



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

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI VE TROMBOFİLİ İLİŞKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ**

Dr. Sibel ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI VE TROMBOFİLİ İLİŞKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ**

Dr. Sibel ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ESMER

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	44
Bulgular.....	46
Tartışma ve Sonuç.....	52
Kaynaklar.....	58
Teşekkür.....	67
Özgeçmiş	68

ÖZET

Trombofili ve tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ilişkisinin belirlenmesinde konvansiyonel yöntemlerin yerine kalıtsal ve kazanılmış trombofili faktörlerinin tümünün değerlendirildiği tromboelastogram (TEG) ile TGK hastalarında tromboza eğilimi araştırmaktır.

Haziran 2008 ile Mart 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebeler ve tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran hastalar tarandı. Tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alan 50 hasta ve kontrol grubu olarak da 50 kadın çalışmaya dahil edildi.

TEG parametrelerinden TMA (Maksimum amplitüde ulaşma zamanı) çalışma grubunda ($33,03 \pm 0,78$ dak) kontrol grubuna ($30,41 \pm 0,91$ dak) kıyasla daha yüksek saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$). Diğer TEG parametreleri (R, K, Alfa açısı, MA, G, EPL, A, Cl, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, E, SP ve LTE) açısından iki grup karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TEG'in trombofiliyi belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı. 'TMA' için eşik değer % 84,09 duyarlılık ve % 38,64 özgüllük ile 28,3' ten büyük değerler olduğu görüldü ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,627 olarak belirlendi ($p=0,032$).

TMA değeri yüksekliği, hiperkoagulabilite lehine yorumlansa da TGK riskini öngörmeye sensitivitesi ve spesifitesi araştırmamızın neticesinde tatmin edici düzeyde değildir ve bu sonuç TGK grubunda trombofiliyi araştırırken, TEG analizini henüz güvenle kullanamayacağımızı göstermektedir. TEG'in konvansiyonel laboratuvar testlere üstünlüğünün

gösterilmesi için daha geniş randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tromboelastogram, tekrarlayan gebelik kaybı, trombofili.

SUMMARY

Detecting The Relation Between Thrombophilia And Recurrent Pregnancy Loss With Thromboelastogram

In order to demonstrate the relation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss, tendency to thrombosis in patients with recurrent pregnancy loss was evaluated with thromboelastogram test in which all acquired and inherited trombolytic factors were tested, instead of conventional techniques.

Between March 2008 and June 2011 patients who gave birth or presented with recurrent pregnancy loss were reviewed at University of Uludag and Department of Obstetrics and Gynecology. Fifty patients were included in the control group and 50 patients with recurrent pregnancy loss were included in the study.

Time to reach maximum amplitude which is one of the parameters of thromboelastogram was found higher in the study group ($33,03 \pm 0,78$ min.) compared to the control group ($30,41 \pm 0,91$ min.). This difference was statistically significant ($p=0,033$). There was no statistically difference between the groups in terms of other parameters of thromboelastogram including; R, K, Alpha-angle, MA, G, EPL, A, CI, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, E, SP ve LTE ($p>0,05$).

In order to detect the effectiveness of thromboelastography ROC curve was used. Threshold value for thromboelastography was found higher than 28.3 with 84,09% sensitivity and 38,64% specificity and the area below ROC curve was found as 0,627 ($p=0,032$).

Although high value of thromboelastogram can be interpreted in favor of high hypercoagulability its specificity and sensitivity is not satisfactory to predict the risk of recurrent pregnancy loss and this result suggest that thromboelastogram is not yet to be safe when evaluating the thrombophilia in patients with recurrent pregnancy loss. Comprehensive randomised controlled

prospective studies are required to prove the superiority of thromboelastogram over conventional laboratory techniques.

Key words: thromboelastogram, thrombophilia, recurrent pregnancy loss.

GİRİŞ

Spontan abortus, gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur ve çocuk isteyen çiftlerin önemli emosyonel sıkıntılarında sorumludur. İnsanlarda gebe kalımlarının yaklaşık %70'i canlılık kazanamaz ve tahminen % 50'si ilk geciken menstrüel dönemden önce kaybedilir. Bu gebeliklerin çoğu farkedilmez. Son menstrüel dönemden itibaren, klinik olarak farkedilen gebeliklerin %15'i 20 haftadan önce kayıpla sonuçlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları, tüm kadınların %1-3 'ünü etkileyen endişe verici bir durum olmakla beraber getirdiği psişik, fizik ve ekonomik yönlerle hastayı; etyolojiyi aramada ve tedavide ortaya çıkan sorunlarla da hekimi zaman zaman zor durumda bırakabilmektedir (1).

Altta yatan pek çok neden bulunmakla birlikte tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) öyküsü olan olguların %50'sinde belirgin bir neden bulunamamaktadır ve hiçbir tedavi uygulanamamasına rağmen bu olguların % 70-75'inin daha sonra başarılı bir gebelik elde etmeleri dikkat çekicidir (2). TGK'nın etyolojisinde genetik, anatomik, endokrin, enfeksiyon, çevresel ve immünolojik faktörler yer almaktadır (3).

Gebelik, protein S gibi doğal antikoagülanların azalması ve koagülasyona neden olan faktörlerin artması nedeniyle koagülasyona yatkınlık oluşturan bir durumdur. Bununla birlikte pıhtılaşma bozuklukları TGK'nın ortalama % 55-62 'sinden sorumlu tutulmaktadır. Kan proteinleri ya da trombosit bozukluklarının, kanamaya yatkınlık veya pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturarak iki ayrı mekanizma ile TGK'ya yol açtığı bilinmektedir. Trombotik bozukluklar, kanama bozukluklarıyla karşılaştırıldığında TGK'ya daha fazla yol açmaktadır (4).

Trombofili, hastanın tromboza eğilimini artıran bir olay olup uteroplental damarlarda trombozlarla seyrederek ve fetomaternal beslenmeyi etkileyerek intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, dekolman plasenta ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır (5). Gebelik kaybı ile arasında ilişki düşünülen kalıtsal trombofilik faktörlerin başında faktör V

Leiden, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, protrombin gen G20210A mutasyonları ile protein C-S ve antitrombin eksiklikleri gelmektedir. Bu konuda çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (6).

Bu çalışmanın amacı; trombofili ve tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisinin belirlenmesinde, konvansiyonel yöntemlerin yerine kalıtsal ve kazanılmış trombofilik faktörlerin tümünün değerlendirildiği tromboelastogram (TEG) ile TGK hastalarında tromboza eğilimi araştırmaktır.

