmaması ve uterus serviksinin oluşamaması konjenital uterus anomalilerini oluşturur (15). Müller kanalı füzyon ya da kanalizasyon defektlerine yaklaşık 700 kadında 1 rastlanmaktadır (28). Mevcut verilerde majör uterin anomali sıklığı (arkuat uterus hariç) yaklaşık %2 iken TKG olanlarda %6–7 olup TKG'da üç kat fazla olarak görülmektedir (28). En sık rastlanılan uterus anomalileri septat, bikornuat ve didelfis uteruslardır. Unikornuat uterus en nadir rastlanılan anomalidir (28).

Konjenital uterin malformasyonlarda gebelik kayıplarının patogenezi net değildir fakat genellikle azalmış intrauterin volüm ve vasküler yetersizlikle ilgili olduğu bulunmuştur (44).

Uterin anomaliler daha çok ikinci trimester gebelik kayıpları ve erken doğum ile ilişkilendirilmiş olsa da bu anomalilerin TKG'da rol alabileceği de gösterilmiştir (14).

Uterin septum, en sık görülen uterus gelişim anomalisi olup genel popülasyonda tüm majör malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır (44). Bu anomali aynı zamanda TKG ile en fazla ilişkilendirilmiş olan uterus anomalisi olup etkilenmiş hastalardaki spontan gebelik kaybı riski %76'lara ulaşmaktadır (45). Uterus septumu ile ilişkili kayıplar en çok ikinci trimesterde görülür. Ancak eğer embriyo septum üzerindeki zayıf endometriyal dokuya implante olursa anormal plasentasyona bağlı olarak ilk trimester kayıpları oluşabilir (15).

Bikornu uterusu birleşik alt segmenti olan iki ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornu uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı %30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı %40 bulunmuştur (46). Konjenital uterin anomaliler içerisinde bikornu uterusu olanlarda servikal yetersizlik oldukça sık rapor edilmiştir (16).

Unikornu uterusu olan kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür, tanı koyulan gebeliklerin yaklaşık yarısında gebelik kayıpla sonuçlanmaktadır (46). Unikornu uterusların yaklaşık %40'ı ipsilateral renal agenezi ile birlikte olabilmektedir (16).

Didelfis uterus, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. Ayrı serviks ve hemiuterus mevcuttur. Bunlarda reproduktif sonuçlar, birleşmiş iki kornu arası kollateral kan dolaşımı daha iyi olduğundan, unikornu uterusu daha iyidir. Bununla birlikte uterin didelfis tanısı koyulmuş olan kadınların gebeliklerinin yaklaşık %40'ı spontan kayıpla sonuçlanmaktadır (46).

Arkuat uterus genellikle normalin varyantı olarak kabul edilmektedir ve 1 cm'nin altında rezidüel septumun gebelik sonuçlarına olumsuz etkisinin olmadığı gözlenmiştir (28).

Uterus içi dietilstilbestrol (DES) maruz kalan kadınların yaklaşık %70'inde gelişimsel uterus anomalisi mevcuttur (16). En sık T şeklinde uterin kavite görülmekle birlikte, hipoplastik uterus, sıkıştırılmış halkalar ve düzensiz intrauterin dolma defektleri de olabilmektedir (16). Uterus içi DES maruziyeti olan kadınlarda TKG riski yüksek bulunmuştur (47). Bu kişilerde alt uterin segment ve serviksin anormal gelişimine bağlı birinci ve ikinci trimester gebelik kayıpları ve erken doğum sık görülmektedir (48). Bu problem DES'in 1971'den bu yana kullanılmıyor olmasından dolayı oldukça nadir karşılaşılabilecek hale gelmiştir.

b. Uterin fibroidler:

Uterin myomların TKG nedeni olduğunu gösteren kesinleşmiş kanıtlar yoktur. Ancak uterin myomların gebelik kaybına kadar giden üreme sorunları ile birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bu bağıntı myomların yerleşimi ve büyüklüğünden etkilenmektedir. İnfertil hastalarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre boyutuna bakılmaksızın submukozal myomların ve çapı 5 cm'den fazla kaviteyi distorde eden intramural myomların azalmış implantasyon oranları ve artmış gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (49,50). Subseröz myomların olumsuz etkileri yoktur ve kaviteyi bozmayan intramural myomların etkileri çelişkilidir (49,51,52). Myomların TKG'daki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır (16).

c. İntrauterin adezyonlar (Asherman Sendromu):

İntrauterin adezyonlar endometriyumun değişik derecelerde hasarlanması sonucu oluşabilir ve gebelik geçirmiş uterus hasara daha hassas olmaktadır (16). Gebelik kayıplarının en sık küretaj nedeni olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra TKG'ya neden olmaktadır. İntrauterin adezyonlardaki TKG'nın mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometriyal fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyondur (16). Bu hastalardaki gebelik sonuçları genellikle kötüdür, adezyonları olan 200 hastayı kapsayan bir araştırma sonrasında bu hastaların %43'ünün steril olduğu ve %14'ünde TKG geliştiği gözlenmiştir (28).

d. Servikal yetersizlik

Servikal yetersizlik klasik olarak ikinci trimester gebelik kayıplarına neden olur. Servikal yetersizlik serviksin yapısal ya da işlevsel defekti nedeniyle ağrısız servikal dilatasyon ile birlikte term gebeliği taşıyamama durumu olarak tanımlanır (28). Servikal yetersizliğin gerçek insidansı bilinmemektedir, çünkü tanı klinik olarak konur, herkesin kabul ettiği objektif kriter yoktur. Ancak tanıyı koyabilmek için ardışık iki geç gebelik kaybı olması gerekmektedir. Servikal yetersizlik konjenital (DES maruziyeti) olabileceği gibi travmatik (forseps uygulamaları, dilatasyon yapılmadan uygulanan küretajlar) ya da cerrahi girişimlere (servikal konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü, lazer cerrahisi) bağlı olarak edinsel de oluşabilir.

C) Endokrin faktörler:

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojisinde %17-20 oranında tiroid hastalıkları, DM, polikistik over sendromu (PCOS), luteal faz defekti (LFD), hiperprolaktinemi gibi endokrin bozukluklar yer almaktadır (15).

a. Tiroid hastalıkları:

Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve LFD gibi üreme anormallikleri bulunur. Ek olarak erken gebeliğin metabolik talebinde artmış tiroid hormonu ihtiyacı vardır. Yapılan araştırmalarda tedavi edilmiş tiroid disfonksiyonu olan hastalarda gebelik kaybı riskinin artmadığı gösterilmiş olup tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kaybı riski artmış olarak rapor edilmiştir (28,53). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda tiroid otoantikörleri genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş olup TGK ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki bugün için hala tartışmalıdır (54). Ötiroid hastalarda bile tiroid otoantikörleri varlığında gebeliğin erken döneminde klinik hipotiroidi oluşabilmektedir (55).

b. Pregestasyonel Diabetes Mellitus:

Kötü kontrollü diabeti olan (ilk trimesterde yüksek HbAC düzeyleri) kadınlarda hem fetal kayıp hem de fetal anomali riski belirgin olarak artmış bulunmuştur (28). Subklinik diabeti olanlarda veya iyi kontrol edilmiş diabetik kadınlarda bu risklerde artış saptanmamıştır (28). Bununla birlikte diabetik hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada diabetik kadınlar arasında TGK riskinde artış olmadığı bulunmuştur (28).

c. Luteal Faz Defekti:

Luteal Faz Defekti, defektif corpus luteum'u ifade eden, gecikmeli endometriyal gelişimle birlikte olup yetersiz progesteron salınımı ile giden bir durumdur. Başarılı bir implantasyon ve erken gebeliğin devamı için progesteronun gerekliliğinden dolayı, luteal fazda progesteronun yetersizliği TGK ile birlikte (18). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda LFD prevalansı %23–60 arasında değişmektedir (28). Bugün için gebelik kayıplarının nedenleri arasında LFD'nin kanıtlanmış yeri yoktur (28).

Tekrarlayan gebelik kayıplarında LFD için standart tanısal kriterler bulunmamaktadır. Serum progesteron konsantrasyonları geniş dağılım aralığı göstermektedir ve güvenilir sonuç

alınamamaktadır çünkü corpus luteumdan progesteron salınımı ritmiktir (16). Bugün için hala standart olan tanı yöntemi luteal fazda yapılan endometriyal biyopsidir. Asıl amaçlanan biyopsi gününde ovulasyonun üzerinden kaç gün geçtiğinin biyopsi ile saptanmasıdır. Luteinizan hormon (LH) zirvesinin olduğu güne göre hesaplandığında geçen günle olgunlaşma arasında 2 günden fazla uyumsuzluk varsa tanı koydurur.

Epidemiyolojik araştırmalar düşük progesteron düzeylerinin follikül yapımının bozulmasına yol açmak suretiyle TKG'ya neden olabileceğini ortaya çıkarmıştır (28). Luteal Faz Defekti olan kadınlarda endometriyal proteinlerle ilişkilendirilmiş olan düşük progesteron düzeyleri rapor edilmiş olup bu değişikliğin TKG'ya yol açabileceği gösterilmiştir (28). Ancak başka bir çalışmada serum progesteron düzeylerinin gebelik sonuçları için prediktif olmadığı saptanmıştır (56).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar daha çok preovulatuvar endokrin olaylara bağımlı olan luteal fazın kalitesine odaklanmıştır. Özellikle folliküler fazdaki LH yüksekliğinin follikül gelişimini bozabileceği üzerinde durulmuştur (57). Gebelik öncesi folliküler faz LH düzeyleriyle gebeliğin prognozu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 8. günde yüksek LH düzeyi gösteren hastalarda gebelik kaybı insidansı %65 iken normal LH düzeyi olan hastalarda aynı insidans %12 olarak bulunmuştur (58).

d. Polikistik Over Sendromu (PCOS):

Genel popülasyonda %10–20 oranında gözlenen PCOS, TKG olan hastaların %20-40'nda gözlenmektedir (59). Polikistik Over Sendromu'nda yüksek LH seviyelerine ek olarak insülin rezistansına bağlı artmış glukoz ve insülin düzeyleri sıklıkla saptanır ve bu anormallikler TKG'nın oluşumunda rol alabilir (60,61).

e. Hiperprolaktinemi ve Azalmış Over Rezervi:

Hiperprolaktineminin TKG ile ilişkisi tartışılmaya devam etmektedir. Hayvan modellerinde, artmış prolaktin seviyesinin corpus luteum fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiş ancak bu konu insanlarda yeterli destek bulamamıştır (62). Bazıları artmış prolaktin seviyesinin, doğrudan endometriyum üzerindeki etkisi ile veya dolaylı olarak immün sistemi etkileyen mekanizmalarla gebelik kaybına neden olabileceğini ileri sürmüştür (63).

Over rezerv belirteçleri ile TKG arasında ilişki birçok çalışmada araştırılmış ancak günümüzde bu potansiyel ilişki hakkında ortak bir görüş oluşmamıştır (30,31,59).

D) Enfeksiyöz nedenler:

Gebelik kayıpları için spesifik bulaşıcı ajanları risk faktörü olarak gösteren çeşitli raporlar olmakla birlikte bakteriyel ya da viral enfeksiyonların TKG'nın nedenlerinden birisi olduğunu belirten kesin kanıt bulunmamaktadır (16). Tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak Chlamydia trachomatis enfeksiyonunu gösteren araştırmaların birisinde yüksek anti-Chlamydia antikoru organizmaya karşı artmış maternal immünolojik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir, fakat daha sonra yapılan prospektif araştırmada anti-Chlamydia antikor ile spontan gebelik kaybı arasında ilişki bulunamamıştır (64,65). Diğer araştırmalarda spontan gebelik kaybı ile genital Üreoplazma (Üreoplazma urealyticum) ve Micoplazma hominis enfeksiyonları arasındaki ilişki rapor edilmiştir (66). Öne sürülen fakat doğrulanmamış diğer mikroorganizmalar; Toxoplazma Gondii, Listeria Monocytogeneze, Camplobacter çeşitleri, herpes virüs, sitomegalovirüs'tür.

Her ne kadar ilk trimesterdeki bakteriyel vajinozis preterm doğuma ve ikinci trimester düşüklerinde neden olarak bildirilse de ilk trimester düşüklüğü için bu geçerli sayılmamaktadır (67,68).

E) Çevresel faktörler:

Çevresel faktörlere ilişkin bilgiler TKG'dan çok sporadik gebelik kaybı nedenleri arasında söz edilmektedir. Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet gibi çevresel toksinler, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziği gibi bazı faktörler gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir (69–71).

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi gebelik kaybı ile en fazla birlikteliği gösterilmiş çevresel faktörlerdir. Bu faktörler spontan gebelik kayıpları ile olduğu kadar TKG ile de ilişkili bulunmuştur (14). Sigaranın yan etkilerinin doza bağımlı olarak gebelik kaybı riskini arttırdığı tespit edilmiş olup sigaranın olumsuz etkilerinin günde 10 sigara ile bile görülebildiği belirtilmiştir (72). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte sigara içindeki nikotinin güçlü vazokonstriktör etkisi dolayısı ile uterin ve plasental kan akımını bozarak

gebelik kaybına yol açtığı şeklinde değerlendirilmektedir (14). Alkol, doza bağımlı yan etkileri olduğu bilinen bir teratojendir (72). Günde iki kadehin üzerinde alkol tüketimi spontan gebelik kayıp riskini ikiye katlamaktadır (73). Alkole bağlı yan etkiler sigara tüketimi ile artabilmektedir. Maternal kafein tüketimi ile gebelik kayıp riski arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalardan çoğu, aşırı kafein kullanımının (300mg/gün'den fazla veya 3 bardak/gün'den fazla kahve) spontan gebelik kaybını hafif oranda (iki katın altında) arttırdığını göstermiştir (72,74,75).

Spontan gebelik kaybı ile video terminalleri, mikrodalga fırınlar, yüksek enerjili elektrik hatları ve yeryüzünün yüksek bölgelerinde yaşama arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır (69). Gebelikte orta derecede yapılan egzersizin spontan gebelik kaybı ile ilişkisi olduğuna dair hiçbir ikna edici kanıt yoktur. Servikal yetmezliği veya serviksin anatomik bozukluğu olmayanlarda cinsel ilişki gebelik kaybı riskini arttırmaz (15).

F) Hematolojik nedenler:

Hemostatik sistem gebeliğin oluşması ve devamında önemli bir rol oynamaktadır. Trombofilik bir defekt, kişide tromboza eğilimi arttıracak bir koagülasyon sistem anomalisidir. Edinsel veya kalıtsal olabilen trombofililer oldukça sık görülmektedir, kalıtsal trombofili taşıyıcılığının beyaz ırkta %15'den fazla olduğu rapor edilmiştir (76). Her iki trombofilinin patofizyolojileri benzerdir; TKG olan bazı kadınlarda gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler kişide var olan pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırmaktadır ve böylece uteroplental kan akımında azalma, plasental tromboz ve gebelik kaybı oluşmaktadır.

Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu (1691. nükleotidde G→A) ve protrombin geninin etkilenmesi (20210.nükleotidde G→A) en sık görülenlerdir (77). Üçüncü sıklıkta görülen diğer bir mutasyon metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan geni (677.nükleotidde C→T) etkilemektedir; burada homozigot olanlarda tromboz için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye eğilim olmaktadır (78). Diğer tanımlanmış kalıtsal trombofililer, antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğidir. Tromboz ve gebelik kaybına neden olan yeni tanımlanmış diğer anormallik Faktör XII eksikliğidir (79).

Trombofililer ile gebelik kayıpları arasındaki ilişki gebelik kaybı zamanı (erken, geç) ve trombofili tipi ile değişmektedir. 31 çalışmadan elde edilen verilerle yapılan metaanalizde

trombofililerin her iki erken ve geç gebelik kayıplarına neden olduğu halde ikinci trimester ve daha sonraki gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (80). Şöyle ki gebeliğin yaklaşık 10. haftasında maternal intervillöz kan akımının olduğu düşünülecek olursa trombofililere bağlı gebelik kaybının daha çok gebeliğin 10. haftasından sonra oluşması beklenir. Ancak uterin kan akımına bağlı fetal dokuların beslenmesi dolayısı ile gestasyonel yaştan bağımsız olarak trombofililerin gebelik kaybı ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür (81).