Genel Bilgiler

Spontan abortus, 20. gebelik haftasından önce veya fetal ağırlık 500 gr.'ın altında iken gebeliğin istemsiz sonlanması olarak tanımlanır. Spontan ardarda 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanan tekrarlayan düşükler gebeliklerin %1-3'ünde görülür (7). Bazı kaynaklarda tekrarlayan gebelik kaybı veya habituel abortus arka arkaya 3 veya daha fazla spontan gebelik kaybı olarak tanımlanır (8). Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) tarafından yapılan yeni tanımlamalara göre ise bu sayı en az 2 veya daha fazla düşük olarak değerlendirilmiştir ve hastaların 2 düşükten sonra tekrar yeni bir travma yaşamamaları için araştırma yapılmasını önermiştir (9). Maternal veya paternal yaş ve daha önceki gebeliklerdeki başarı tekrarlayan gebelik kayıplarında 2 bağımsız risk faktörünü oluşturmaktadır (Tablo 1). Yaşlı annelerin genç annelere oranla kaliteli oosit sayısı daha azdır bu yüzden gebelik kayıplarına neden olan kromozomal anomali yatkınlığı artmaktadır (10).

Tablo-1: Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaş ile ilişkisi.

Maternal yaş	Abortus oranı (%)	Paternal yaş	Abortus oranı (%)
<20	12.2	<20	12.0
20-24	14.3	20-24	11.8
25-29	13.7	25-29	15.7
30-34	15.5	30-34	13.1
35-39	18.7	35-39	15.8
40-44	25.5	40-44	19.5

Kromozomal anomalisi olan gebeliklerin çoğu 10. haftadan önce spontan düşükle sonuçlanırken, normal karyotipe sahip gebeliklerin %90'ından fazlası devam etmektedir (11). Klinik olarak tespit edilmiş gebeliklerin %12-15'i, 4. - 20. gebelik haftası arasında spontan olarak kaybedilmektedir. Gebelik planlayan, sağlıklı genç bayanlarda yapılan çalışmalar farkında olmadan gebe kalıp gebeliğin sonlandığı durumlarda idrarda geçici olarak hCG tespit edildiğini göstermiştir. Gebeliklerin %30-60'ı ilk 12 haftada düşükle sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların en az yarısı fark edilmemektedir (12).

Yapılan birçok çalışmada, spontan gebelik kaybı riskinin geçmişteki obstetrik hikaye ile değiştiği gösterilmiştir. Önceki gebeliği kayıpla sonuçlanan bayanlarda bir sonraki gebelikte spontan kayıp riski yüksektir (%19-24). Ardarda 4 gebelik kaybı sonrası risk %40 iken 6 ve üzerindeki kayıp sayısında risk %50'yi geçmemektedir (13) (Tablo-2).

Tablo-2: Genç kadınlarda erken gebelik kaybı riskleri.

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

Etyoloji

Genetik Faktörler

Birçok spontan düşüğün nedeni embriyonun anormal karyotipe sahip olmasıdır. İlk trimester gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının %30'unda ve ölü doğumların %3'ünde kromozomal anomali tespit edilmiştir (14).

Abortuslarda tespit edilen kromozom anormalliklerinin %90' ından fazlası sayısaldır (anöploidi, poliploidi); geri kalanlar yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir (14). En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (kromozom 13-16,21 veya 22) ve arkasından monozomi X (45X) ve poliploidiler gelmektedir (15). Maternal ve gestasyonel yaşa göre sınıflandırıldığında tekrarlayan gebelik kayıplarındaki kromozom anormallik dağılımı genel popülasyonda görülenden farklı değildir (16). Bununla birlikte, rekürren gebelik kaybı olanların %4-8'inde çiftlerden birinde veya her ikisinde fetusta kromozomal dengesizliğe neden olabilecek kromozomal anormallikleri mevcuttur (17).

Başarılı bir gebelik olasılığı ve kromozomal anormalliği olup yaşayabilir bir fetus olma riski, etkilenen spesifik kromozom ve transloke segmentlerin boyutu ve yerine göre değişmektedir (18). 3 veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftlerdeki dengeli kromozomal translokasyon tespit edilme

olasılığı sadece 2 kaybı olanlardan fazla değildir. Partnerlerden herhangi birinde dengeli kromozomal translokasyon bulunabilir ve olasılığı belirlemek için her iki çiftte de karyotipleme yapılmalıdır. Yaşa bağlı gelişen mayotik iş formasyonunu ve işlevini oluşturan hücrel mekanizmalardaki bozukluklar mayotik bölünmede hata oranını arttırmakta ve daha sonraki yıllarda anöploid oosit sayısında artışa neden olmaktadır (19). Gerçekte abortuslarda görülen trizomilerin çoğu maternal mayotik hatalara ve oosit anöploidisine bağlıdır (20). Kadınlarda eşlerine göre kromozomal translokasyon görülme oranı iki kat daha fazladır (21).

Rekürren gebelik kaybı olan kadınlarda, hücrelerdeki iki X kromozomlarından birinde inaktivasyon sıklığı artmaktadır (22). Anormal kromozoma sahip gebelikler ayrıca normal öploid oositlerin anöploid spermle fertilizasyonu sonrası da oluşabilir. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarının eşlerinin spermlelerinde anormal morfoloji, kromozomal anöploidi ve DNA fragmantasyonu sıklığı yüksektir (23). Paternal yaşla birlikte sperm anöploidi insidansı artmaktadır (24) ve yaşlı partnerleri olan genç kadınlarda gebelik kayıp sıklığı genç partneri olanlardan yüksektir. Gebelik kayıp riskinde oosit anöploidisi ile karşılaştırıldığında anormal kromozomal spermlelerin tekrarlayan gebelik kaybındaki önemi fazla değildir (25).

Bu gözlemler tüm erken gebelik kayıplarının %90'ında genetik hata olduğunu ve bunların geleneksel sitogenetik ve modern metodlarla (FISH, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) tespit edilemeyecek yapısal genetik kusurlar sonucu meydana geldiğini göstermektedir. Tanımlanmış embriyogenezis öncesi (boş gebelik kesesi veya blighted ovum) gebelik kayıplarının çoğu kromozomal anormallikten kaynaklanmaktadır. Trisomi, monosomi veya poliploidi gösteren anormal abortus karyotipi, bunun şans sonucu olduğunu ve tekrarlama riskinin genellikle belirgin şekilde artmadığını belirtmektedir (26). Anöploid abortus ayrıca ileri anne yaşını veya azalmış over rezervini gösterebilir ve bu durumlarda bir sonraki gebelikte rekürrens riski yüksektir (27). Dengesiz kromozomal translokasyon gösteren bir abortus,

eşlerden birinin aynı translokasyon taşıyıcısı olduğunu göstermektedir. Bu her iki partnerin karyotiplerinin incelemesi sonrası belirlenebilir (28).