Bugün için Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu ve Protein S eksikliği ile gebelik kaybı arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (80). Antitrombin III eksikliği, MTHFR gen mutasyonu ve Protein C eksikliği fetal kayıp ile ilişkili bulunmamıştır (18).

Akkiz trombofilik nedenler arasında aktive protein C rezistansı ve hiperhomosisteinemi yer almaktadır. Aktive protein C rezistansı gösterilen vakaların %80'inde faktör V Leiden mutasyonu saptanmakta olup bu hastalıkta sağlıklı insanlara göre homozigotlarda 50–100 kat, heterozigotlarda ise 5–10 kat artmış tromboz riski vardır (82). Hiperhomosisteinemi konjenital ya da kazanılmış bir hastalık olabilir. Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili yapılan bir çalışmada hiperhomosisteinemili kadınların %22'sinde TGK'nın mevcut olduğu bulunmuştur (21).

G) İmmünolojik faktörler:

Alloimmün ve otoimmün mekanizmaların TGK nedeni oldukları bildirilmiştir. Otoimmün bozukluklarda kişinin özel bir bölümüne karşı immün yanıt oluşmaktadır. Alloimmün bozukluklarda fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immün yanıt oluşmaktadır.

a. Otoimmün bozukluklar:

Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) ve APAS gibi klasik otoimmün hastalıklarda gebelik kaybı riskinin artmış olduğu ileri sürülmüştür.

Çeşitli araştırmalardan elde edilen veriler SLE'li kadınlarda gebelik kayıp riskinin yaklaşık %20 olduğunu belirtmektedir ve kayıplar daha çok ikinci ve üçüncü trimesterde olmaktadır (83). Sistemik Lupus Eritematozis'li kadınlarda görülen fetal ölümlerin hemen hepsi antifosfolipid antikorlarla (APLA) ilişkilidir. Gebelik kayıplarını önceden belirleyen

diğer üç ana faktör gebelik öncesi hastalığın bulunması, gebelik sırasında SLE tanısı alınması ve eşlik eden böbrek hastalığı olarak sıralanabilir (84).

Antifosfolipid antikorlar negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan IgM ve IgG tipindeki antikorlardır. Antifosfolipid Antikorlar ile trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye APAS denir ve birçok komplikasyonu sistemik olmakla birlikte bazıları da spontan düşük, preterm doğum, erken membran rüptürü (EMR), ölü doğum, IUGR ve preeklampsi gibi gebeliğe özgü komplikasyonları olan bir sendromdur (15). En son olarak 1998 yılında APAS tanı kriterleri yeniden değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonrasında kötü gebelik sonuçlarını da içeren APAS tanısında Sapporo kriterleri ortaya çıkmıştır (85). Klinik olarak da kullanılabilen bu kriterler aşağıda sıralanmıştır (86):

Bir hastanın APAS tanısı alması için klinik bulgulardan bir ya da daha fazlasına ve labaratuvar bulgularından bir ya da daha fazlasına sahip olması gerekir:

Klinik

1. Kesinlik kazanmış herhangi tipteki damar trombozu olayı
 - Venöz
 - Arteryal
 - Küçük damar
2. Gebelik komplikasyonları
 - 10. gebelik haftasından küçük üç ya da daha fazla ardışık spontan gebelik kaybı
 - 10. gebelik haftasından sonra bir ya da daha fazla fetal ölüm
 - Ağır preeklampsi veya plasental yetmezliğe ikincil olarak 34. gebelik haftasından önce bir ya da daha fazla preterm doğum

Labaratuvar (testler altı hafta veya daha uzun aralarla yapılan iki veya daha fazla ölçümde pozitif olmalıdır)

1. IgG veya IgM izotipindeki antikardiolipin antikorlarının plazma düzeylerinin orta veya yüksek seviyelerde pozitif olması
2. Lupus antikoagülan plazma seviyelerinin pozitif olması

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda yapılan geniş çalışmalarda APAS insidansının %3–5 arasında olduğu gösterilmiştir (87). Kötü gebelik sonuçları için ana risk faktörlerinden biri de gebelik sırasında antikardiolipin veya lupus antikoagülanı tipindeki APLA'ların

varlığıdır (15). Antifosfolipid Antikor'ların gebelik kaybına nasıl yol açtığı ile ilgili birkaç mekanizma önerilmiştir. Fosfolipidlere karşı oluşan antikorlar plasental damarlarda tromboksan sentezini arttırıp prostosiklin sentezini azaltabilirler. Sonuçta ortaya çıkan tromboza eğilimli durum vazokonstrüksiyona, trombosit agregasyonuna ve plasental enfarktlara yol açabilir (15). Diğer yandan trofoblast hücre kültürlerinden elde edilen in vitro kanıtlar, maternal damar duvarındaki APLA'ların trofoblast hücrelerinin endotele yapışmasını engellemek yolu ile endovasküler trofoblast invazyonunu bozduğunu göstermiştir (88). Ayrıca APLA'lar sinsityotrofoblast oluşumunu inhibe ederek de trofoblastları direk hasara uğratabilmektedir (15). Bu mekanizmalarla anormal endovasküler trofoblast invazyonu APAS olan kadınlarda erken gebelik kaybını ve daha hafif vakalarda uteroplasental vasküler yetmezliğe bağlı geç gebelik komplikasyonlarını açıklayabilmektedir (15).

b. Alloimmün Bozukluklar:

Teorik olarak normal gebelik, embriyonik dokulardaki paternal orjinli antijenlere karşı maternal immünolojik tanıma ve yanıt gerektirir ve maternal alloimmün yanıtta anormallikler TKG'ya neden olabilmektedir. İleri sürülen mekanizmalar, maternal sitotoksik antikor üretimi, maternal hücre aracılığıyla immün yanıtı önleyen bloke edici antikor üretiminin yetersizliği (anne ve baba antijenlerinin ileri derecede benzer olması) ve maternal-fetal yüzeyde işlem gören immün mekanizmalardaki sitokin regülasyonunun bozukluğudur.

Antipaternal lenfositik antikorlar, TKG nedeni olarak görülmektedir (16). Bununla birlikte normal gebeliklerde de bu antikorlar mevcut olabilmektedir ve TKG'dan çok fertil çiftlerde daha sık görülmektedir (89).

Tekrarlayan gebelik kayıplarındaki maternal bloke edici antikor teorisinde, maternal bloke edici antikorlarla fetal antijenlere karşı maternal tanıma ve yanıtta bozukluk olmakta ve embriyo, hücre aracılı immün rejeksiyona uğramaktadır (90). Bloke edici antikorlar normal gebelikte her zaman tespit edilmemekle birlikte, TKG'da sık olarak tespit edilmektedirler ve bunların varlığı bir sonraki gebelik sonuçları için tam olarak belirleyici değildir (91).

Anne ve baba arasındaki major histokompatibilite kompleks insan lökosit antijenlerinin (HLA) artmış benzerliği, paternal kaynaklı fetal antijenlerin anne tarafından tanınmasını engellemekte ve bazı bloke edici antikorların yetersiz üretimine neden olmaktadır (90). Çeşitli araştırmalar, TKG olan çiftlerde HLA benzerliklerini incelemiştir fakat sonuçlar çok değişken çıkmıştır (91). Yüksek HLA benzerliğinin TKG'da artışa neden olduğunun en iyi kanıtları

kapalı dini toplumlarda yapılan araştırmalardan elde edilmiştir. Bu toplumlarda yüksek HLA benzerliklerinin TGK'ya neden olduğu gösterilmiştir (16). Ancak dışa açık toplumlarda HLA homojenitesi yüksek olmadığından böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenleri arasında en yeni görüş maternal-fetal yüzeydeki lokal immün fonksiyonlardaki düzensizliktir. Araştırmalar, desiduada doğal öldürücü hücrelerle ilişkili büyük granüler lenfositlerin varlığı ve trofoblast antijenlerine karşı maternal immün hücrelerin sitokin salınım paternleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda desiduada artmış doğal öldürücü hücre aktivitesi gösterilmiştir ve periferel doğal öldürücü hücre sayısındaki artış bir sonraki gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur (92,93).

Normal gebeliği olan kadınlarda doğunda tanımlanmamış trofoblast antijenlerine karşı yardımcı T lenfosit 2 (TH2) ağırlıklı immün yanıt oluşmakta iken TGK olan kadınlarda embriyoya zararlı olabilecek yardımcı T lenfosit 1 (TH1) ağırlıklı inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (94). Sebebi açıklanamamış TGK olan kadınlarda %15-20'sinde, in vitro, trofoblastik antijenlere karşı TH1 hücresel immün yanıt olduğu gözlenmiş (16). Normal reproduktif öyküsü olanlarda bu oran %3'n altındadır (94). Maternal-fetal yüzeyde bulunan periferel lenfositlerin sitokin salınım paternleri ve TH1 ağırlıklı inflamatuvar yanıtın gebelik kaybı nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir ve tartışmalıdır.

2.1.4 NEDENİ AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI:

Doğru ve sistematik incelemelerden sonra bile TGK olan kadınlarda yarısından fazlasında reproduktif öyküsünü açıklayabilen bir neden saptanamamaktadır. oğunda bir sonraki gebelik de aynı şekilde sonlanmaktadır. Daha nceki gebeliği ikinci trimester kayıpla sonuçlanan kadınlarda prognoz kötüdür ve preterm doğum, ölü doğum ve neonatal ölüm riskleri yüksek olmaktadır (95).

2.1.5 GEBELİK ÖNCESİ DEğERLENDİRME:

Gebelik kaybı gebeliğin hangi döneminde olursa olsun trajik bir süreçtir ve TGK yaşayan çiftlerin danışmanlığı ve değerlendirilmelerinde duyarlı olmak gerekir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde potansiyel yararı olan araştırmalar her iki ebeveyninden ayrıntılı anamnez almak, özellikle pelvik muayeneye dikkat ederek uygulanan tam bir fizik muayene ve laboratuvar testleri uygulamaktır.

A) Anamnez:

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle değerlendirilen hastalardan detaylı medikal, ailesel, genetik ve menstruel öykü alınmalıdır. Ebeveynlerin sigara, alkol, kafein kullanımı ve çevresel toksinlere maruziyeti irdelenmelidir.

Daha önceki gebeliklerle ilgili detaylı bilgi alınmalıdır. Daha önceki gebelik kaybı sırasındaki gestasyonel yaşı, komplikasyonları, ultrasonografi (USG) bulguları, patoloji raporları ve varsa ebeveynlere ait ve abortus materyaline ait kromozomal analiz sonuçları sorgulanmalıdır.

B) Fizik Muayene:

Fizik muayene, boy ve kilo ölçümü, kan basıncı ölçümünü içerecek şekilde yapılmalı ve endokrin hastalık işaretlerine dikkat edilmelidir. Tiroid disfonksiyonunu düşündürecek tiroid büyümesi ya da guatr varlığı, hiperprolaktinemiye işaret edecek galaktore varlığı, hirsutizm muayenesi yapılmalıdır.

Pelvik muayene sırasında serviks olası enfeksiyon bulguları, DES maruziyeti ve geçirilmiş cerrahi yönünden incelenmelidir. Uterus boyutları olası myom açısından bilgi verirken over boyutlarının artışı PCOS varlığına işaret edebilir.

C) Laboratuvar değerlendirmesi:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların laboratuvar değerlendirmeleri şunları içermelidir (Tablo II) :

1. Ebeveynlerin karyotip analizi
2. Uterin kavitenin Histerosalpingografi (HSG) ya da ofis histeroskopi ile değerlendirilmesi
3. Serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi
4. Zamanlı endometriyal biyopsi: Ovulasyonu belirleyip LFD hakkında bilgi verebilir. Ancak invaziv bir yöntem olduğundan günümüzde uygulanması ile ilgili çelişkili bilgiler vardır. LFD tanısı koyulacak olursa serum prolaktin düzeyleri ve androjen profili gibi ileri incelemeler yapılması gerekmektedir.

5. Antikardiolipin antikorlar ve Lupus antikoagulan düzeyleri

6. Protrombin gen mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu, Aktive Protein C rezistansı, homosistein düzeyleri, Protein S düzeyi

Tablo II. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tanısal Değerlendirme (14)

Etyoloji	Önerilen tanısal değerlendirme
Genetik	Parental karyotip
Anatomik	HSG veya ofis histeroskopi 2D yada 3D USG Sonohisterografi
Endokrin	TSH İnsülin rezistansı-Serum prolaktin düzeyi Over rezerv testleri Antitiroid antikorlar Luteal faz süresi
İnfeksiyöz	Kronik endometrit/servisit varlığı immüno Kompromize kişilerde önerilir
Otoimmün	Antikardiolipin antikor düzeyleri Lupus antikoagulan
APS ile ilişkili olmayan trombofililer	Faktör V Leiden mutasyonu-Protrombin gen mutasyonu Aktive Protein C rezistansı-Serum homosistein düzeyleri
APS, antifosfolipid antikor sendromu; HSG, histerosalpingografi; TSH, tiroid stimulan hormon	

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda geçerliliği veya kullanımının yararı kanıtlanmamış testler şunlardır:

1. Over rezerv testleri: Siklusun üçüncü günü follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyi bakılması veya klomifen sitrat testi uygulanması. Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre TKG olanlar dahil tüm hastalarda kötü sonuçların işaretini vermektedir (30,31).

2. Luteinizan hormon veya androjen seviyeleri kullanılarak PCOS'un serolojik kanıtlarının aranması yararlı olabilir (59).

3. Yardımcı T lenfosit 1 ve TH2 sitokin kontrol bozukluğunun periferdeki kanıtlarının araştırılması: Geniş vakalı çalışmalar TKG olan hastalarda gebelik sonucu ile periferdeki sitokin değişimi arasında bir ilişki gösterememişse de bazı küçük çalışmalar TKG olan hastalardan bir sonraki gebeliğini kaybedecek olanlarda TH1 profiline doğru kayma göstermişlerdir (94,96).

4. Açıklanamayan TKG olan hastalarda aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılarak hiperkoagülabilitenin test edilmesi önerilmiştir (6).

5. Birkaç küçük araştırmada, prognozu yansıtmaması ve hasta danışmanlığında yardımcı olması amacıyla, gebelik öncesi periferdeki doğal öldürücü hücrelerin sıklığının ve aktivitesinin ölçülmesi önerilmiştir (97).

6. Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastalar ötiroid olsalar bile antitiroid antikorların araştırılması tartışmalıdır. Bazı araştırmalar bu antikorların varlığı ile TKG arasında ilişki olmadığını göstermişse de diğer çalışmalardan bazıları TKG olanlarda bu antikorların sıklığının arttığını bulmuştur (98,99).

7. Lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikorları dışındaki çeşitli otoantikorların varlıklarının araştırılması ateşli şekilde savunulmuşsa da fikir birliği oluşmamıştır (100). Özellikle antifosfatidilserin ve anti- β_2 glikoprotein 1 (anti- β_2 G1) gibi bazı APLA'ların varlığının araştırılması çekicidir çünkü varlıkları ile plasental patoloji arasında ilişki mekanizması kurulmuştur (101,102). Son zamanlarda yayımlanan geniş bir seride anti- β_2 G1'in TKG için risk oluşturduğu gösterilmiştir (103). Bilinen bir otoimmün hastalığı ve TKG olan hastalarda ek antifosfolipid antikor testleri gerekebilir (104).

8. Mikoplazma, üreoplazma ve klamidya için servikal kültürlerin alınması düşünülebilir.

Modern klinik yaklaşımda TKG olan hastaların değerlendirilmesinde yeri olmayan araştırmalar şunlardır:

1. Antinükleer antikorlar ve antipaternal sitotoksik antikorlar gibi serumda veya bölgeye özgü otoantikorların ve alloantikorların araştırılmasını içeren yoğun testler hem pahalıdır hem de yararı kanıtlanmamıştır.

2. Dışa dönük toplumlarda babanın HLA profilinin saptanması hiçbir zaman endike değildir. HLA paylaşımının kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu sadece devamlı ve yüksek oranda kendi içinde evlilik yapan kısıtlı sayıdaki toplumlarla sınırlıdır (15).