Anatomik Faktörler

Gebelik kaybı riskini arttıran anatomik uterin anormallikler; konjenital malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve uterin adezyonlardır (29). Gelişimsel uterin anomaliler, gebelik kaybı ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilidir. Mevcut veriler major uterin anomali sıklığının (arcuat uterus hariç) yaklaşık %2 ve tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda 3 kat fazla (%6-7) olduğunu göstermektedir. Bu uterin malformasyonların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki payının küçük bir oranda olduğunu göstermektedir (29).

Konjenital uterin malformasyonlarda gebelik kayıplarının patogenezi net değildir fakat genellikle azalmış intrauterin volüm ve vasküler yetersizlikle ilgili bulunmuştur (30). Unikornuat uterusu olan kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür; tanı konulan gebelerin yaklaşık yarısında gebelik kayıpla sonuçlanmaktadır. Uterus didelfiste reproduktif sonuçlar, birleşmiş iki kornu arası kollateral kan dolaşımı daha iyi olduğundan, unikornuat uterustan daha iyidir. Bununla birlikte uterin didelfisi kadınların gebeliklerinin %40'ı spontan kayıpla sonuçlanmaktadır. Bikornuat uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kaybı oranı %30, tüm gebelik süresince fetal kayıp oranı ise % 40 olarak bulunmuştur (31).

Uterin septum en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda (%3.5 sıklık) ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır (32). Uterin septum aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (33) ve en kolay şekilde düzeltilebilen bir patolojidir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan ve septat uterusu olanlarda histeroskopik septoplasti endikedir. Birçok çalışmadan elde edilen veriler, uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının %65 olduğunu göstermektedir (31).

Uterus içi dietilstilbestrole (DES) maruz kalan kadınların yaklaşık %70'inde gelişimsel uterin anomali mevcuttur. Uterus içi DES'e maruz kalan kadınlarda spontan gebelik kayıp oranı 2 kat ve ektopik gebelik oranı 9 kat artmaktadır (34).

Servikal kollojen içeriğindeki yapısal değişiklikler, etkilenen kadınlarda servikal yetmezliğe neden olabilir. The Medical Research Council / Royal college of obstetricians and gynaecologists elektif serklaj çalışması sonucunda preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı çocukların doğum oranınıda küçük bir azalma olduğunu, özellikle 2. trimesterde üç veya daha fazla düşük yapan kadınlardan daha iyi sonuçlar alındığını göstermiştir ancak perinatal sürvide önemli bir artış görülemedi . Cerrahi risklerinden dolayı serklaj sadece daha önceden 2. trimester gebelik kaybı olan seçilmiş kadınlara yapılmasının uygun olduğu vurgulanmıştır (35) .

Uterin myomların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olduğunu gösteren kesinleşmiş kanıtlar yoktur. Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmaların tümü bölgesel kan akım yetersizliğine bağlanmıştır (36). Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı spesifik semptomlar yoksa cerrahi gereklilik yoktur. Bununla beraber submüköz myomların alınmasının düşük oranlarını azalttığına dair bulgular mevcuttur (37).

Gebelik kayıplarının en sık görülen küretaj nedeni olduğu düşünülürse, intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken, daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Intrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyondur (38). Bu hastalardaki gebelik sonuçları genellikle kötüdür (%40-80 spontan gebelik kaybı, %25 preterm doğum) ve adezyolizis sonrası düzelme olmaktadır (%50-90 term doğum, % 7-23 gebelik kaybı) (39).

Endokrin Faktörler

Ovulasyon, implantasyon ve gebeliğin erken safhaları maternal endokrin sisteme bağımlıdır. Gebelik kayıp riskini arttıran endokrin faktörler; tiroid hastalıkları, diyabet, polikistik over sendromu (PCOS) ve luteal faz defektidir (40).

Diabetes mellitus: Diyabeti olan kadınlar metabolik kontrolleri iyi olduğu sürece normal kadınlardan daha fazla abortus yaşamazlar . Ancak

diabeti olan ve ilk trimesterde ≥ 120 glukoz ile ≥ 7.5 HbA1C düzeyleri olan kadınlarda hem fetal kayıp hem de fetal anomali oranı belirgin olarak artmıştır. Glukoz kontrolü yetersiz olan insülin kullanan diyabetli kadınlarda normal topluma göre 2 ya da 3 kat artmış spontan abortus oranı mevcuttur . Herhangi bir zamanda açlık tokluk gözetmeden bakılan glukoz düzeyi normalin üstünde olmadıkça asemptomatik kadınların diyabet taramasına gerek yoktur (40, 41).

Tiroid fonksiyon bozuklukları: Tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kayıp riski artmaktadır. Gebelik kayıp insidansı normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroid kadınlarda çok düşük iken, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikar hastalarda TSH düzeyiyle birlikte belirgin şekilde yüksektir. Bu gözlemler subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda TSH taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir (42).

Polikistik over sendromu (PCOS): Birçok çalışma artmış LH düzeyleriyle tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişkiyi göstermiştir. Geçmişte bu gözlem, PCOS'da LH'in yan etkilerine veya LH aşırı salınımına bağlı hiperandrojenizme dayandırılmıştır . Bununla birlikte düşük doz eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonundan önce gonadotropin serbestleştirici hormonla (GnRH) LH salınımının baskılanmasının PCOS'lu kadınlarda gebelik sonuçlarına etkisi olmamaktadır (43). PCOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi ve artmış plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) aktivite düzeylerinin artmış gebelik kayıp sıklığının (%30-50) sebebi olduğu belirtilmiştir (44). Metformin, PCOS'lu anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için klinik kullanımı kanıtlanmış insülin duyarlaştırıcı bir ilaçtır ve aynı zamanda PAI aktivitesini de azalttığı belirtilmiştir (45,46). Bundan dolayı gebelik öncesi ve gebelik boyunca metformin tedavisinin PCOS'lu kadınlarda gebelik kayıp riskini azaltabileceği bildirilmiştir . Yapılan retrospektif çalışmalardan ikisinin sonucu PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisinin artmış gebelik kayıp riskini azalttığını veya ortadan kaldırdığını bildirmektedir.

PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisiyle azalmış insülin direnci ve PAI-1 aktivitesinin gebelik kaybı riskini azalttığını göstermektedir (47-49).

Luteal faz bozuklukları: Jones ve ark.(50) ilk olarak 1943 yılında yetersiz luteal progesteron üretiminin infertilite ya da erken gebelik kaybı ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. Bu hastalık corpus luteumun kalitatif ya da kantitatif bozukluğu sonucunda endometrial maturasyonun olmamasıyla sonuçlanır. Bu durum habitüel abortuslu kadınların %23'ü ile 60'ı arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (50). Luteal faz defektinin (LFD) tanısı için kullanılan yöntemler arasında bazal vücut ısısı ölçümü, progesteron düzeyi ölçümü ve endometrial biyopsi örneklerinin histolojik zamanlaması kullanılmaktadır. Standart olan tanı yöntemi luteal fazda yapılan endometrial biyopsidir. Asıl amaçlanan biyopsi gününde ovulasyonun üzerinden kaç gün geçtiğinin biyopsi ile saptanmasıdır. LH zirvesinin olduğu güne göre hesaplandığında geçen günle endometrial olgunlaşma arasında 2 günden fazla uyumsuzluk varsa tanı koydurur (51).

Son zamanlardaki çalışmalar daha çok preovulatuvar endokrin olaylara bağımlı olan luteal fazın kalitesine odaklanmıştır. Özellikle foliküler fazdaki LH yüksekliğinin folikül gelişimini bozabileceği üzerinde durulmuştur (52,53). Gebelik öncesi foliküler faz LH düzeyleriyle gebeliğin prognozu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 8. günde yüksek LH düzeyleri gösteren hastalarda düşük insidansı %65 iken, normal LH düzeyleri olan hastalarda aynı insidans %12 olarak bulunmuştur. Yazarlar foliküler faz LH ölçümlerinin sonraki gebelikte düşük olma olasılığını tahmin etmede önemli bir test olduğu sonucuna varmışlardır (54,55).

Desidual immünitinin endokrin yöntemi: Endometriyumun desiduaya dönüşmesi uterin mukoza üstündeki tüm hücre tiplerini etkiler. Bu morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler implantasyonu kolaylaştırdığı gibi trofoblast invazyonuna yardım eder ve invazyonun sınırlandırılmasını sağlar (56).

İlgi çekici olan kesit ekstrasvillöz trofoblastların uterin mukozayı kaplayan lökositlerle olan ilişkisidir. Bu hücrelerin çoğu büyük granüler lenfositler ve makrofajlardır, çok az sayıda T ve B hücreleri de mevcuttur.

Burada görülen büyük granüler lenfositler atipiktir, bunlar natural killer (NK) hücrelerinin belirleyicisi olan CD56 için kuvvetli boyanırlar ama CD16 ve CD3 natural killer belirleyicilerini eksprese etmezler. Bu ilginç tip NK hücreleri özellikle progesteron etkisindeki endometriumda yoğun bulunurlar (57). Proliferatif evredeki endometriumda CD56 pozitif hücreler az iken, midluteal fazda artış gösterir ve geç sekretuar fazda zirve yaparlar. İlk trimesterde implantasyon alanındaki yoğun NK hücreleri gebeliğin devamı için gerekliliğini gösterir. Bu hücreler HLA (Human Leucocyte Antigens) ekspresyonu çok az ya da hiç olmayan hücreleri hedefler. HLA-1'in modifiye formlarını eksprese eden ekstravillöz trofoblastlar NK hücrelerinin öldürücü etkisine dirençlidirler bu sayede de normal plasentasyon için gerekli invazyon mümkün olur. Bu CD56 hücreleri büyük ihtimalle uterus içindeki öncül hücrelerinden gelişirler çünkü kanda yok denecek kadar az rastlanırlar. Bu hücrelerin proliferasyonunu indükleyebilen yegane sitokin IL-2'dir (58).

IL-2 aynı zamanda NK hücrelerinin lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücrelerine dönüşümünü de sağlayan sitokindir. LAK hücrelerinin ilk trimester trofoblast hücrelerinin lizisine yol açıcı etkinliği mevcuttur. Tahmin edileceği üzere in vivo olarak uterin implantasyon alanlarında IL-2'ye rastlanmaz, zira eğer ortamda bulunsaydı tüm trofoblast hücrelerinin ölümünü sağlayacak NK aktivasyonuna neden olurdu. Trofoblastların üzerindeki HLA ekspresyonu interferonlar tarafından arttırılır ve bu sayede de LAK hücrelerinden koruma sağlanır (59).

Uterin endometriumdaki hassas denge trofoblast yüzeyindeki HLA ekspresyonu ile NK hücrelerinin lenfokinlerle aktivasyonu arasındadır. Bu iyi ayarlanmış denge trofoblast invazyonunun dengeli ve yeterince olmasını sağlar (60).

Enfeksiyöz Faktörler

Tekrarlayan gebelik kayıplarında enfeksiyonun rolü net değildir. Genital enfeksiyonların tanısı için rutin serolojik testler, servikal kültür ve endometrial biopsi önerilmemektedir. İnceleme, klinik servisit, kronik veya tekrarlayan bakteriyel vaginosisi veya pelvik enfeksiyon semptomları olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır (61, 62).

Genital mycoplasma enfeksiyonundan şüphelenilen durumlarda ampirik antibiyotik tedavisinin masrafı ve komplikasyonları seri kültürlerden daha az olmaktadır (63). Toxoplazma, rubella, sitomegalavirüs, herpes (TORCH) ve listeria tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak düşünülmemektedir (64). Bununla beraber son zamanlarda yapılan bir çalışma bakteriyel vaginozisin IVF tedavisi alan kadınlarda erken gebelik kaybı riskini arttırdığını göstermiştir (65).

İmmünolojik Faktörler

Alloimmun ve otoimmun mekanizmaların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni oldukları bildirilmiştir. Otoimmun bozukluklarda kişinin özel bir bölümüne karşı immun yanıt oluşmaktadır. Alloimmun bozukluklarda fetal ve plasental antijenlere karşı anormal immun yanıt oluşmaktadır (66).

Otoimmun Bozukluklar

Otoimmun bozukluklardan sistemik lupus eritematozis (SLE) gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler kayıp riskinin yaklaşık %20 olduğunu belirtmektedir ve kayıplar 2. ve 3. trimesterde olmaktadır (67). SLE tanısı olan 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 (68). APLA'lar negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan antikorlardır. Bunlardan en az üçü klinik bulgular üzerine direkt etkili olan antikorlardır ki şöyle sıralanırlar; lupus antikoagülanı (LAC), antikardiolipin antikorları (aCL) ve sifiliz için yanlış pozitif sonuç veren VDRL antikorlarıdır (69, 70). APLA'lar sağlıklı insanlarda da saptanabilmektedir ve bu antikorların preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, anormal fetal kalp hızı traseleri, preterm doğum ve gebelik kayıpları ile direkt ilgileri gösterilmiştir (71).