3. Karışık lenfosit kültürlerinin yararı kanıtlanmamıştır.

4. Baskılayıcı hücre veya sitokin, onkogen büyüme faktörleri gibi olasılıklar veya embriyotoksik maddelerin, klinik önemleri kanıtlanmadan, ölçümlerinin rutin yapılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

D) Abortus Karyotiplemesi:

Birçok kişi gebelik kaybı sonrası materyalin karyotiplenmesini gereksiz ve pahalı olarak görmektedir. Diğer bir görüş ise bunu ayrıntılı olarak değerlendirilecek çiftlerin ayırt edilmesi açısından önemli bulmaktadır.

Ne yazık ki karyotipleme kesin bilgi vermemektedir. Karyotipleme yararlı olabilir fakat dikkatli değerlendirilmesi gereken sınırlamalar ve tuzaklar vardır. Erken gebelik kayıplarının çoğunda viabilite klinik semptomlardan önce kaybolmaktadır ve bundan dolayı kültürde üreme olmamaktadır. Spontan olarak elde edilen doku örneklerinde kültür şansı küretajla elde edilenden daha azdır (25).

Düşük materyalinin karyotipleme sonucunun normal olması diğer olası TKG nedenleri göz önüne alınarak genetik faktörlerin sebep olamayabileceği şeklinde açıklanabilir (105). 46XX şeklindeki normal karyotip maternal hücre kontaminasyonunun sonucu olabilir ve hücre kültürü için koryonik villusların izolasyonunu gerektirmektedir (106–108). Erken gebelik kayıplarında embriyoskopik ve sitogenetik çalışmaların sonuçları normal karyotip çıkarsa genetik nedenler dışlanmalıdır.

Trizomi, monozomi veya poliploidi gösteren anormal abortus karyotipi, bunun şans olduğunu ve tekrarlama riskinin genellikle belirgin şekilde artmadığını belirtmektedir (109).

Dengesiz kromozomal translokasyon gösteren bir abortus, eşlerden birinin aynı translokasyon taşıyıcısı olduğunu göstermektedir. Bu her iki partnerin karyotip incelemesi sonrası belirlenebilir.

2.1.6 TEDAVİ:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların tedavisindeki gelişmeler ne yazık ki çok yavaş olmuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar aslında TKG öyküsü olan hastaların çoğunun bir sonraki gebeliklerinin başarılı olacağını bulmuştur (15).

Bu nedenle bazı istisnalar dışında TKG için uygulanan tedavilerin çoğunluğu deneysel kabul edilmelidir.

Çiftler onların sıkıntıları duyumsanarak ve duyarlı olarak tedavi edilmelidirler. Kanıtlanmamış tedavi yöntemlerinin uygulanmamasına özen gösterilmelidir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar için var olan tedavi seçenekleri içinde verici oositinin veya sperminin kullanılması, preimplantasyon genetik tanı (PGT) , antitrombotik ajanların kullanımı, anatomik anormalliklerin onarılması, endokrin bozuklukların

düzeltilmesi, enfeksiyonların tedavisi ve bağışıklıkla ilgili ilaç ve girişimlerin kullanılması yer alır. Tüm hastalara psikolojik danışmanlık ve destek önerilmelidir.

A) Genetik faktörlerin tedavisi:

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilendirilmiş genetik faktörler varlığında iki farklı yaklaşım seçeneği mevcuttur.

Preimplantasyon Genetik Tanı, in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası oluşacak embriyoların prekonsepsiyonel genetik incelemesi için yapılan birtakım teknikleri ifade etmektedir. Preimplantasyon Genetik Tanı, kalıtsal tek gen defekti (kistik fibrozis, Duchenne kaslar distrofi, talasemi) olan oosit veya embriyoların teşhisinde, sayısal (anöloid) ve yapısal kromozom anormalliklerinin (translokasyon, inversiyon) saptanmasında kullanılmaktadır (16,110). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastaların tedavisinde PGT'nin etkinliği halen araştırılmaktadır (15,111). Preimplantasyon Genetik Tanı ile seçilmiş embriyoların gebelik kaybı yüksek olan kadınlarda implantasyon oranlarını arttırdığı ve abortus oranını düşürdüğü bildirilmiştir (112–115). Yaşlı kadınlarda ve TGK öyküsü olanlarda anöloidi taraması için yapılan PGT'nin kesin faydası henüz net değildir ve kar/zarar analizleri yapılmamıştır. Aynı kadın grubunda spesifik IVF endikasyonu olanlarda bu yöntemin kullanımı düşünülebilir. Birisi dengesiz kromozom taşıyıcısı olan TGK öyküsü olan çiftlerde IVF'de PGT ile normal veya dengeli embriyoların transferi gebelik oranlarını düzeltmekte ve spontan gebelik kaybı oranını azaltmaktadır (116).

Ebeveynlerden birinde resiprokal translokasyon olan çiftlerde düşük riski yaklaşık %50'dir. Robertsonian translokasyonda risk %25 kadardır (18). Dengeli kromozom anormalliği olan çiftlerin çoğunun sağlıklı çocuğu vardır; ancak homolog Robertsonian translokasyonda her zaman fetal anöloidi oluşur. İşte bu durumda ikinci seçenek olarak donör sperm ya da oosit kullanımı önerilmektedir.

Anormal paternal karyotip bulgusu halinde çiftlere genetik danışma verilmelidir. Genetik danışma çiftlere istendiği takdirde, gelecek gebelikler için prognostik bilgi, prenatal tanı seçenekleri, aile kromozomunun yapıma olanağını verecektir. Eğer yeni bir gebelik oluşursa gebelik ürününün karyotipi, paternal karyotip ne olursa olsun yapılmalıdır.

B) Anatomik faktörlerin tedavisi:

Unikornu uterusu cerrahi prosedürlerin hiçbirisi uterusu genişletmemektedir. Servikal serklaj sonrası başarılı gebelik bildiren birçok rapor olmakla birlikte unikornu uteruslarda serklajın etkinliği net değildir. Elde edilen kanıtlar unikornu uterus olan kadınlarda, daha önce ikinci trimester gebelik kaybı veya progresif servikal kısalması olanlarda servikal serklaj yapılabileceğini göstermektedir (46).

Didelfis uterusu tek cerrahi endikasyon var olan longitudinal vajinal septumun (%75 sıklıkta) rezeksiyonudur (16). Birleştirme prosedürleri genellikle gereksizdir ve uğraş gerektirir fakat birçok gebelik kaybı ve viabilite öncesi doğumu olanlarda yararları olabilmektedir. Cerrahi uygulanacaksa önerilen teknik, iki fundusun birleştirilip servikslerin ayrı bırakılmasıdır (16).

Bikornu uterus varlığında her ne kadar birleştirme prosedürlerinin faydaları sistematik olarak araştırılmamışsa da, cerrahi genellikle gereksizdir ve sebebi açıklanamamış TKG ve viabilite öncesi doğum öyküsü olanlarda düşünülmelidir (46). Tercih edilen cerrahi prosedür Strassman abdominal metroplasti olmalıdır; operasyon öncesi ve sonrası gebelik sonuçlarının karşılaştırılması seçilmiş kadınlarda yapılan cerrahinin başarılı olduğunu göstermektedir (16). Konjenital uterin anomaliler içerisinde bikornu uteruslarda servikal yetersizlik sıklığı yüksektir ve bunlarda servikal serklaj fetal yaşam oranını düzeltmektedir (16).

Her zaman kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmasa da uterin septum, TKG olan hastalarda saptandığı zaman cerrahi onarım gerekmektedir. Histeroskopik septoplasti düşük morbidite ve operasyon sonrası gebelik sonuçları oldukça iyi olan kısa süreli ve güvenilir bir endoskopik yöntemdir (44,46). Öyle ki başarılı histeroskopik septum rezeksiyonu uygulanan hastalarda normale yakın gebelik sonuçları elde edilebilmektedir, bu işlem ile term doğum oranı %75 ve canlı doğum oranları %85 gibi oldukça yüksek değerlere ulaşabilmektedir (117).

Servikal yetmezliğe bağlı gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda servikal serklaj endikasyonu vardır. Bu işlem genellikle ikinci trimesterin erken döneminde fetusun canlı olduğu kontrol edildikten sonra yapılır.

İntrauterin DES maruziyetine bağlı uterin anomalisi olan hastalarda servikal serklaj ilk seçenek olmalıdır(15).

Son yapılan araştırmaların sonuçlarına göre çapı 5 cm'den büyük intramural myomlar ile kaviteyi dolduran submukoz myomlara myomektomi uygulanmalıdır (14). Uygulanan myomektominin canlı doğum oranlarını %57'den %93'lere kadar önemli oranda arttırdığı

gösterilmiştir (50). Myomektomi laparotomik, laparoskopik ya da histeroskopik uygulanabilir.

İntrauterin adezyonlar histeroskopik adezyolizis ile düzeltilebilir, rahim içi araç (RİA) yerleştirilebilir ve cerrahi sonrası östrojen verilebilir.

C) Endokrin faktörlerin tedavisi:

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda, kan glukoz ve hemoglobin A1C düzeylerinin ölçümü bilinen veya tahmin edilen diabeti olanlarda yapılmalıdır, fakat bunun dışında rutin olarak kullanılmamalıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı olup yüksek hemoglobin A1C konsantrasyonu olan diabetik kadınlarda, prekonsepsiyonel uygun glisemik kontrol için bilgilendirme gereklidir (18).

Klinik hipotiroidisi olan TGK yaşayan kadınlara tiroid hormonu eşdeğerleriyle yapılan yerine koyma tedavisi yararlıdır ve önerilmektedir (53).

Hastalığın artmış gebelik kayıp riskiyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde, PCOS'lu hiperinsülinemik ve TGK olanlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk tedavi insülin duyarlılaştırıcı ajan olarak bilinen metformin olmalıdır (118-120). Metforminin tek başına normal ovulatuvar fonksiyonu sağlayamadığı durumlarda klomifen sitrat tedaviye eklenmelidir. Tedavi gebelikte veya ilk trimester sonunda kesilebilmekle birlikte gestasyonel diabet riskini azaltması açısından gebelik boyunca da kullanılabilir (118,121). Metformin kategori B ilaç olarak sınıflandırılmaktadır (hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilmemiş) ve kadınlarda yapılan sınırlı çalışmalarda teratojenik veya ağır yan etkiler gözlenmemiştir (16,118).

Luteal Faz Defekti saptanan hastalarda klomifen sitratın var olan bozukluğu belirgin şekilde düzelttiği gösterilmiştir (16). Luteal Faz Defekti'nde uygulanan progesteron desteğinin yarar sağladığı doğrulanmamıştır (18). Bir meta analiz, TGK olan hastalarda progesteron desteğinin yararlı olduğunu bildirmekteyse de o meta analiz ancak üç küçük araştırma üzerine yapılmış bir değerlendirmedir (18). Günümüzde birçok klinisyen tarafından TGK ve LFD saptanan hastalarda gebeliğin erken döneminde progesteron desteği verilmektedir. Progesteron genellikle intravajinal jel şeklinde önerilmektedir. Gebelik sırasında progesteron içeren preparatların kullanılmasının fetal hipospadias riskinde önemli

oranda artışa yol açtığı gösterilmiştir (122). Erken gebelikte human koryonik gonadotropin (hCG) eklenmesi ile yapılan plasebo kontrollü çok merkezli küçük bir çalışmada gebelik gidişine bir etkinin olmadığı ortaya konmuştur (18).

D) Enfeksiyöz etkenlerin tedavisi:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda immün sistem bozukluğu, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü veya anamnezi varsa ve enfeksiyonu düşündürecek semptomları veya muayene bulguları mevcutsa ayıntılı enfeksiyon etkeni araştırılması veya enfeksiyon tedavisi uygundur (15). Yapılan kontrolsüz çalışmalardan bazıları genital Mycoplasma ve TKG olan kadınlarda ampirik antibiyotik tedavisinin gebelik kaybı riskini azalttığını göstermiştir (16).

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan tüm kadınlar rubella antikor durumu yönünden araştırılmalı ve oluşacak gebelikleri öncesinde aşılmalıdır.

E) İmmünolojik nedenlerin tedavisi:

a. Otoimmün Nedenlerin Tedavisi

Antifosfolipid Antikor Sendromu için uygulanan tedavi, antitrombosit ajanları (aspirin), antikoagülan (heparin) ve immünsupresif tedavileri (prednizon, intravenöz immünglobulinler) içermektedir. Düşük doz aspirin (75–80 mg/gün) ve subkutan heparin (5000 ünite, günde iki kez) kombinasyonunun gebelikte kullanımı en iyi APAS hastalarında çalışılmış ve etkili bulunmuştur (123–125). Birçok araştırma heparinin aspirinden daha etkili, heparin ve aspirin ile kombine tedavinin de ayrı ayrı uygulamalardan daha etkili olduğunu göstermiştir (123,125). Araştırmalardan biri de heparinle tedavinin aspirin kadar etkili olmadığını göstermiştir (126). Gebelik sürecinde düşük doz aspirin kullanımı güvenilir kabul edilmektedir (18). Heparin de plasentayı geçmemesi nedeniyle teratojenik değildir ve fetal kanama yapmaz. Kombine tedavi rejiminde, gebeliğin hazırlık aşamasında düşük doz aspirin başlanır ve ilk gebelik tesbit edildiği zaman da heparin ilave edilir. Kombine tedavi ile canlı doğum oranları %70–80 iken sadece aspirin alan veya hiç tedavi almayanlarda bu oran %20–40'tır (123,125). Bununla birlikte, uygulanan tedavi yüksek gebelik komplikasyonlarını (erken doğum, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm, preeklampsi ve plasental ayrılma) önleyememekte ve anne için ek riskler (mide kanaması, osteopeni) getirebilmektedir (125).

Yeni üretilen heparin formülü olan düşük moleküler ağırlıklı heparinin (DMAH) birkaç yönden fraksiyone olmayan heparinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (15). Bu yeni formüllerin yüksek antitrombotik oranı olmasının yanında düşük trombositopeni ve osteopeni riskleri vardır. Yarı ömürleri oldukça uzun olan bu moleküllerin uygulanmasında kullanılan doz ve takip aralıkları hasta uyumunu arttıracak şekilde az olmaktadır (127). Her ne kadar DMAH'nin gebelerde kullanım deneyimi sınırlı olsa da TGK ve APAS olan kadınlarda yapılan araştırmalar tedavinin güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir (124,128-130).

Tekrarlayan gebelik kaybı ve APAS birlikteliği olan kadınlarda prednizonun bazı etkileri olabilir fakat bu tedavinin riskleri (diabet, hipertansiyon, erken doğum) yararlarından fazladır; aspirin ve heparin ile kombine tedavi prednizon tedavisi ile karşılaştırıldığında daha etkili ve daha güvenilir olarak bulunmuş (16). Yine tedavide intravenöz immünglobulinler (IVIG) de kullanılmış ancak yeni bir randomize çalışmada, APAS'a bağlı gebelik kayıpları olan hastaların tedavisinde aspirin+heparin kombinasyonu, IVIG kullanımına üstün bulunmuştur (131).

b. Alloimmün Nedenlerin Tedavisi:

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak trofoblast antijenlerine karşı anormal maternal hücresel ve humoral immün yanıt fikri, sebebi açıklanamamış ve alloimmün olduğu düşünülen TGK olan kadınlarda iki farklı immünoterapi yönteminin gelişmesine olanak vermiştir. Birisi immunstimülan (paternal lökosit immünizasyon), diğeri immünsupresif (IVIG) yöntemdir.

Paternal lökosit immünizasyonu, transplantasyon uygulanan kişilerde verici lökositlerin allograft rejeksiyonuna olan etkileri üzerine geliştirilmiştir ve TGK olan kadınlarda dolaşımdaki doğal öldürücü hücre sayısını azalttığı kanıtlanmıştır (16). Yakın zamanda yapılan, geniş randomize çok merkezli çalışmada paternal lökosit immünizasyonunun, anne yaşı, daha önceki düşük sayısı ve daha önceki canlı doğum sayısından bağımsız olarak nedeni açıklanamamış TGK'da tedavi etkinliği kanıtlanamamıştır ve bu hastalarda immünizasyon önerilmemektedir (16). Yine yakın zamanda yapılan bir metaanalizde de aynı sonuçlar bulunmuştur (132).