APLA'ları pozitif olan hastalardan elde edilen plasentalarda, hızlanmış aterosklerotik değişiklikler ve vasküler tıkanıklıklar görülmektedir. Plasental dolaşımdaki tromboz, antifosfolipid sendromu olan kadınlardaki geç gebelik kayıplarının mekanizmasını açıklayabilmektedir; fakat bu teori maternal arteriyel dolaşımın intervillöz aralıkla birleştiği 10. gebelik haftası

öncesinde gelişen gebelik kayıplarını açıklayamamaktadır. Elde edilen yeni kanıtlar gebeliğin erken safhasında gelişen trofoblastik invazyon anormalliklerinin, erken ve geç gebelik kayıplarına neden olabileceğini göstermektedir (72). İmplantasyon aşamasında ekstravillöz trofoblastlar, desidual damarları invaze ederler ve ardından maternal arteryel dolaşıma ilerleyecek olan trofoblastları oluşturacak plakları meydana getirirler. İnvazyon neticesinde uteroplasental damarlar düşük dirençli dolaşıma sahip olurlar. Yetersiz trofoblast invazyonun, geç gebelik döneminde gelişen preeklampsi ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Maternal damar duvarlarının üzerindeki APLA'lar endovasküler trofoblast invazyonuna engel olur, intervillöz kan akımını sınırlayan plakların oluşumunu önler ve erken plasental gelişimde trofoblastların basınçlı veya oksidatif hasarına engel olur. Ek olarak APLA'lar trofoblastları direk olarak hasara uğratabilmektedir. Her iki yoldan da anormal endovasküler trofoblast invazyonu, antifosfolipid sendromu olan kadınlarda erken gebelik kaybını ve daha hafif vakalarda uteroplasental vasküler yetmezliğe bağlı geç gebelik komplikasyonlarını açıklayabilmektedir (73, 74).

Antifosfolipid sendromu için uygulanan tedavi; antitrombosit ajanlar (aspirin), antikoagülan (heparin) ve immunosupresif tedavileri (prednizon, intravenöz immunglobulinler) içermektedir. Birçok çalışma heparinin aspirinden daha etkili, aspirin ve heparinle kombine tedavinin de ayrı ayrı uygulamalardan daha etkili olduğunu göstermiştir . Çalışmalardan birisi de heparinle tedavinin aspirin kadar etkili olmadığını göstermiştir (75, 76). Kombine tedavi rejiminde, gebeliğe hazırlık aşamasında aspirin (75-85mg/gün) başlanır ve ilk gebelik tespit edildiği zaman da heparin (5000-10000 İU cilt altı günde 2 kez) ilave edilir. Kombine tedavi ile canlı doğum oranları %70-80 iken aspirin alan veya tedavi almayanlarda bu oran %20-40'dır (77). Bununla birlikte uygulanan tedavi yüksek gebelik komplikasyonlarını (erken doğum, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, fetal ölüm, preeklampsi ve plasenta dekolmanı) önleyememektedir (78, 79).

Tekrarlayan gebelik kaybı ve antifosfolipid sendromu olan kadınlarda prednizolonun olumlu etkileri olabilir fakat bu tedavinin riskleri (diabet, hipertansiyon, erken doğum) yararlarından fazladır. Aspirin ve heparinle kombine tedavi daha etkili ve daha güvenilir olmaktadır. Tedavide intravenöz immunglobulinler de kullanılmış fakat heparin/aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin/aspirin tedavileriyle karşılaştırılamamıştır (80).

Antinükleer antikolar (ANA), otoimmün hastalık belirtileri ve kliniği olmayan hastalarda bile habitüel abortuslarla ilgilidir (81). Artmış ANA titreleri (genellikle $>1/40$) gebe ve gebe olmayan kontrol hastalarında %0-8 arasında saptanırken habitüel abortuslu kadınlarda %7 ile %53 arasındadır (82).

Ancak bu bulgular diğer çalışmalar tarafından şüpheli bulunmuştur. Birçok yayında habitüel abortuslu kadınlarda ANA titreleri çok hafif yükselmiş olarak bulunmuştur. Bu yükseklik düzeyi de nonspesifiktir ve gebelik kaybı olmayan genel kadın popülasyonunda da rastlanır. Bu bulgular yüzünden bu yüksekliği neden olarak göstermek yanıltıcıdır. Bu konuda ANA'yı etken olarak göstermek için iyi planlanmış kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve ANA değerlendirilmesi habitüel abortus etiyoloji taramasında rutin yer alan bir test olmamalıdır (83).

Antitiroid antikolar ANA'nın aksine habitüel abortus için bağımsız bir etyolojik etkendir. Stagnaro-Green grubu, 500 gebeyi ilk trimesterde tiroide spesifik antikolar açısından taramıştır (antitiroglobulin ve/veya antitiroid peroxidaz) ve antikor pozitifliği saptanan hastalarda %17 oranında ve antikorları negatif saptanan hastalarda da %8.4 oranında gebelik kaybı öyküsü bulunmuştur. Tiroid antikoları pozitif olan hastaların hiçbirinde belirgin bir tiroid hastalığı yoktu ve gebelik kayıplarının tiroid hormon düzeyleri ya da APLA ile ilgisi bulunmamaktaydı. Bu klinik tabloda esas sorun tiroid ile ilgili bir patoloji değil de genel bir otoimmün sorun gibi görünmekteydi (84).

Alloimmün bozukluklar: Başarılı bir implantasyon ve ardından gebeliğin sağlıklı seyri için, embriyonik dokulardaki paternal orjinli antijenlere karşı maternal immunolojik tanıma ve yanıt gerekmektedir. Maternal alloimmün yanıtta anormallikler tekrarlayan gebelik kaybına neden

olmaktadır. İleri sürülen mekanizmalar; maternal sitotoksik antikor üretimi, maternal hücre aracılığıyla immun yanıtı önleyen bloke edici antikor üretiminin yetersizliği (anne ve baba antijenlerinin ileri derecede benzer olması) ve fetomaternal yüzeyde işlem gören immun mekanizmalardaki sitokin regülasyonun bozukluğudur (85).

Bloke edici faktörlerin anti-fetal hücresel cevabı engelleyici etkisini savunan gruplar bu faktörlerin eksikliğini saptadıkları hastalara çeşitli immunoterapotik yöntemler önermişlerdir. Birçok çalışmanın ele alındığı bir metaanalizde ise immunoterapinin başarılı gebelik oranları üzerine herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (85).