Sebebi açıklanamamış TGK olan kadınlarda IVIG ile yapılan tedavinin, yapılan randomize çalışmalarda gebelik sonuçlarına olumlu etkisi gösterilememiştir (16,91,132).

F) Herediter trombofililerin tedavisi:

Bugün için trombofilik defektlerde önerilen tedaviler şunlardır:

1. Hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda folik asit ve B12 vitamin desteği
2. Kişisel veya ailesel trombofilik komplikasyon öyküsü olmayan izole kalıtsal trombofilisi olanlarda profilaktik antikoagülasyon önerilir.
3. Kombine trombofilik defektleri olan kadınlarda terapötik antikoagülasyon önerilir.

Hiperhomosisteinemisi olan hastalarda homosistein düzeyleri tedavi öncesi bakılıp diyet ile tedaviye olan yanıt değerlendirilmelidir. Diyet tedavisine refrakter hiperhomosisteinemide profilaktik antikoagülasyon düşünülebilir (133).

Tekrarlayan gebelik kaybı ve kalıtsal trombofilik defekti olan kadınlar için, asemptomatik olduklarında, gebelikte, tromboprofilaksi etkinliği prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmamıştır. Kontrolsüz tedavi çalışmalarında, TKG ve bir ya da daha fazla trombofilik bozukluğu olan kadınlarda tek başına veya aspirinle birlikte uygulanan heparinin canlı doğum oranını düzelttiği bildirilmiştir (129,130,134). Bu tedavinin özellikle faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili aktive protein C rezistansı saptanan hastalarda etkinliği gösterilmiştir (128-130).

Tablo III. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyolojiye Yönelik Tedavi Seçenekleri (14)

Etyoloji	Etyolojiye Göre Önerilen Tedaviler
Genetik Dengesiz translokasyon	Genetik danışmanlık IVF ile PGT Donor gametler
Anatomik Mülleryen anomaliler Asherman sendromu Myomlar	Histeroskopik septoplasti Histeroskopik myomektomi Histeroskopik adezyolizis Myomektomi(çapı 5 cm'den büyük intramural ve submukoz myomlar)
Endokrin PCOS Hipotiroidizm LFD(açıklanmamış) Diabetes Mellitus	Metformin Tiroid hormon replasmanı Progesteron desteği Kan şekeri regülasyonu, gerekirse insulin
İnfeksiyöz	Enfeksiyon bulguları varlığında antibiyotikler
Otoimmün APAS	Düşük doz aspirin+ heparin(DMAH)
Diğer Kalıtsal-edinsel trombofililer Çevresel faktörler	Kombine trombofilik defektler-Terapotik antikoagülasyon Kişisel veya ailesel trombotik komplikasyon öyküsü olmayan izole trombofilik defekt- profilaktik antikoagülasyon Hiperhomosisteinemi-Folik asit+ B 6ve B12 vitamini desteği Diete refrakter hiperhomosisteinemi-profilaktik antikoagülasyon sigara,alkol,kafein maruziyetinin sınırlandırılması
APAS, Antifosfolipid Sendrom; IVF, İn Vitro Fertilizasyon; DMAH, düşük moleküler ağırlıklı heparin; PCOS, Polikistik Over .sendromu.	

2.1.7 NEDENİ AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINA YAKLAŞIM:

Gebeliğin ilk trimesterinde sık antenatal takip, iyimser olmak ve duygusal desteğin ayrı tedavi değeri vardır (16). Açıklanamayan TGK olan hastalarda sadece bahsedilen destekleyici bakımla başarılı bir gebelik beklentisi %75 olmaktadır (20). Bu veriler, açıklanamayan TGK olan kadınlarda ampirik tedavinin gereksiz olduğunu ve yapılmaması gerektiğini göstermektedir (18).

Sigara içmeyi bırakmanın, fazla alkol ve kafein tüketiminin önlenmesi, dengeli beslenmenin önemi vardır. Beklenen gebelikten en az iki ay önce folik asit (400mg/gün) başlanması nöral tüp defektlerini önlemede endikedir.

2.1.8 İZLEYEN GEBELİKTE, DOĞUMDA VE PUERPERİMDA YÖNETİM:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda var olan gebeliğin izleminde strateji, önceki gebeliklerdeki gebelik kaybı nedenine göre değişmektedir. Gebelik haftası 24'ü bulsa bile,

bilgiler TKG olan kadınlarda geç gebelik komplikasyonları (preeklampsi, plasenta dekolmanı, IUGR, preterm doğum, perinatal gebelik kaybı ve operatif doğum olasılığı) olabileceğini göstermiştir (18). Gebenin yakın izlemi, obstetrik ve neonatal yoğun bakım alanında özelleşmiş bir ünitede planlı doğum imkanı sağlanmalıdır.

A) 1. Trimester:

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin sıkıntıları çok fazladır ve ilk trimester boyunca destek ve güvence gereksinimi vardır. Erken gebelikte viabiliteyi öngörmek ve doğrulamak için USG önemlidir ve kalp atımı gözlendiğinde maternal güven sağlanır. Daha nceki gebelik kayıplarının olduğu haftaya kadar iki haftaya bir USG yapılır. Antifosfolipid Antikor Sendromu olan hastalara aspirin ve heparin tedavileri planlanır. Tedavi uygulanan hastalarda ilk trimester boyunca haftalık trombosit sayımı yapılmalıdır.

B) 2. Trimester:

Gebelikte servikal yetersizlik şüphesi oluştuğunda, serviksin transvajinal USG ile değerlendirilmesi, yüksek riskli gebelerde preterm doğumun erken tanısı ve servikal uzunluk ve şeklin saptanmasında objektif ve noninvaziv yöntemdir (135–137). Servikal serklaj servikal yetersizliğin bilinen tedavisidir. Ancak, dört randomize kontrollü çalışma metaanalizi, gebelik kaybını önlediğini veya preterm doğum ya da midtrimester gebelik kaybı riski olanlarda preterm doğumu servikal faktörler nedeniyle azalttığını kanıtlayan sonuca ulaşamamıştır (138). Üç ya da daha fazla ikinci trimester gebelik kaybı olan ya da preterm doğumu olan kadınlarda yarar en fazladır. Profilaktik serklaj planlanan hastalara bu işlem 13–16 hafta arasında planlanmalı ve sütürler 37–38. haftalarda alınmalıdır.

Antifosfolipid Antikor Sendromu tanısı almış olgularda, 22–24 hafta arasında yapılacak Doppler USG ile uterin arter değerlendirmesi, preeklampsi ve IUGR erken tanısını koymada yararlı olabilir (18)

C) 3. Trimester:

nc trimsterde, fetal gelişimin USG ve umblikal arter dopleri ile izlenmesi önerilmektedir. İnteruterin gelişme geriliği riski, TKG olan kadınlarda özellikle APAS ya da kalıtsal trombofilisi olanlarda artmıştır (18).

D) Doğum Ve Puerperium:

Eğer gebelik iyi gidiyorsa, TKG öyküsü artmış tetkik için bir endikasyon değildir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftler genellikle elektif sezaryen ile doğum yapmak ister. Obstetrisyenler, psikolojik nedenler ile bu yaklaşımı ya da elektif doğum indüksiyonunu kabul edebilir.

Heparin alan hastalarda, epidural hematoma riskini azaltmak ve anestezi ile eşgüdüm için bölgesel anestezi planlamak önemlidir. Günümüzdeki klavuzlar, düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasından en az 12 saat geçmeden ve anfraksiyone heparin son dozundan 6 saat geçmeden bölgesel anestezi tekniklerinin kullanılmamasını önermektedir (18,139). Epidural katater çekilmesinden sonra 4 saat geçmeden heparin uygulanmamalıdır.

Yayımlanan son klavuzlara göre, kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda, trombofilinin tipine veya diğer trombotik risklere göre postnatal tromboprofilaksi yapılmalıdır (139). Tekrarlayan düşük dışında semptomu olmayan APAS'ı olan kadınlarda rutin postnatal tromboprofilaksi yapılması gerektiğine ilişkin bilgi yoktur.

2.1.9 PROGNOZ:

Başarılı bir gebeliğin prognozu gebelik kaybının altında yatan sebebine ve epidemiyolojik olarak daha önceki gebelik kayıplarının sayısına bağlıdır (Tablo IV) (15). Değişik araştırmaların sonuçlarına göre APAS, anatomik anormallikler ve endokrin hastalıkların uygun şekilde tedavisi ve düzeltilmesi ile gelecek gebelikteki başarı oranı %60–90 olarak rapor edilmiştir (15). Sitogenetik nedenlerle gebelik kaybı olan çiftlerde başarılı bir gebelik elde etme oranı %20–80 olarak bulunmuştur (15,140,141).

Ayrıca yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar daha önce dört gebelik kaybı olanlarda bile canlı doğum oranının %60 olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda fetal kalp aktivitesinin gösterilmesinin gebelik başarısı açısından prognostik değeri olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda altında yatan tanıya göre fetal kalp atımının gözlenmesinin prognostik değeri değişmektedir. Antifosfolipid Antikor Sendromu olan TKG olan hastalarda, fetusların %86'sında, ölmeye önce fetal kardiyak aktivitenin gösterildiği bulunmuş (15). Yayımlanmış prospektif gözlemsel bir araştırmada ise açıklanamayan TKG olan 325 olgu takip edilmiş ve 55 gebelik kaybının sadece %3'ünün transvajinal USG'de fetal kardiyak aktivite gözlemlendikten sonra gerçekleştiği bulunmuştur (142).

Tablo IV. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Prognoz (15)

Canlı Doğum İçin Prognoz	
Takiben	
Bir spontan kayıp	%76
İki spontan kayıp	%70
Üç spontan kayıp	%65
Dört spontan kayıp	%60
Varlığında	
Genetik faktör	%20-80
Anatomik faktör	%60-90
Endokrin faktör	> %90
Enfeksiyon faktörü	%70-90
Antifosfolipid antikoru	%70-90
TH1 hücresel bağışıklık	%70-87
Bilinmeyen faktörler	%40-90
Fetal Kalp Aktivitesi Göörüldükten Sonra	
Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı	%77-97
APAS ve tekrarlayan gebelik kaybı	%30-70

2.2 TAFİ (TROMBİN İLE AKTİFLENEN FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜ):

2.2.1 GİRİŞ:

Son yıllarda yeni bir fibrinolitik inhibitör olan TAFİ; EC 3.4.17.20 tanımlandı. Koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki hassas dengede ve trombine bağlı antifibrinolitik etkiyi oluşturmada büyük rolü olduğu düşünülen bu molekül bir karboksipeptidazdır ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesidir. Karboksipeptidazlar karboksi-terminal peptid bağıni hidroliz eden enzimlerdir. Bu enzimler plazmada bulunmakta ve pankreas gibi birçok dokuda yer almaktadır.

2.2.2 TAFİ’NİN KEŞFİ:

Serumda labil karboksipeptidaz aktivitesi ve bunun karboksipeptidaz N (CPN) ölçümü ile ilişkisi ilk kez 1988 yılında raporlanmıştır (143,144). İzleyen yıllarda anaflotoksinin yıkımından sorumlu olan anahtar plazma enzimi CPN’den farklı olarak esasen serumda izlenen koagülasyonda oluşan yeni bir karboksipeptidaz tanımlandı (145). Hendriks ve

arkadaşları (144,146) tarafından anstabilitesinden dolayı karboksipeptidaz U (CPU) olarak tanımlanırken, Campell ve Okada (147) aynı enzimi karboksipeptidaz R (CPR) olarak isimlendirmiştir. Eaton ve arkadaşları (148) aktif enzim pankreatik karboksipeptidaz B ile benzer aktiviteye sahip yeni bir enzim keşfettiler, bu enzim plazma prokarboksipeptidaz B (pCB) olarak adlandırıldı. Bazjar ve arkadaşları (7) bu enzimin trombinin aktivasyonunu izleyen fibrinolizisi inhibe ettiğini gösterdiler ve böylece TAFİ'yi tanımladılar.

Aynı enzim için kullanılan CPU, CPR, pCB ve TAFİ isimlerinden, TAFİ en yaygın olarak kullanılan isimdir.

2.2.3 TAFİ'NİN KARAKTERİZASYONU:

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, karaciğerde 423 aminoasitten oluşan prepropeptid şeklinde sentezlenir. N-terminal sinyal peptid (22 aa'dan oluşan) intraselüler olarak ayrılır (148). Molekül ağırlığı 55 kDA olan bir glikoproteindir.

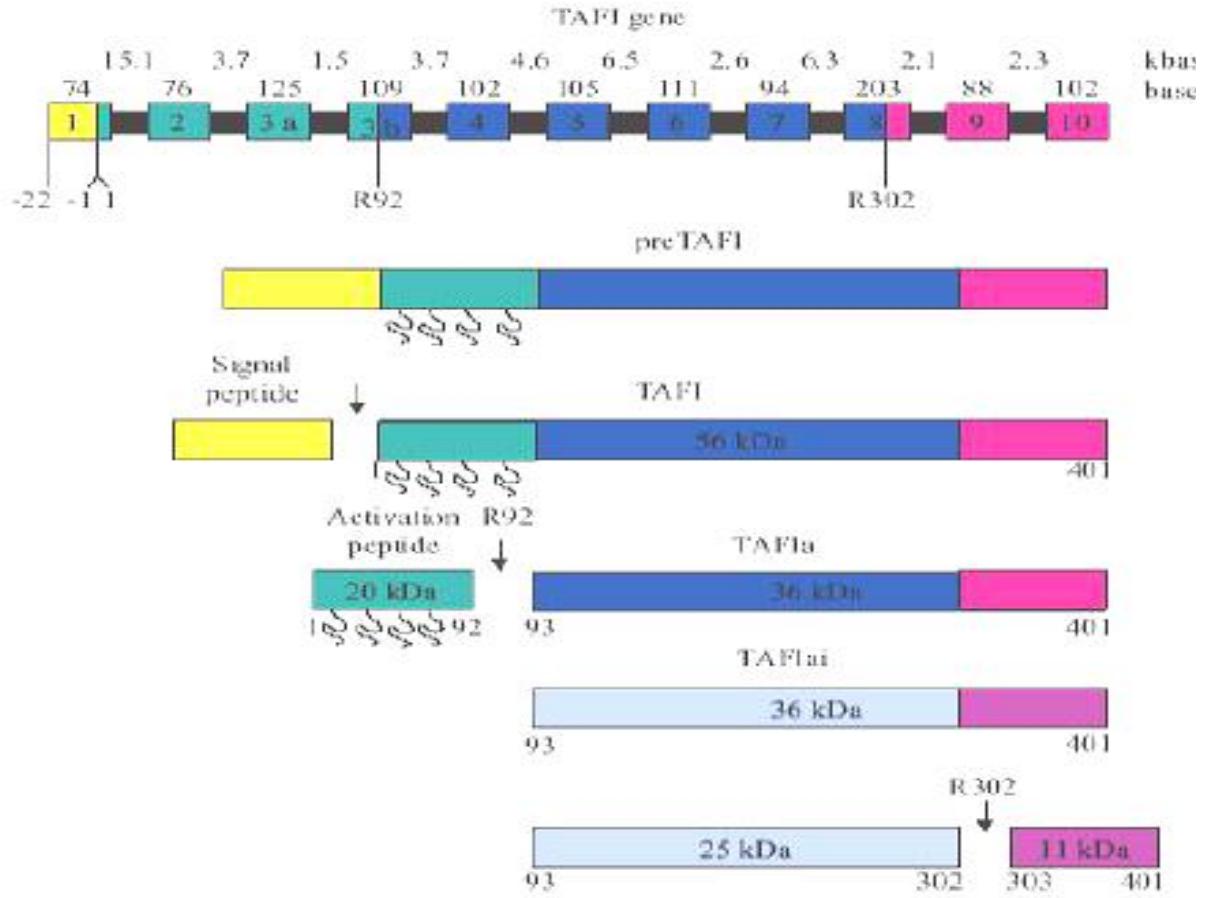
Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü plazmada 4–15 mg/ml konsantrasyonda ya da 275 nmol/l konsantrasyonda bulunur (145,150).