Çevresel Faktörler

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi gebelik kayıplarına neden olan çevresel faktörler olarak bilinmektedir. Sigaranın yan etkilerinin doza bağımlı olarak gebelik kaybı riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte nikotin, karbondioksit ve siyanid gibi komponentlerinin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileriyle plasental yetersizliğe yol açtığı şeklinde değerlendirilmektedir. Alkol, doza bağımlı yan etkileri olduğu bilinen bir teratojendir. Günde 2 kadehin üzerinde alkol tüketimi spontan gebelik kayıp riskini ikiye katlamaktadır. Alkole bağlı yan etkiler sigara tüketimiyle artabilmektedir. Kafein kullanımının aşırı olması (300 mg/gün'den fazla veya 3 bardak kahve) spontan gebelik kaybını hafif oranda artırdığı gösterilmiştir (86).

Anestezik gazlar, perklor etilen, organik çözücüler ve ağır metallere (civa, kurşun) maruz kalmak gebelik kaybı nedeni olarak bildirilmiştir. Egzersiz programları riski arttırmaz iken, yatak istirahati tekrarlayan gebelik kayıp riskini azaltmamaktadır (87).

Koagülasyona Ait Patolojiler

Koagülasyon faktörleri

Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler

Fibrinojen

Faktör 7,8,10

Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler

Antitrombin III

Protein C

Protein S

Faktör 12

Fibrinoliz Faktörleri

Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler

Plasminojen

Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler

Antiplasmin

Kalıtımsal trombofililer, kazanılmış trombofililer grubunda olan antifosfolipit sendromundan sonra ortaya çıkmış tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindedir (88). Birçok genetik mutasyon kalıtımsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin geninin etkilenmesi en sık görülenlerdir. Faktör V Leiden mutasyonu ve tekrarlayan düşükler arasında pozitif ilişkiyi gösteren bir çok çalışma vardır (89). Daha önemlisi yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar, Faktör V Leiden mutasyonunu rutin taramayı ve tekrarlayan gebelik kayıpları olup bu mutasyonu taşıyan kadınlara tromboprolaksi yapılmasını önermektedir (90). Üçüncü sıklıkta görülen diğer bir mutasyon, metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimini kodlayan geni etkilemektedir; burada homozigot olanlarda tromboz için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosistinemiye eğilim olmaktadır (91).

Diğer tanımlanmış kalıtımsal trombofililer, antitrombin III, protein C, protein S eksikliğidir. Tromboz ve gebelik kaybına neden olan yeni tanımlanmış diğer bir patolojik durum ise faktör 12 eksikliğidir (92). Pıhtılaşmayla ilgili tüm risk faktörleri, tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi, plasental ayrılma, intrauterin gelişme geriliği ve ölü doğum gibi trombozla ilişkili gebelik komplikasyon riskini arttırmaktadır (93).

Trombofililer ile gebelik kayıpları arasındaki ilişki gebelik kaybı zamanı (erken, geç) ve trombofili tipi ile değişmektedir. Çalışmalardan elde edilen verilerle yapılan metaanalizde, trombofililerin hem erken ve hem de

geç dönemde gebelik kayıplarına neden olduğunu ancak ikinci trimesterden sonraki gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sekizinci gebelik haftasına kadar maternal intervillöz kan akımının oluşmadığı düşünülecek olursa, trombofiliye bağlı tromboz bu yüzden erken gebelik kayıplarını açıklayamayacaktır (94).

Trombofililer ve gebelik kaybı arasındaki ilişki aynı zamanda faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliğinde de kuvvetlidir (95). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda trombofili tarama endikasyonları net olarak belirtilmemiştir. Bununla birlikte tarama, 8 haftanın üzerinde veya tespit edilmiş fetal kalp aktivitesi sonrası nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda veya tromboz veya plasental yetmezliğe bağlı olabilecek gebelik komplikasyon öyküsü olanlarda (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental ayrılma) uygulanabilmektedir (96).

Trombofili ile ilgili gebelik kayıpları olan kadınlarda tedavi endikasyonları netlik kazanamamıştır. Kontrolsüz tedavi çalışmalarında, tekrarlayan gebelik kaybı ve bir veya daha fazla trombofilik bozukluğu olan kadınlarda tek başına veya aspirinle birlikte uygulanan heparinin canlı doğum oranını düzelttiği bildirilmiştir. Tekrarlayan erken gebelik kaybı olan kadınlarda uygulanan rutin ampirik aspirin tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur (97, 98) (Tablo-3).

Tablo-3: Tekrarlayan gebelik kayıplarında değerlendirme ve tedavi seçenekleri

Kategori	Değerlendirme	Tedavi
GENETİK	Anne ve baba karyotipi Over rezerv testi	Genetik danışma Donör inseminasyon Preimplantasyon genetik değerlendirme
ANATOMİK	Histerosalpingografi Laparoskopi Histeroskopi	Septum disseksiyonu Servikal serklaj Soruna yönelik cerrahi
İMMUNOLOJİK	Lupus antikoagulan Antikardiyolipin antikor	Aspirin ve heparin
TROMBOFİLİLER	Homosistein Antitrombin III düzeyi Protein C ve S aktiviteleri Modifiye APC zamanı Faktör V ve II gen analizi	Aspirin ve heparin
ENDOKRİN	TSH Luteal faz süresi Kan glikoz,HbA1C Prolaktin	Tiroksin Klomifen sitrat Metformin Dopamin agonistleri
ENFEKSİYÖZ	Semptomlara göre	Ampirik antibiyotik
ÇEVRESEL	Öykü	Davranış düzenlenmesi

Hemostaz Mekanizması

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtının içine doğru büyümesiyle damardaki hasarın kalıcı olarak kapatılmasıdır (99).

Hemostazın sağlanması için kan damarlarının, trombositlerin, koagülasyon faktörlerinin ve fibrinolitik sistemin etkin ve koordineli bir şekilde çalışması gerekmektedir. Küçük çaptaki kan damarlarının arteriolar vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir. Daha sonra zedelenmiş damar duvarında açığa çıkan subendotel tabakasına trombositler adheze olur. Trombositlerin gerek plazma membranlarından gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli trombosit faktörleri, tromboksan A2 ve ADP (adenozin difosfat), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit agregasyonuna yol açar. Bu trombosit tıkaçı gevşektir (primer tıkaç) ve hemen fibrin ile stabilize edilmelidir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme, ayrıca birbiri ile etkileşen koagülasyon faktörlerini de aktive eder. Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür. Böylece kan akışına ve fibrinolize nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur (99).

Bundan sonraki koagülasyon yolu 3 ana basamakta meydana gelmektedir (99): 1. Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu "protrombin aktivatörü"nü (PA) oluşması, 2. Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi, 3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi.

I. Protrombin aktivatörünün oluşması

Kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya damar endoteli dışındaki kollajenle teması sonucunda pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde

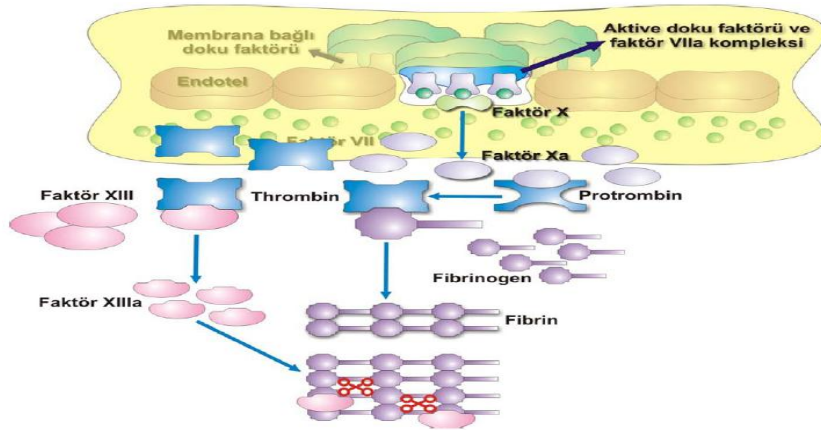
aktive olurlar ve protrombin aktivatörü (PA) oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle sürekli etkileşim içinde olan iki yol sonucunda oluşur:

a) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan “ekstresek yol”

b) Kandaki koagülasyon faktörlerinin aktive olmasıyla başlayan “intrensek yol”

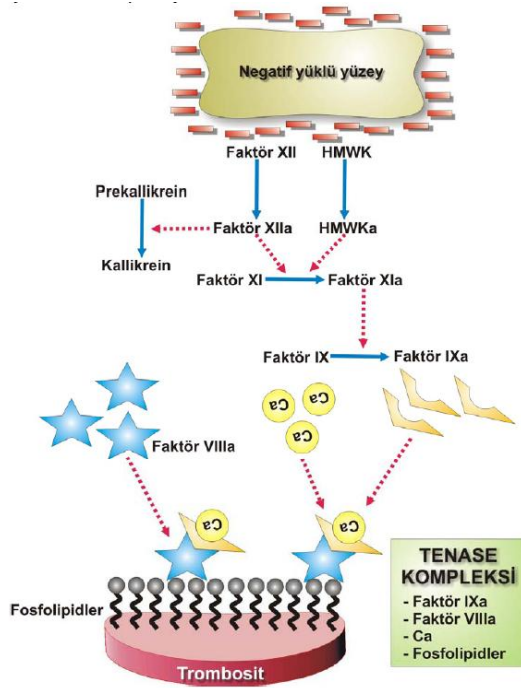
Hem ekstresek hem de intrensek yolda, bir seri plazma proteini ve özellikle de beta globulinler önemli rol oynar. Pıhtılaşmada görevli bu faktörler çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileriyle pıhtılaşma mekanizmasının devreye girmesini sağlarlar (99).

Ekstresek yol: Önce travmatize olmuş dokudan “doku faktörü” (doku tromboplastini) kompleksi salınır. Bu kompleks, başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan F VIIa ile “doku faktörü” kompleks yaparak F X’u aktif formu olan F Xa’ ya çevirir. Pıhtılaşma süreci aktif değilken de kanda az miktarda da olsa (0,5–8,4 ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin FVIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstresek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün bir parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, Ca varlığında F V’e bağlanarak “protrombin aktivatörü” özelliğini kazanır. Başlangıçta bu kompleks içindeki F V inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle F V aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, F V üzerinden devamlı pozitif feed-back ile tüm olayı hızlandırır (99) (Şekil-1).



Şekil-1: Ekstresek yol .

İntresek yol: Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, F XII ve trombositler gibi iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar. Trombositlerden daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa’ya dönüşür. High-molecular-weight- kininogen (HMWK) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI’in F XIa’ya dönüşümünü katalizler. F XIa, F IX’un F IXa’ya dönüşümünü sağlar. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca varlığında F X’u F Xa’ya dönüştürür. F Xa da, aynen ekstresek yolun son aşamasındaki gibi trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F V’ e Ca varlığında bağlanır ve “protrombin aktivatörü” nü oluşturur. Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma, ekstresek ve intresek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstresek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intresek yolu aktive eder (99) (Şekil-2).



Şekil-2: İntrensek yol.

II. Protrombinin trombine çevrilmesi

Damar hasarı sonucunda ekstrinsek veya intrinsek yolla oluşan “protrombin aktivatörü” ortamda yeterli Ca varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin, 10–15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (99).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma, pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (99).

III. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Trombin, proteolitik etkisi olan protein yapıda bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etki ederek her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize

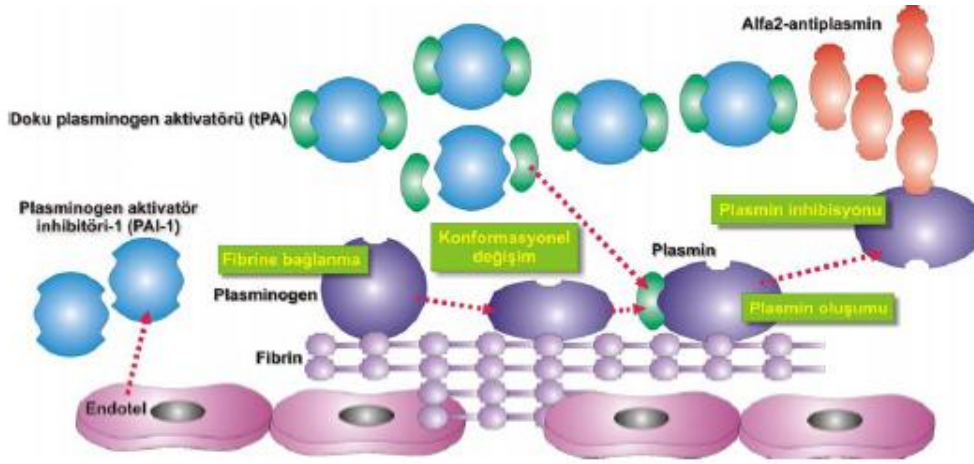
olma yeteneği taşıyan bir molekül olan “fibrin monomeri” ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri, saniyeler içinde uzun “fibrin iplikçikleri” ne polimerize olurlar (99).

Bu polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutunur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin stabilize edici faktör” (F XIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (99).