Tripsin, plazmin, trombin veya mezotrombin tarafından TAFİ'nin aktiflenmesi Arg 92'den kesilerek gerçekleştirilmektedir (Şekil 3). Böylece aktivasyon peptidi açığa çıkmaktadır. Bu aktivasyon peptidi, 4 potansiyel N-bağlı glikolizasyon bölgeleri içermektedir. 309 aa'lık ve 36 kDA'lık katalitik ünitesi glikolize değildir. Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün yapısındaki aktivasyon peptidi ve katalitik ünite arasında disülfid bağları bulunmaktadır. Aktivasyon peptidinin glikolizasyonu, TAFİ'nin yarı ömrünü arttırmakta ve stabilize etmektedir (150).

Yüksek oranda anstabil olan TAFİ'nin yarılanma ömrünün, 37°C'de 8–9 dk den 15 dk ye kadar değişebileceği gösterilmiş (151–153). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün aktivitesinin sıcaklığa yüksek oranda duyarlı olmasıyla yarı ömrünün, enzim inkübe edildiğinde sıcaklığın 37 °C'den 25°C'ye azaltılmasıyla yaklaşık 15 kat arttığı saptanmış (151).

2.2.4 TAFİ'NİN GENOMİK ORGANİZASYONU:

İnsan TAFİ geni kromozomun 13q14.11 bölgesinde haritalanmıştır (150) (Şekil 3).



Şekil 3. TAFİ gen yapısı ve proteini (154)

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü geni intronlar tarafından ayrılmış 11 eksondan meydana gelir (Şekil 3). Başlangıçta 423 aa dizisine sahip olan prepropeptid şeklindeki enzim 22 aa'lık N terminal sinyal peptidinin (sarı renkli) ayrılmasıyla 56 kDa ağırlığında 401 aa'dan oluşan preTAFİ adını alır. Ardından PreTAFİ trombin, tripsin ve plazmin ile TAFİa olan aktif kısma (mavi+pembe) dönüşür. Bu dönüşüm katalitik sahadaki Arg 92'den aktivasyon peptidinin (yeşil renkli) ayrılmasıyla gerçekleşir. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü çeşitli konformasyonel değişiklikler sonucunda inaktivasyona uğrar. Son olarak trombin tarafından Arg 302'den yıkımı gerçekleşerek TAFİa 2 parçaya bölünür: 25 kDa (açık mavi renkli) ve 11kDa 'lık (koyu pembe renkli).

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü geninde bazı lokalizasyonlardaki baz değişiklikleri ile birçok çeşit TAFİ gen polimorfizmi tanımlanmıştır.

2.2.5 TAFİ'NİN SENTEZİ:

İnsan TAFİ'si karaciğerde sentezlenir (148,150). İnsan TAFİ geni yaklaşık 70 bp fragman içermektedir ve karaciğerde TAFİ'nin spesifik transkripsiyonunda önemli rol oynamaktadır (150).

Son zamanlarda TAFİ ayrıca trombositlerde de saptanmıştır ve trombosit stimülasyonu ile sentezlenebileceği varsayılmıştır (155). Mosnier ve arkadaşlarının çalışması (155) sonucunda megakaryopoezis sırasında tahminen megakaryositlerde sentez edilen trombositlerde TAFİ'nin varlığı gösterilmiştir. Trombositlerden elde edilen TAFİ trombosit aktivasyonu sırasında sekrete edilir ve trombin ya da trombin-trombomodülin ile aktive edildiğinde, plazmadan elde edilen TAFİ'nin enzimatik karakteristiğine benzer.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü varlığı domuz, tavşan, köpek, maymun ve fare plazmasında pıhtı lizisi veya aktivite testleri ile gösterilmiştir (150,156). İn vitro insan plazma modelinde yapılan çalışmalarda, TAFİ varlığında pıhtı lizis zamanının, TAFİ'nin yokluğundaki pıhtı lizis zamanıyla karşılaştırıldığında üç kat arttırılabileceği bulunmuştur (145).

2.2.6 TAFİ'NİN FİBRİNOLİZİSDEKİ ROLÜ:

Pıhtılaşma mekanizması, inaktif proenzimlerin aktive olmuş enzimlere çevrildiği bir dizi enzimatik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen trombinin, eriyebilir nitelikteki fibrinojeni erimeyen lifsel protein olan fibrine dönüşümüyle sonuçlanan bir süreçtir (150).

Doğal olarak bulunan antikoagülanlar üç ana gruba ayrılırlar:

1. Antitrombinler
2. Protein C ve Protein S
3. Plazminojen-plazmin sistemi

Plazminojen-plazmin sistemi, fibrini parçalamaya ve fibrin polimerizasyonunu kontrol etmeye yarar. Plazminojenin, aktif hali olan plazmine dönüşmesi ya Faktör XII'ye bağlı bir yoldan ya da plazminojen aktivatörleri (PA) ile olur.

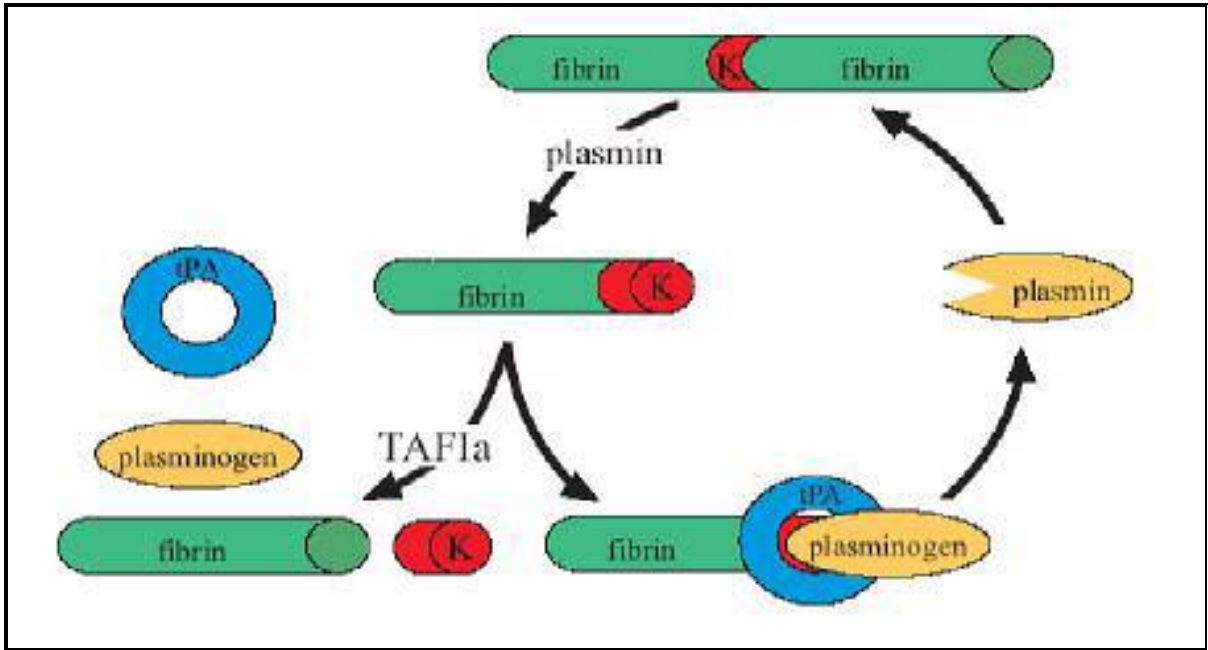
İki grup plazminojen aktivatörü vardır:

1. Ürokinaz benzeri PA (uPA): Plazma ve çeşitli dokularda bulunur ve sıvı haldeki plazminojeni aktive eder

2. Doku tipi PA (tPA): Başlıca endotel tarafından sentezlenir ve fibrine bağlandığında aktif olur.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, plazminojen-plazmin sistemini etkileyerek fonksiyon gösterir.

Fibrinolitik sistem, plazminojen ve tPA'nın fibrin yüzeyine bağlanmasıyla ve fibrin formasyonu ile başlar (Şekil 4). Bu bağlanmaya karboksi-terminal lizin rezidülerinin (kısmi yıkılmış fibrinden açığa çıkan) ve plazminojen ile tPA'daki lizin bağlanma bölgeleri ile etkileşimi aracılık eder (149). Plazmin fibrini yıkar ve böylece daha ileriki dönemde plazmin formasyonunu stimüle edecek yeni karboksi-terminal lizin rezidüleri ortaya çıkar. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün fibrinden bu karboksi-terminal lizin rezidülerini ayırarak fibrinolizisi inhibe ettiği ve böylece plazmin formasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (7,150).



Şekil 4. Plazmin formasyonunun TAFIa tarafından “down” regülasyonu (154)

Fibrinolizisde TAFI'nin etkisi, plazmin tarafından TAFI'nin aktivasyonu ve plazminin TAFIa tarafından inaktivasyonu ile düzenlenir (Şekil 4).

Plazminojen ile t-PA plazmine dönüştüğünde fibrinolizis başlar. Plazmin fibrini çözer ve fibrin yıkım ürünlerine yıkılır. Plazminojen ve t-PA'nın fibrinle etkileşimi sonucunda

katalitik etkinlik 100 bin kat artar. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, kısmi yıkılmış fibrinden karboksi-terminal lizini (K) açığa çıkartır ve böylece plazminojenin t-PA aracılı katalizinde fibrin kofaktör fonksiyonu gösterir.

Karboksi-terminal lizin rezidülerinin kaybı sonucunda tPA/plazminojen/fibrin kompleksi oluşumu önlenir ve böylece plazmin formasyonu inhibe edildiği için fibrinin yıkımı da inhibe edilmiş olur.

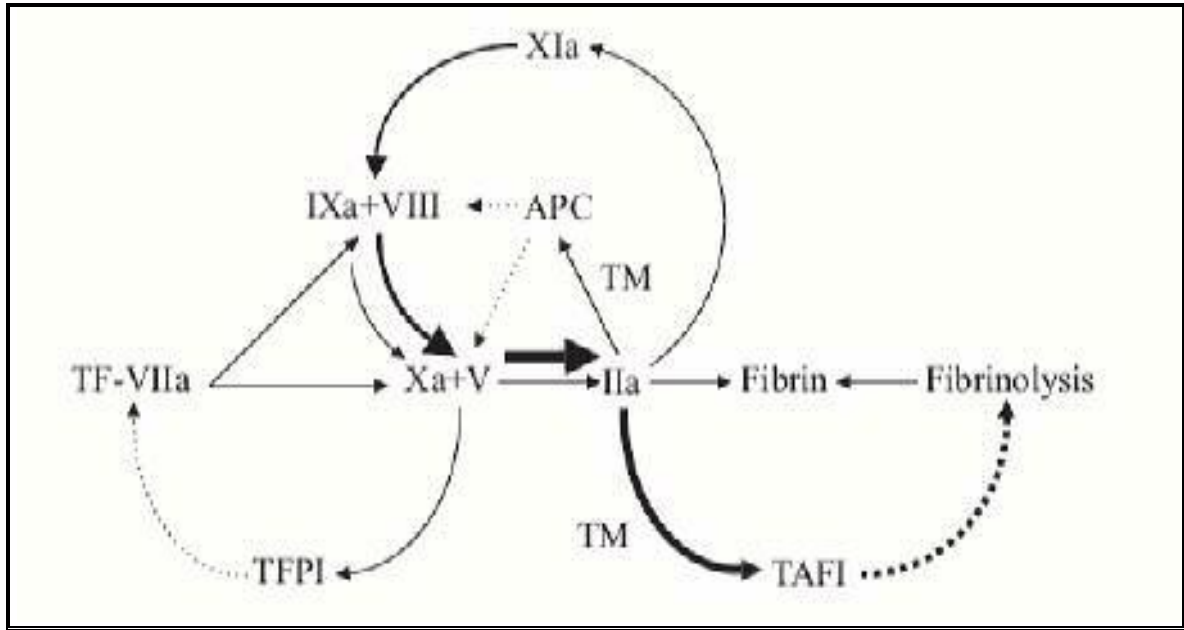
2.2.7 TAFİ’NİN YENİDEN DÜZENLENMİŞ KOAGÜLASYON MODELİNDEKİ ROLÜ

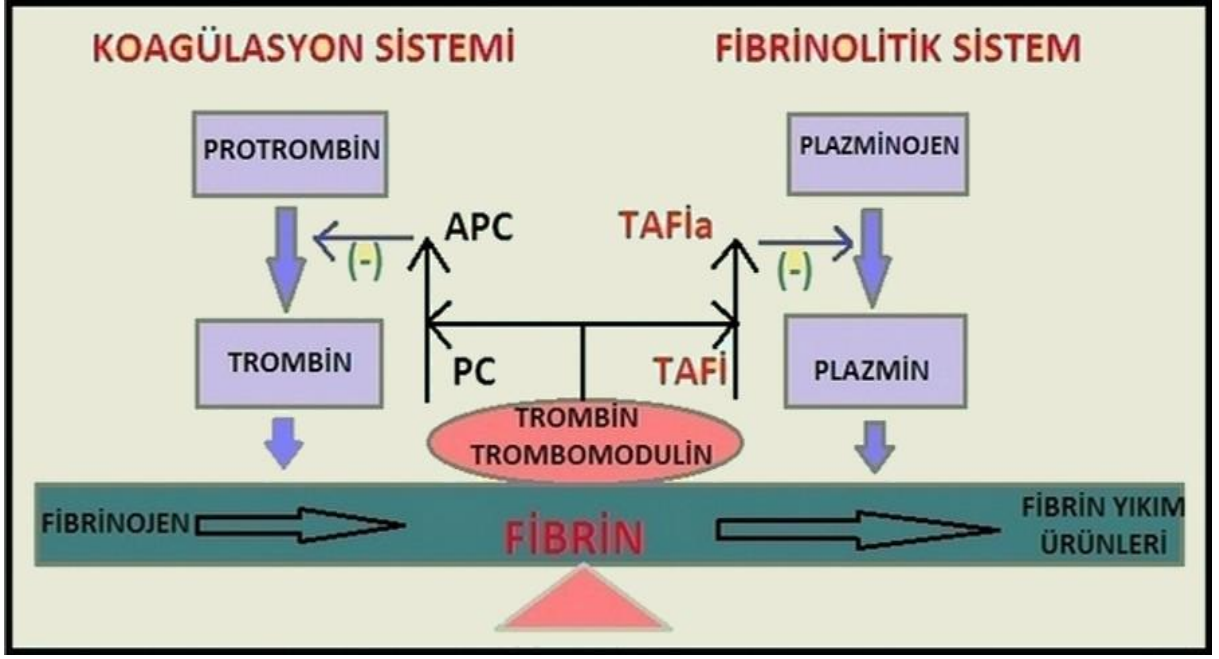
Son yıllarda yapılan araştırmalara dayanarak elde edilen sonuçlara göre yeni bir koagülasyon modeli geliştirilmiştir (157). Bu model ektrensek ve intrinsek yollar arasında ayrılık bulunmayan bir modeldir (157).

Morawitz, 1905 yılında koagülasyon sistemini gözden geçirerek kalsiyum ve tromboplastin varlığında protrombinin trombine, trombinin de plazmadaki fibrinojeni fibrine dönüştürdüğünü ve kullanılmayan trombinin antitrombin tarafından metatrombin oluşturmak üzere nötralize edildiğini yayımlamıştır. Bu “klasik teori” 40 yıl boyunca kabul gördü (158).

Daha sonra FVII-Doku Faktörü (TF) aracılığıyla olan koagülasyonun önemi anlaşılmış ve –tissue factor pathway inhibitor (TFPI)- keşfi ile koagülasyon sistemindeki mekanizmalar aydınlanmaya başlamıştır. Son yıllarda koagülasyonun “ hücreye dayalı” modeli hemostatik süreci anlama yolunda önemli bir adım olmuştur (158).

Bu model intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon yollarının birbirinden bağımsız olmayıp, farklı hücre yüzeylerinde birbirine paralel olarak meydana geldiğini göstermektedir (158).





Şekil 6. Trombin-Trombomodülin kompleksinin Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemlerdeki Rolü (154)

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün trombin tarafından aktiflenmesi trombomodülin tarafından 1250 kat artırılır. Trombomodülin ayrıca Protein C'nin trombin tarafından aktivasyonunu da hızlandırır (150).

2.2.8 TAFİ'NİN DİĞER SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ:

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün hemostaz mekanizmaları üzerine olan etkilerinin yanı sıra son yıllarda bradikinin inaktivasyonuna yol açmak suretiyle kan basıncı regülasyonu, inflamasyon ve yara iyileşmesi üzerine de etkilerinin olduğu gösterilmiştir (147,159).

Bradikinin, kallikrein-kinin sistemi aktivasyonu ve bir seri enzimatik reaksiyonlar sonucu meydana gelir, inflamasyonun 4 klasik bulgusu olan kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve şişlik oluşumundan sorumludur (160). Bradikinin β_2 reseptörler aracılığıyla vasküler tonus, vasküler permeabilite, sitokin salınımı üzerine etkili olur. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü bradikinin des-Arg9-bradikinin olarak isimlendirilen inaktif formuna dönüştürür. Bu sayede bradikinin aracılı hipotansiyon TAFİ tarafından bloke edilmiş olur (161).

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, anaflatoksinler olarak bilinen C3a ve C5a olarak isimlendirilen moleküller üzerinden kompleman aracılı inflamasyon üzerine etkisi ile inflamasyonda rol alır. Anaflatoksinler güçlü lökosit kemoatraktanı olarak bilinirler. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün, bu moleküllerin karboksi-terminal Arg bağlarını hidrolize ederek C3a ve C5a'nın proinflamatuvar etkilerini azalttığı gösterilmiştir (161,162).

2.2.9 TROMBOLİTİK TEDAVİDE TAFİ:

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün fibrinolizisi inhibe etmek suretiyle venöz tromboz gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Araştırmalardan birinde yüksek TAFİ düzeylerinin venöz tromboz için orta dereceli risk faktörü olduğu gösterilmiş (163). Diğer bir çalışmada tekrarlayan venöz trombozlar için relatif riskin yüksek TAFİ düzeyi olan hastalarda 2 kat fazla olduğu gösterilmiş (164). Ancak bu verilere ters düşen çalışmalar da mevcut olup bu çalışmalardan birinde yüksek TAFİ antijen düzeylerinin myokard infarktüsüne karşı koruyucu olduğu kanısına varılmıştır (165,166). Bu araştırmalar arasındaki karşıt sonuçlar arterial ve venöz tromboz gelişiminde farklı patofizyolojilerin olması ile açıklanmıştır(167). Öyle ki TAFİ'nin koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki regülatör etkisi ile venöz tromboz gelişim riskinde artış sağladığı, buna karşılık arteriosklerozis ve arteriel tromboz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülen inflamatuvar basamaklarda etkili olması ile de arterial trombozlara karşı koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmüştür (167).

Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün inhibitörler ile inhibisyonunun (patates extresi), t-PA aracılı trombolizisi arttırdığı çeşitli in vivo hayvan modellerinde gösterilmiş olup bu sayede TAFİa'nın yeni inhibitörlerinin bulunmasına yönelik araştırmalar hızlanmıştır (168,169).

Bu yeni inhibitörlerin TAFİa substratları için spesivitesine dikkat edilmelidir. Aktive Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün inhibisyonu ile trombolizis üzerine istenilen etkiler ile birlikte TAFİa'nın inflamasyon üzerindeki yararlı etkilerinin inhibisyonu ile de sonuçlanabileceği akılda tutulmalıdır. İdeal bir TAFİa inhibitörünün trombolitik etki sağlayabilmesi ancak TAFİa'nın inflamasyon üzerindeki etkilerini korumak için küçük peptidlere karşı reaktivitesini etkilememesi beklenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu araştırma, Haziran-Kasım 2009 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanarak gerçekleştirildi. Araştırmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı.

Araştırmaya, Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGK) öyküsü ile başvuran ve hiç canlı doğum gerçekleştirmemiş, 18–38 yaş arası 50 olgudan oluşan çalışma grubu ile aynı yaş grubunda erken ve geç hiç gebelik kaybı olmayan ve en az 2 canlı doğum yapmış 50 olgudan oluşan kontrol grubu alındı. Tekrarlayan gebelik kaybı, 20 haftanın altında ardışık 2 ya da daha fazla gebelik kaybı olarak kabul edildi.

Araştırma grubuna, halen gebe olmayan ve son gebelik kaybının ardından en az 6 hafta geçmiş olan, 20 haftanın üstünde kötü obstetrik öyküsü olmayan, tromboembolik olay yaşamamış ve sistemik hastalığı olmayan, 18–38 yaş arası 50 olgunun alınması planlandı

Kontrol grubuna, aynı yaş grubunda, TGK öyküsü ve sistemik hastalığı olmayan, bireysel ve ailesel tromboz öyküsü bulunmayan ve herhangi bir obstetrik komplikasyon gelişmeksizin vajinal veya abdominal yolla en az 2 canlı doğum yapmış 50 olgunun alınması planlandı.

Tüm olgulara araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Olguların yaşları (yıl), boy ve vücut ağırlıkları, gebelik kaybı sayısı ve gerçekleştiği gebelik haftası, tromboz öyküsü ve akraba evliliği olup olmadığı kaydedildi.

Çalışma grubu Grup 1 (n=50) ve kontrol grubu Grup 2 (n=50) olarak isimlendirildi. Grup 1 ve Grup 2, plazma Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijeni (TAFİag) düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijen düzeyi için sabah aç karnına antekubital venden Etilen Diamino Tetraasetik Asit (EDTA)'li tüpe kan örneği alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 1500 devirde 15 dk santrifüj edilerek plazma elde edildi. Plazma örnekleri -80°C'de 6 ay saklandı. Örneklerin TAFİag düzeyi, Imuclone TAFİ Enzyme Linked Immunosorbent Assays (Enzim Bağlı İmmünsorbent Testi; ELISA) hazır ticari kit ile (Product no.873, American Diagnostica, Stamford) kit uygulama yönergesine uygun yapılarak, yüzde (%) değer olarak kaydedildi. Kullanılan kitin en düşük saptama limiti %5 ve intra-assay değişkenliği <%10 'dur.

Sonuçlar ortalama±standart sapma (ort±SS) olarak verildi. İstatistiksel analizde SPSS 11,5 ile student-t testi kullanıldı. Anlamalı düzey $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çeşitli gerekçelerle Grup 1'den 2 olgu ve Grup 2'den 10 olgu çalışma dışı bırakıldı. Bunların dağılımı Grup 1'de 2 olgu yanlış anamnez bilgileri; Grup 2'de 3 olgu yanlış anamnez bilgileri, 3 olgu verilerinin yayımlanmasına izin vermemeleri ve 4 olgu laboratuvar analizinin uygun koşullarda yapılamamasıdır.

Sonuçta, istatistiksel analize Grup 1'de 48 olgu ve Grup 2'de 40 olgu alındı.

Her iki grupta hiçbir olguda sistemik hastalık ve tromboz öyküsü ile akraba evliliği saptanmadı.

Obstetrik öyküler incelendiğinde TKG'nın farklı sayılarda olduğu gözlemlendiği için Grup 1 (n=48) 2 alt gruba ayrıldı. Buna göre, TKG sayısı iki olan olgular Grup 1A (n=22) ve TKG sayısı üç ve daha fazla olan olgular Grup 1B (n=26) olarak adlandırıldı.

i. Yaş ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ, kg/m²)

Grupların yaş ve VKİ değerleri (ort±SS) ve kıyaslanması Tablo V'de verildi.

Tablo V. Yaş ve vücut kitle indekslerine (VKİ) göre grupların kıyaslanması (ort±SS)

	Gruplar		
	Grup 1	Grup 2	p*
Yaş (yıl)	30,7±5,1	31,9±3,8	0.233
VKİ (kg/m ²)	21,3±1,5	21,1±1,6	0.601
	Grup1A	Grup 1B	p**
Yaş (yıl)	29,4±6,3	31,8±3,5	0.975
VKİ (kg/m ²)	21,3±1,6	21,2±1,5	0.709

p*Grup 1 ve Grup 2'nin kıyaslanması

p**Grup 1A ve Grup 1B'nin kıyaslanması

Grupların ve alt grupların yaş ve VKİ değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı.

ii. Gebelik kayıp zamanları

Gebelik kayıp zamanına göre, 12 haftanın altında olan gebelik kayıpları “erken”; 12 haftadan sonra olan gebelik kayıpları “geç gebelik kaybı” olarak tanımlandı ve alt gruplara göre gebelik kayıp oranlarının dağılımı sayı ve yüzde (%) olarak Tablo VI’da verildi.

Tablo VI. Olguların gebelik kayıp zamanlarının dağılımı, sayı (%)

Gebelik kayıp zamanı	Grup 1A (n=22)	Grup 1B (n=26)
Erken	18 (81,8)	21 (82,1)
Geç	4 (18,2)	5 (17,9)

Çalışma grubunu oluşturan hastaların çoğunluğunu, 39 olgu (%82) ile erken gebelik kayıpları oluşturmakta idi. Olguların sadece %18’i (9 olgu) geç gebelik kaybı ile başvurmuştu. Alt gruplarda geç gebelik kaybı oranları birbirine benzerdi.

iii. Plazma Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijeni düzeyi (TAFİag, %)

Grupların yüzde cinsinden plazma TAFİag düzeyleri (ort±SS) ve kıyaslanması Tablo VII’de verildi.

Tablo VII. Plazma Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijen (TAFİag) düzeylerine göre grupların alt grupların kıyaslanması (ort±SS)

	Gruplar		
	Grup 1	Grup 2	p*
TAFİag (%)	140,3±34,2	147,1±34,6	0.359
	Grup 1A	Grup 1B	p**
TAFİag (%)	137,1±31,9	143,0±36,5	0.093

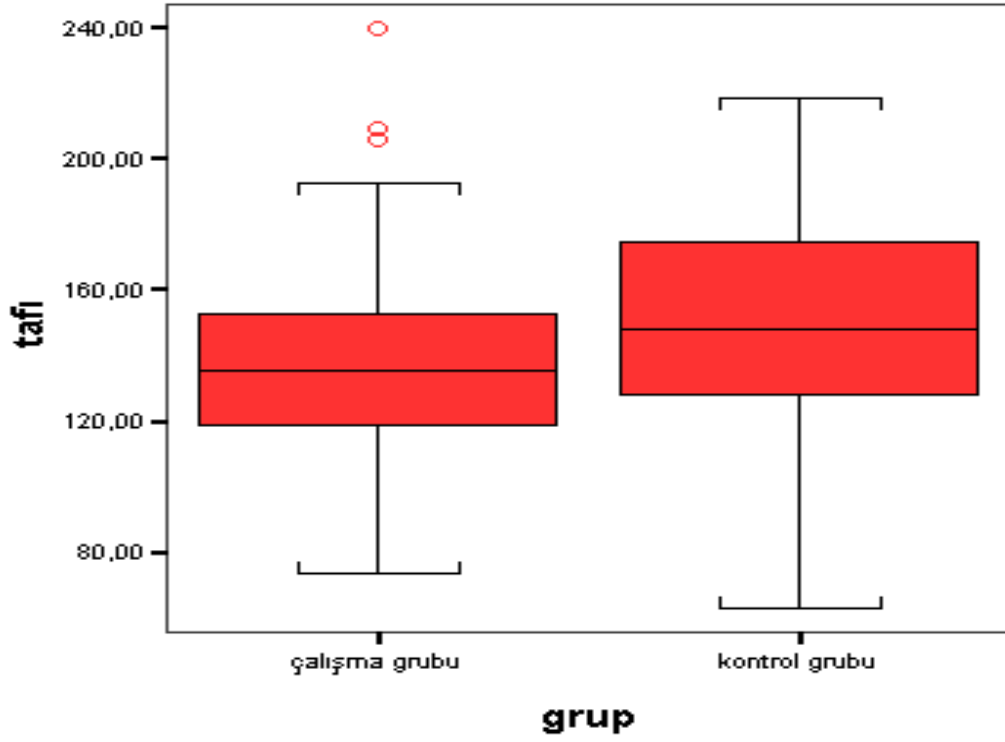
p*Grup 1 ve Grup 2’nin kıyaslanması

p**Grup 1A ve Grup 1B’nin kıyaslanması

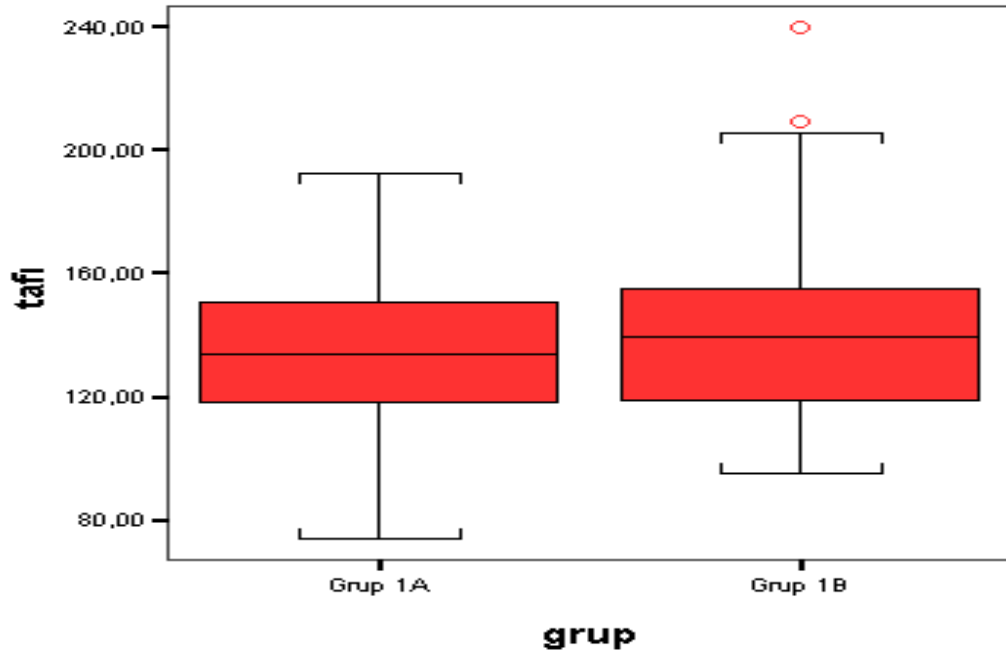
Plazma TAFİag düzeyleri %62,8 ile %240 arasında değişkenlik gösterdi. Kontrol grubunda plazma TAFİag düzeyleri daha yüksek saptanmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Alt gruplar arasında TAFİag düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar ve alt gruplar arasında plazma TAFİag düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 7 ve Şekil 8’de gösterildi.



Şekil 7. Gruplar arasında Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijeni (TAFİag) düzeylerinin kıyaslanması



Şekil 8. Alt gruplar arasında Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijeni (TAFİag) düzeylerinin kıyaslanması

5. TARTIŞMA:

Gebeliğin başarılı bir şekilde sürdürülebilmesi için etkili bir uteroplasental dolaşım ön koşuldur ve bu dolaşım maternal hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Gebelik, koagülasyon ve fibrinolizis homeostazisinde, dengenin, hiperkoagülasyon yönüne kaydığı bir durumdur. Bu da prokoagülan maddelerin artışı, antikoagülan maddelerin azalması ve fibrinolizisin azalması ile gerçekleşmektedir. Koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengenin bozulması, TKG'yı da içeren bir dizi erken ve geç dönem gebelik komplikasyonları ile sonuçlanabilir (5). Bu komplikasyonların oluşmasında, fibrin depolanmasının artması ya da fibrin yıkımının azalması sonucu, trofoblast invazyonundaki azalmaya bağlı olarak gelişen plasental yetmezlik suçlanmıştır (6,170,171,172).

Erken trofoblastik invazyon sırasında, fibrinolitik sistemin öneminin arttığına gösterilmesinin ardından son yıllardaki araştırmalar, maternal hemostatik yanıtın özellikle fibrinolitik basamağı üzerine yoğunlaşmıştır (173). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengede önemli role sahip, yeni tanımlanmış bir fibrinolitik inhibitördür (7,172,174). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü, TAFİa olarak adlandırılan aktif formuna dönüşüp, plazmin oluşumuna etki ederek fibrinolizisi inhibe eder (9). Fibrinolizisin azalması, plasental yetmezlikle sonuçlanan uteroplasental tromboz ile ilişkilendirilebilir.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü aktivitesi ile plazma TAFİag düzeyleri arasında lineer bir korelasyon olduğu gösterildiğinden, TAFİag düzeyinin araştırılması, fibrinolizisin rolünün açığa çıkarılmasını sağlayabilir (150).

Yaş ile plazma TAFİag düzeylerinin etkilendiğini gösteren yayınlar vardır (155). Bizim araştırmamızda gruplar yaşa göre sınıflandırılmamış olup gruplar ve alt gruplar arasında yaş açısından farklılık bulunmamaktadır.

Özellikle diabetik hastalarda plazma TAFİag düzeyi ile VKİ arasında bir korelasyon olduğunun gösterilmesi nedeniyle araştırmamızda çalışma ve kontrol gruplarının VKİ değerleri belirlendi ve 2 grup arasında VKİ değerlerinin dağılımı homojen bulundu (175).

Plazma TAFİag düzeylerinin gebelikteki değişiklikleri ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Maternal sirkülasyondaki TAFİag düzeylerinin gebelikte arttığı ve doğum sonrası bazal değerlere düştüğünü bildiren araştırmalar olduğu gibi gebelik boyunca değişmediğini bildiren yayınlar da vardır (150). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü antijen

düzeylerinin gebelikten etkilenebileceği düşünülerek araştırmamızda, halen gebe olmama ve son gebelik kaybindan sonra en az 6 hafta geçmiş olma koşulu getirilmiştir.

Araştırmamızda TKG öyküsü olan olgulardan oluşan çalışma grubu ile hiç gebelik kaybı ve komplike gebeliği olmayan, en az 2 canlı doğumu olan kontrol grubu arasında plazma TAFİag düzeylerini kıyaslamayı planladık. Gebelik kaybı sayısı ile gelecek gebelikteki kayıp riski arasındaki korelasyondan dolayı Grup 1 olarak sınıflandırdığımız çalışma grubunu ardışık iki gebelik kaybı olan olgulardan oluşan Grup 1A ve üç ya da daha fazla gebelik kaybı olan olgulardan oluşan Grup 1B olarak alt gruplara ayırmayı uygun gördük. Çalışma grubu ile kontrol grubu plazma TAFİag düzeyleri açısından kıyaslandı. Çalışma grubunun alt grupları arasında da TAFİag düzeyleri kıyaslandı

Araştırmamızda, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında plazma TAFİag düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Dahası çalışma grubunun alt grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatürde gebelik kaybı ile TAFİ arasındaki ilişkiyi araştıran 3 makale bulunmaktadır. Folkeringa ve ark. retrospektif araştırmalarında (176), plazma TAFİag düzeyi ile sporadik gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi araştırdı. Massini ve ark. prospektif araştırmalarında (170), TKG ile TAFİ gen polimorfizimleri arasındaki ilişkiyi araştırdı. Knol ve ark. retrospektif araştırmalarında (177), daha önce yayımlanmış olgu serilerindeki olguları farklı bir analize tabii tutarak ve özellikle Folkeringa ve ark. nın (176) verilerini kullanarak, TKG ile plazma TAFİag düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar.

Folkeringa ve ark. nın araştırmasında (176), venöz tromboemboli riskini saptamaya yönelik olarak yapılmış 4 araştırmanın (178-181) verileri yeniden analize alındı. Bu 4 araştırmada, Antitrombin III eksikliği ve protein C ve S eksikliği, Protrombin 20210A mutasyonu, plazma Faktör VIII düzeyi, homosistein düzeyleri ve TAFİag düzeyleri araştırıldı. Folkeringa ve ark. (176) bu 4 araştırmada saptanan TAFİag düzey serisinde, eşik değer olarak 126 IU/dl'yi alarak, bu değerin üzerini “yüksek TAFİag grubu”, altını “normal TAFİag grubu” olarak ayırdı. Bu eşik değere göre, gruplardaki sporadik veya TKG birlikte, aynı grup içinde analize alındığında, 843 olgunun sadece 87'sinde yüksek TAFİag değerleri saptandı. Fetal kayıp oranları, “yüksek TAFİag grubunda” %21, “normal TAFİag” grubunda” ise %28 olarak bulundu. Folkeringa ve ark. (176) gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadı ve TAFİag düzeylerinin fetal kayıp ile ilişkili olmadığı sonucuna vardılar. Bizim araştırmamızda da TAFİag ile TKG arasında ilişki olmadığı saptandı.

Knol ve ark. (177) , Folkeringa ve ark. nın (176) yeniden analize tabii tuttıkları 4 araştırmanın verilerini bir kez daha inceleyerek yeni bir analiz yaptılar. Bu çalışmada ise TAFİag düzey eşik değeri 115 IU/dl olarak alındı. Bu kez, 843 hastanın 213'ü "yüksek TAFİag grubu" olarak değerlendirildi. "Yüksek TAFİag grubunda", *total* TGK oranı %3,8, *erken* TGK oranı %2,8 olarak saptandı. Buna karşın "normal TAFİag grubunda", bu oranlar sırasıyla %7,9 ve % 7,0 olarak hesaplandı. Knol ve ark.(177), Folkeringa ve ark. nın (176) olgu serisindeki TAFİag düzeyi eşik değerini, 126 IU/dl'den 115 IU/dl'ye çekince, *total* TGK oranı ile *erken* TGK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark buldular. Knol ve ark. (177) ilginç bir şekilde, yüksek TAFİag düzeyleri olan olgularda, sadece *erken* TGK'larında olmak üzere *total* TGK'larında bir azalma gözlemlendiğini ileri sürdüler. Araştırmacılar, yüksek TAFİag düzeylerinin TGK'larını önleyebileceğini de vurguladılar.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü gen polimorfizmini araştıran Massini ve ark. nın araştırmasında (170), çalışma grubuna iki ya da daha fazla gebelik kaybı olan 86 olgu alındı. En az iki canlı doğumu olan ve hiç gebelik kaybı olmayan 72 olgudan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Gruplar arasında +505A/G, +1583A/T, -438A/G, +1040T/C ve +1542C/G tek gen nükleotidleri açısından kıyaslama yapıldı. Sonuçta +505 ve +1583 alel frekanslarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı. Kontrol grubunda +505A/A genotipi daha yüksek saptanırken, +505G/G genotipi çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Yine +1583A/A genotipi kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, +1583T/T genotipi çalışma grubunda daha yüksek bulundu. +505A/A ve +1583A/A genotiplerinin, TAFİag düzeylerinin artışına yol açarak, TGK'ların oluşmasını önleyebileceği kanısına varıldı. Massini ve ark, bizim çalışmamıza benzer şekilde, çalışma grubunu, iki gebelik kaybı olan olguları Grup 1A (n=52) ve üç veya daha fazla gebelik kaybı olan olguları Grup 1B (n=34) olarak 2 alt gruba ayırdı. Ancak alt gruplar arasında alel frekansları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Folkeringa ve ark. (176) plazma TAFİag düzeylerinin fetal kayıpla ilişkisi olmadığını ileri sürdüler. Diğer çalışmalarda ise, yüksek TAFİag düzeylerinin TGK'larına karşı koruyucu olabileceği ileri sürüldü (170,177). Biz de çalışmamızda, TGK ile TAFİag düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardık. Diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi gebelik kayıplarının etiyolojisinde, plasental trombozisin dışında başka mekanizmaların da etkili olabileceği düşüncesindeyiz (176).

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörünün uteroplasental tromboza yol açacağı ve fetal kayıplarda yüksek bulunacağı beklenir ancak veriler bu beklentiyi desteklemedi. Tersine TAFİ düzeyinin yüksek olmasının, TKG'lara karşı koruyucu olabileceği ileri sürüldü (176,177). Bu hipotez, TAFİ'nin trofoblastlar üzerine olan etkilerinin gösterilmesi ile biraz daha desteklenmiştir. Fibrin yıkım ürünleri trofoblast apoptozisini indükleyerek fetal kayıplara yol açabilir (182). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün yüksek olması, fibrinolizisi inhibe eder; sonuçta fibrin yıkım ürünleri azalarak trofoblast apoptozisi önlenmiş ve TKG riski azalmış olur.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün hemostatik sistem üzerine olan etkileri, venöz ve arterial sistem için farklı mekanizmalar üzerinden etkili olabilir (174). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü fibrinolitik inhibiör olması yanında immün cevabın regülasyonunda, glukokortikoid etkilerde medyatör olarak ve yine C3a ve C5a gibi seçilmiş anafлотоксинlerin proinflamatuvar etkilerinin düzenlenmesinde de rolü olan bir plazma proteinidir (170). Yine TAFİ bradikininin inaktive olmasını sağlayarak inflamasyona karşı vasküler cevabın kontrolünde, indirek olarak da vasküler tonus ve permeabilite üzerine de etkilidir (183.). Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün inflamasyon üzerine olan etkileri ile arterial tromboza karşı koruyucu olabileceği de ileri sürüldü (170). Sonuçta gebelik kayıplarında TAFİ'nin inflamasyon üzerine olan etkilerinin ağır basıp uteroplasental dolaşımda arterial tromboz oluşumunu önleyerek gebelik kayıplarına karşı koruyucu olabileceği düşünüldü.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün değişik gen polimorfizmleri ve buna bağlı kişisel değişiklikler gösteren farklı formları vardır. Bu değişkenlikten ve yine araştırmalarda değişik duyarlılıkta TAFİ ELISA kitlerinin kullanılmış olması da sonuçlarımızın farklı olmasını açıklayabilir.

Araştırmamızın kısıtlılıklarından ilki TKG tanımlaması ile ilgilidir. Tekrarlayan gebelik kaybı üç ya da daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanırken bizim araştırmamızda ardışık iki veya daha fazla gebelik kaybı varlığı, olguların çalışma grubuna alınması için yeterli görüldü. Ancak bu tanımlama tartışmaya açık olup bazı klinisyenler TKG'yı iki ya da daha fazla gebelik kaybı olarak kabul etmektedirler. Literatürdeki diğer çalışmalarda da iki ya da daha fazla gebelik kaybı, TKG olarak kabul edildi (170,177). Ancak buradaki çelişkiyi göz önüne alarak çalışma grubunu gebelik kaybı sayısına göre 2 alt gruba ayırdık.

Araştırmaya alınan hastaların dağılımı etiyolojileri açısından heterojen olmuştur. Öyle ki maternal hemostatik sistemi etkileyen TAFİağ düzeyleri araştırılıyorken bu hastalar üzerinde olası diğer etiyolojilerin rol oynuyor olması muhtemeldir. Bu açıdan olguların incelemeleri sonucunda açıklanamayan TKG tanısı koyulan olgulardan oluşan çalışma grubu oluşturulsa, daha güvenilir veriler ortaya çıkabileceği düşüncesindeyiz.

Araştırmamızda istatistiksel analizlerde gebelik kayıpları oluş zamanlarına göre erken ya da geç olarak sınıflandırılmadı. Kaldı ki erken-geç ayrımı yapılan 2 araştırmada erken gebelik kaybı 22 haftanın altı olarak kabul edildi. Araştırmamızda gebelik kayıpları 12 haftanın altında gerçekleşenler erken; 12 haftanın üzerinde oluşanlar geç olarak kabul edilmiş olup çoğunluğu erken gebelik kaybı şeklinde rapor edildi. Çalışmamızda 48 olgunun 39'unda erken gebelik kayıpları gerçekleşmiştir. Hemostatik sistemi etkileyerek gebelik kaybına yol açan durumların erken gebelik kaybindan çok geç gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu bildirildi (16). Maternal intervillöz kan akımının 8. haftadan itibaren oluştuğu düşünülecek olursa tromboza bağlı gebelik kayıplarının daha çok 8. haftadan sonra olan gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceği savunuldu (16). Ancak literatürdeki araştırmada yüksek TAFİağ değerlerinin erken gebelik kayıplarına karşı koruyucu olabileceği ileri sürüldü (177).

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü aktivitesinin plazma TAFİağ düzeyi ile korele olduğunun gösterilmesi üzerine plazma TAFİağ düzeyi çalışmalarda esas alınmış ancak bu değerın pıhtı lizis zamanı olarak adlandırılan hemostatik parametre ile birlikte değerlendirilmesi TAFİ aktivitesi hakkında daha güvenilir bilgiler sağlayacaktır. Araştırmamızın bir diğer kısıtlılığı da bu parametrenin çalışmaya eklenmemiş olmasıdır.

Araştırmamızdaki olgu sayısının az olması diğer bir kısıtlılık olup daha fazla olgu sayısına ulaşılabilecek multi merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Araştırmamızda TAFİ antijen düzeylerinin gebelik kaybı ile ilişkisiz saptanması gebelik kaybı etiyolojisinde tromboz dışında başka mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürdü. Yine TAFİ'nin diğer sistemler üzerine olan etkilerinin bir sonucu olarak böyle bir sonuç elde edilmiş olabilir. Olgu sayısının az olmasının sonucu doğru yansıtmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Yine kullanılan TAFİ ELISA kitlerinin duyarlılıklarının farklı olması ve TAFİ'nin değişik izioformlarının olması diğer araştırmalardan farklı sonuçlar bulmamızı sağlamış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Tekrarlayan gebelik kayıpları için yapılan araştırmalar hem hasta hem de hekim için oldukça yorucu ve can sıkıcı süreçlere neden olmaktadır. Üstelik tüm incelemelere rağmen hastaların yarısından fazlasında neden bulunamamaktadır. Bununla birlikte prognozu oldukça iyidir.

Son yıllarda gebelik kayıpları etiolojisinde uteroplental tromboza yol açabilecek hemostatik değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Özellikle fibrinolizis üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bu noktada yeni tanımlanmış fibrinolitik inhibitör olan TAFİ ile gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar yayımlanmıştır.

Literatürde TAFİ ile gebelik kaybı arasında ilişki olmadığını gösteren araştırma (176) mevcut olduğu gibi yüksek TAFİ düzeylerinin gebelik kaybına karşı koruyucu olabileceğini gösteren araştırmalar (170,177) da mevcuttur. Bizim araştırmamızda TAFİ ile TKG arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü aktivitesinin plazma TAFİag düzeyi ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (170). Ancak TAFİ aktivitesinin değerlendirilmesinde klinikte pıhtı lizis zamanı olarak değerlendirilen hematolojik parametre de önemli bilgiler vermektedir.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün etkilerinin tam olarak aydınlatılması ile gebelik kayıpları ile olan ilişkisi daha iyi anlaşılabacaktır. Olgu sayısı daha fazla olan, açıklanamayan TKG olan olgulardan seçilmiş, plazma TAFİag düzeyi ile pıhtı lizis zamanının birlikte değerlendirildiği geniş vaka-kontrol çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları'nda Trombin İle Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü (TAFİ)

Araştırmamızda koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki hassas dengede önemli rolü olduğu gösterilmiş olan TAFİ ile Tekrarlayan Gebelik Kayıpları (TGK) arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine TGK öyküsü ile başvuran hastalar arasından çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubuna ardışık iki ya da daha fazla 20 haftanın altında gebelik kaybı olan, 20 haftanın üzerinde gebelik kaybı öyküsü olmayan; halen gebe olmayan ve son altı hafta içerisinde gebeliği bulunmayan, 18–38 yaşları arasında 48 hasta alındı. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda en az iki komplikasyonsuz gebeliği olan ve erken veya geç hiç gebelik kaybı yaşamamış olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu kişilerden alınan kan örneklerinden ELISA yöntemi ile plazma TAFİag düzeyleri ölçüldü.

Gruplar arasında ortalama yaş ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Çalışma grubu gebelik kaybı sayısına göre iki gebelik kaybı olan hastalardan oluşan Grup 1A ve üç ya da daha fazla gebelik kaybı olan hastalardan oluşan Grup 1B olarak iki alt gruba ayrıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında plazma TAFİag düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubunun alt grupları arasında yapılan karşılaştırma sonucunda da anlamlı fark saptanmadı.

Bu sonuçlarla TGK ile plazma TAFİag düzeyleri arasında ilişki olmadığı düşünüldü.

Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün etkilerinin daha iyi anlaşılması ile gebelik kaybı mekanizmaları üzerine olan etkileri hakkında daha güvenilir bilgiler elde edilecektir. Olgu sayısı daha fazla olan, açıklanamayan TGK tanısı koyulmuş hastalardan oluşan daha geniş çaplı vaka kontrol çalışmalara ihtiyaç vardır. Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü'nün tromboz üzerine olan etkilerinin anlaşılabilmesi açısından pıhtı lizis zamanı olarak adlandırılan hematolojik parametrenin de plazma TAFİag düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: Tekrarlayan Gebelik Kaybı, Trombin ile Aktiflenen Fibrinolizis İnhibitörü

İletişim adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı AYDIN/ TÜRKİYE

Tel: 0531 793 91 83

E-mail: aysebaz_adana@hotmail.com

SUMMARY

Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) in Recurrent Pregnancy Loss

The aim of this study was to investigate whether there was a relation between recurrent pregnancy loss and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), shown to play an important role in the delicate equilibrium between coagulation and fibrinolysis.

The study included 40 patients presenting with recurrent pregnancy loss to the Outpatient Polyclinico of Gynecology and Obstetrics at Adnan Menderes University Hospital and 48 controls. The criteria used to include patients into the study group were two or more consecutive losses of pregnancy lasting for less than 20 weeks, lack of a history of losses of pregnancy lasting for more than 20 weeks, no pregnancy at the time of the study and being at the ages of 18-38 years. The criteria used to include participants into the control group were having at least two pregnancies without complications and lack of a history of early or late pregnancy and being at the ages of 18-38 years. ELISA was used to measure plasma TAFI levels.

There was no significant difference in mean age and body mass index between the groups. The study group was subdivided into groups depending on the number of pregnancy losses: Group 1A including patients with two pregnancy losses and Group 1B including patients with three or more fetal losses.

No significant difference in plasma TAFI levels between the study group and the control group was found. There was not a significant difference between the subgroups, either. These results suggested that there was no relation between recurrent pregnancy loss and plasma TAFI levels.

Case-controlled studies with larger sizes of samples including patients diagnosed with recurrent pregnancy loss which cannot be explained will provide more reliable information to understand effects of TAFI on mechanisms of pregnancy loss. In addition, it can be suggested that the hematological parameter clot-lysis time should also be investigated to reveal effects of TAFI on thrombosis.

Key words: Recurrent pregnancy loss, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

KAYNAKLAR

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89: 1603.
2. American College of Obstetricians and gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 179–90.
3. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9: 1328–32.
4. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24–9.
5. Patnaik MM, Haddad T, Morton CT. Pregnancy and thrombophilia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 753–65
6. Blummenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72: 765–74.
7. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477–84.
8. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833–8.

9. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2445–53.
10. Wang W, Boffa MB; Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176–81.
11. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265–274.
12. Kirszenbaum M, Moreau P, Gluckman E, Dausset J, Carosella E. An alternatively spliced form of HLA G mRNA in human trophoblasts and evidence for the presence of HLA G transcript in adult lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 4209–4213.
13. Burletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 2: 118–136.
14. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Obstet gynecol* 2009; 2: 839–76
15. Berek JS. Novak Jinekoloji. 13. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1067-1117.
16. Sperof L, Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. Baskı Ankara: Güne Kitabevi, 2007: 1069–1101.
17. Bartho JS, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 14(1): 27–35
18. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri, 3. basım, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2008, 105–124.

19. Coulum CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 27.
20. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387.
21. Ateş S. Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası oluşan gebeliklerde doğum ve neonatal bulguların karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Süleymaniye Kadın hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2007.
22. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000; 320:1708.
23. De La Rochebrachard E, Thommes P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: Results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1649–1656.
24. Carp H, Toder V, Aviram A. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75. 676–682.
25. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 446–451.
26. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions; factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18: 1724.
27. Ward KJ. Genetic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 425.
28. K1w1 R. Recurrent pregnancy loss: Evaluation and discussion of the causes and their management. *J Med* 2006; 73(10): 913–921.

29. Gardner RJM, Sutherland GR. Autosomal reciprocal translocations. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Oxford University Press, New York, 1996, 59–94.
30. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74: 335.
31. Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2000; 74: 1192.
32. Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 395.
33. Levi AJ, Raynault MF, Bergh Pa, et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666.
34. Sangha KK, Stephenson MD, Brown CJ, Robinson WP. Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1680.
35. Lanasa MC, Hogge WA. X chromosome defects as an etiology of recurrent spontaneous abortion. *Semin reprod Med* 2000; 18: 97.
36. Uehara S, Hashiyada M, Sato K, et al. Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2001; 76: 908.
37. Beever CL, Stephenson MD, Penaherrera MS, et al. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet* 2003;72: 399.

38. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1229.
39. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod* 2000; 6: 93.
40. Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction* 2001;121: 655.
41. Egozcue J, Blanco J, Anton E, et al. Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility-a review. *Placenta* 2003; 24: 62.
42. Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 90: 219.
43. Slama R, Werwatz A, Boutou O, et al. Does male age affect the risk of spontaneous abortion? An approach using semiparametric regression. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 815.
44. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1–14.
45. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health* 2004; 13: 33–39.
46. Propts AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 341.
47. Thellin O, Coumans B, Zorzi W, et al. Tolerance of the feto-placental “graft”:ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 731–737.

48. Kaufman RH, Adam E, hatch EE; et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbesterol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 483–489.
49. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 483–491.
50. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 614–620.
51. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum reprod* 2001;16: 2411–2417.
52. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C The effect of IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1244–1248.
53. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63.
54. Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 167–181.
55. Poppe K, Velkeniers B, Glinioer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394–405.
56. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68: 234–243.
57. Jacobs H, Hombourg R: The endocrinology of conception. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1990;4: 195–205.

58. Regan L, Owen E: Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141–1144.
59. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage-a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612–615.
60. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78: 487–490.
61. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858.
62. Dlugi A. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: a true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70: 254–255.
63. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomised bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70: 246–252.
64. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1): 135–9.
65. Osler S, Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 137.
66. Quinn PA, Shewchuk AB, Schuber J, et al. Serologic evidence of ureoplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 245.
67. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 11: 1575–1578.

68. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *Br med J* 1999; 319:220.
69. Shahara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613–622.
70. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 632–638.
71. Xu X, Cho SI, Sammel M, et al. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *J Occup Environ Med* 1998; 55: 31–36.
72. Gardella JR, Hill JA, 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 407.
73. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; ii: 173.
74. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 182.
75. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr., Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001; 12: 38.
76. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003; 109: 73–81.
77. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698.

78. Frosst P, Blom HJ; Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111.
79. Pauer HU, Burfeind P, Kosterling H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortion. *Fertil Steril* 2003; 80: 590.
80. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908.
81. Burton G, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of th human fetus during the first trimester-a review. *Placenta* 2001; 22:70-76.
82. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 163.
83. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650.
84. Fausett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Seminars Reprod Endocrinol* 2000; 18: 379.
85. Wilson WA, Gharavi AE, Koike, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.
86. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440–443.
87. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Probl Obstet Gynecol Ferti* 1994; 17: 114–162.

88. Bulla R, de Guarrini F, Pausa M, et al. Inhibition of trophoblast adhesion to endothelial cells by the sera of women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 116–123.
89. Coulam CB. Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1844.
90. Beer AE; Quebbeman JF, Ayers JW, Haines RF. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 987.
91. Porter TF, Scott JR. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000, 18: 393.
92. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T,B,and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156: 4027.
93. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, Thomason EJ, Beaman KD. Systematic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *Am j Reprod Immunol* 1995; 33: 40.
94. Jenkins C, Roberts J, Wilson R, et al. Evidence of a TH 1 type response associated with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2000; 73: 1206.
95. Goldenberg RL, Mayberry SK, Copper RL, Dubard MB; Hauth JC. Pregnancy outcome foolowing a second trimester loss. *Obstet Gynecol* 1993; 81. 444.
96. Makhseed M, Raghupaty R, Azizieh F, et al. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancies and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15: 2011–2017.

97. Emmer Pm, Nelen WL, Steegers EA, et al. Peripheral natural killer cell cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 1163–1169.
98. Busen SS; Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortion (antithyroid, anticardiolipin, and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74: 139–143.
99. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843–848.
100. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipis syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 549–555.
101. Lee RM, Elmen W, Scott Jr, et al. Anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipis syndrome. 1999; 181: 642–648.
102. Ogasawara M, Aoki K, Katano K, et al. Prevalence of autoantibodies in patients with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1994; 86: 90.
103. Gris JC, Quere I, Sanmarco et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early fetal loss. The Nimes OBstetricians and Haematologists Study-NOHA. *Thromb Haemost* 2000; 84: 228–236.
104. Mavragani CP, Ionnidis JP, Tzioufas AG, et al. Recurrent pregnancy loss and autoantibody profile in autoimmune diseases. *Rheumatology* 1999; 38: 1228–1233.

105. Quenby Si Vince G, Farquarson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 2002; 17: 1959.
106. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailieres Pract Res Clin Obstet Gyneacol* 2000; 14: 855.
107. Yusuf RZ, Naeem R. Cytogenetic studies of spontaneous miscarriage: a seven year study compare significance of primary vs. secondary culture methods for assessment of fetal karyotype yield and maternal cell contamination. *Early Pregnancy* 2001; 5: 121.
108. Lomax B, Tang S, Separovic E, et al. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1516.
109. Carp H, Toder V, Aviram A, et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 678.
110. Gianaroli L, Magli MC, Fiorentino F, Baldi M, Ferraretti AP. Clinical value of preimplantation genetic diagnosis. *Placenta* 2003; 24: 77.
111. Vidal C, Rubio C, Simon C, et al. Is there a place for preimplantation genetic screening in recurrent miscarriage patients? *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55: 143–146.
112. Munne S, Sandalinas M, Escudero T, Marquez C, Cohen J. Chromosome mosaicism in cleavage-stage human embryos: evidence of a maternal age effect. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 223.
113. Munne S. Preimplantation genetic diagnosis and human implantation-a review. *Placenta* 2003; 24: 70.

114. Gianaroli L, Magli MC; Ferraretti AP. The in vivo and in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 13.
115. Gianaroli L, Magli MC; Ferraretti AP, et al. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 31.
116. Munne S, Sandalinas M, Escudero T, et al. Outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fertil Steril* 2000; 73: 1209.
117. Grimbizis GF, Camus B, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7: 161–174.
118. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 303.
119. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefit of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction. *Hum Reprod* 2002; 17: 3016.
120. Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002; 17: 2230.
121. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520.
122. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc med* 2005; 159: 957–962.
123. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584–1589.

124. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131–136.
125. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314. 253–257.
126. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomised controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408.
127. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62; 463.
128. Bar J, Cohen-Sacher B, Hod m, et al. Low molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 209.
129. Younis JS, Obel G, Brenner B, et al. The effect of thromboprophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 415.
130. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693.
131. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728–731.
132. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database* 2003;Syst Rev: CD000112.

133. De La Calle M, Usandizaga R, Sancha M, et al. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 125,134.
134. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 433.
135. Andrews WW, Copper R, Haulth JC, et al. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 222–226.
136. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 19: 1340–1348.
137. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 204–210.
138. Drakeley AJ; Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. In *Cochrane Library* 2003;(1):CD003253.
139. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Thromboprophylaxis during pregnancy, labour, and after vaginal delivery. *Guideline RCOG Pres* 2004; 37.
140. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a paternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum reprod* 2006; 21: 1076–1082.
141. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81: 367–373.

142. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound detected fetal cardiac activity in women with history of multiple spontaneous abortion. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 138–142.
143. Hendriks D, Scharpe S, Van Sande M, Lommaert MP. A labile enzyme in fresh human serum interferes with the assay of carboxypeptidase N. *Clin Chem* 1989; 35: 177.
144. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 277–85.
145. Karaoğlu H. Küçük hücreli olayan akciğer kanserlerinde trombinle aktive edilen fibrinolizis inhibitörü(TAFİ) düzeyleri ve hasta özellikleri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 2006.
146. Hendriks D, Wang W, Scharpe S, Lommaert MP, van Sande M. Purification and characterization of a new arginine carboxypeptidase in human serum. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 86–92.
147. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162: 933–9.
148. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833–8.
149. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAF_i, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascade through the trombin-trombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603–8.

150. Yıldız A. Esansiyel Hipertansiyonda TAFI(thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor) düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etval Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği,2006.
151. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, et al. Plasma and recombinant thrombin-Activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin- dependent activation, thermal stability and enzymatic properties. J Biol Chem 1998; 273: 2127–2135.
152. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, et al. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin activable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 2000; 275: 12868–12878.
153. Schattelman KA, Goossens FJ, Scharpe SS and Hendriks DF. Clin Chim Acta 2000; 292: 25–40.
154. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JC. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI), plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U. Thromb Res 2001; 101:329–54.
155. Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JCM and Bouma BN. Identification of thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. Blood. 2003; 101: 4844–4846.
156. Marx PF, Wagenaar GT, Reijerkerk A, Tiekstra MJ, Van Rossum AG, Gebbink MF, Meijers JC. Characterization of mouse thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Thromb Haemost 2000; 83: 297–303.
157. Bouma BN, Von dem Borne PAK, Meijers JCM. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis. A role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. Thromb Haemost 1998; 80: 24–7.

158. Sema Karakuş, Semra Dünder. Koagülasyon Sistemi. Türk Hemotoloji Onkoloji Dergisi 2004; 14: 3.
159. Shinohara T, Sakurada C, Suzuki T, et al. Procarboxypeptidase R cleaves bradykinin following activation. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 100–104.
160. Ueno A, Oh-ishi S. Roles for the kallikrein-kinin system in inflammatory exudation and pain: lessons from studies on kininogen-deficient rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 1–20
161. Myles T, Nishimura T, Yun TH, et al. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *JBiol Chem* 2003; 278: 51059–51067.
162. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidaseR and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 131–134.
163. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855–2859.
164. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3773–3776.
165. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the North and South of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 867–873.
166. Juhan-Vague I, Morange PE. Very high TAFI antigen levels are associated with a lower risk of hard coronary events. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2243–2244.
167. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
168. Nagashima M, Werner M, Wang M, et al. An inhibitor of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor potentiates tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in a rabbit jugular vein thrombolysis model. *Thromb Res* 2000; 98: 333–342.

169. Refino CJ, DeGuzman L, Schmitt D, et al. Consequences of inhibition of plasma carboxypeptidase B on in vivo thrombolysis, thrombosis and hemostasis. *Fibrinolysis Proteolysis* 2000;14: 305–314.
170. Masini S, Ticconi C, Gravina P, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2009; 92: 694–702.
171. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevadis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1146–55.
172. Lindoff C, Lecander I, Astedt B. Fibrinolytic components in individual consecutive plasma samples during normal pregnancy. *Fibrinolysis* 1993; 7: 190–4.
173. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 2003; 24: 575–87.
174. Bouma BN; Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 375–81.
175. Yasuko Hori, Esteban C. Gabazza, et al. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 660–665.
176. Folkeringa N, Korteweg FJ, Veeger JGM, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is not associated with fetal loss, a retrospective study. *Thrombosis Research* 2009; 123: 511–14.

177. Knol HM, Veeger JGM, Middeldorp S, Hamulyak K, Van Der Meer J. High thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels may protect against recurrent fetal loss. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 903–6.
178. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1932–7.
179. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Elevated levels of FVIII: C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 79–84.
180. Lijfering WM, Coppens M, van de Poel MH, et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 2007; 98: 457–63.
181. Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med* 2006; 145: 807–15.
182. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin–protein C System is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003; 9: 331–7.
183. Myles T, Nishimura T, Yun TH, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 51059–67.