Fibrinoliz

Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Plazmin “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endotelini, çok yavaş olarak doku plazminojen aktivatörü (tPA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde, pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (99).

Plazmin, fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör “alfa 2 antiplazmin” , plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (99)(Şekil 3).



Şekil-3: Fibrinolitik sistem.

Antikoagülan sistem

Pıhtılaşma sisteminin etkin olabilmesi için reaksiyonun sadece hasar bölgesinde meydana gelmesi gereklidir, bunu ise antikoagülan sistem sağlar ve fibrin oluşumunu hasar bölgesinde sınırlandırılır. Görev alan bazı antikoagülan proteinler arasında doku faktör yolu inhibitörü (TFPI-Tissue factor pathway inhibitor), antitrombin, protein C , intrensik sistem inhibitörleri yer alır. TFPI sürekli olarak endotelial hücrelerden salgınır. TFPI, faktör Xa'ya bağlandıktan sonra TF-VIIa kompleksine bağlanabilme özelliği kazanır, böylece ekstrinsek yol hızlıca inhibe edilmiş olur (100,101).

Antitrombin ise bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon yolağı üzerindeki önemli noktalarda görev alan faktör Xa, faktör IXa, faktör VIIa, faktör IIa'ya (faktör II=Protrombin) bağlanır ve nötralize eder. Antitrombin daha çok serbest haldeki trombin ve faktör Xa'ya bağlanır, yani dolaşımdaki fazla trombin ve faktör Xa'yı nötralize etmektedir. Oluşan trombin-antitrombin (TAT) kompleksi dolaşımdan hemen temizlenir (102, 103).

Protein C, pıhtılaşmanın önlenmesinde büyük rol oynamaktadır. Protein C aktivasyonu için iki şey gereklidir, bunlar trombin ve protein C'nin membrana bağlanmasıdır. Aktivasyon için protein C, önce endotel üzerinde eksprese olan protein C reseptörüne (PCRec) bağlanır. Trombinin, protein C'yi aktif hale getirebilmesi için yine endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin'e bağlanması gereklidir. PCRec'ü, protein C'yi

trombomodulin'e bağlanan trombine sunma görevini yapmaktadır. Aktive Protein C'nin (APC), antikoagülan görevini yerine getirebilmesi için ise PCRec'ünden ayrılması gereklidir. Bunu sağlamak için protein S kofaktörü devreye girer, bu proteinin enzimatik aktivitesi yoktur (104). Protein S/APC kompleksi faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder. Böylece protrombinase aktivitesi sonlandırılmış olur ve trombin kendi kendisinin üretimini sınırlandırır. İşte tam bu noktada faktör V mutasyonları önemli rol oynamaktadır (105).

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

- a. Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)
- b. Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)
- c. Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdaki uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktive eder)
- d. Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdaki uzaklaştırır)
- e. Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)
- f. Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdaki uzaklaştırır)
- g. Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler) (99)

Tüm bu antikoagülan mekanizmaların herhangi birinde görülecek aksaklık, potansiyel olarak trombofiliye, dolayısıyla plasental yetmezliğe ve fetal kayba yol açabilir.

Gebelikte Gözlenen Hematolojik Değişiklikler

Venöz staz, damar duvarı hasarı ve koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu, hiperkoagülatif durum oluşturarak gebelikte tromboembolik hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır (107). Gebelikte birçok prokoagülan

faktör artarken, koagülasyonun doğal inhibitörlerinde de değişiklik olmaktadır. Ayrıca gebelikte, dolaşımdaki plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalmakta ve fibrinolitik sistem yavaşlamaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler, peripartum kanamalara karşı savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (107).

Prokoagulan faktörlerden Faktör I, VII, VIII, IX ve X artmaktadır. Faktör II, V ve XII değişmez veya hafif artar. Faktör XI ve XIII seviyeleri azalır. Plazma fibrinojen (faktör I) seviyesi ilk trimesterde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde tepe noktaya ulaşır ve bu değer gebelik öncesi değerin % 50 fazlasıdır. Fibrinojendeki bu artış, eritrosit sedimentasyon hızında artışa neden olur. Artan prokoagulanların aksine aynı oranda artış antikoagulanlarda izlenmez; Protein S %40-50 oranında düşerken, Antitrombin III ve Protein C düzeyleri sabit kalır (107).

Gebelik süresince fibrinolitik aktivite de değişir ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitörü 2 (PAI-2) düzeyleri gebelik boyunca sürekli artar. PAI-1 endotelial hücreler tarafından salınır ve plazminojen aktivatörünü inhibe eder. PAI-2 ise trofoblastlar tarafından üretilir ve plasental gelişimi kontrol eder. Trombosit aktivasyonunda da belirgin bir artış görülür. Tromboksan üretimindeki artış, prostosiklinin antiagregasyon etkisine karşı trombosit sensitivitesindeki azalma, gebeliğin protrombotik durumuna katkıda bulunur (107).

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı hafif azalır, ancak gebe olmayanlardaki normal limitler arasında kalır. Gebelikte, kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değişmez. Koagülasyon faktörleri postpartum 2.haftada normal düzeylerine döner (107).

Tablo-4: Gebelikte koagulasyon sistemindeki değişiklikler

ARTAN	DEęİŐMEYEN	AZALAN
Fibrinojen	FII (veya artar)	FXI
FVII	FV (veya artar)	FXIII
FVIII	FXII (veya artar)	Trombosit
FIX	Antitrombin III	Protein S
FX	Protein C	
Fibrinopeptid A		
PAI 1 ve 2		
Tromboksan		
Trombosit aktivitesi		

Trombofili

Trombofili, arteryel ve venöz dolaşımda tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Herediter ve edinilmiş (akkiz) trombofili olarak 2 gruba ayrılmaktadır (Tablo-5). Tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindedir ve her iki trombofilinin patofizyolojileri benzerdir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler, kişide var olan pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırmaktadır ve böylece uteroplasental kan akımında azalma, plasental tromboz ve gebelik kaybı olmaktadır (108).

Herediter trombofililerin %50'sinin nedeni aktive protein C rezistansı olarak bildirilmiştir. Fibrinojen, plazminojen, FXII ve prekallikrein eksikliği trombozlu hastaların % 1'inde saptanırken, fibrinolitik sistem anomalilerin gözlenmesi çok nadirdir (108).

Tablo-5 : Trombofilili sınıflaması

Hereditör Trombofililer	Akiz Trombofililer
Aktive Protein C Rezistansı (APCR) FV Leiden mutasyonu Protein C ve Protein S sistemindeki anormallikler Protein C eksikliği Protein S eksikliği Anormal trombomodulin Antitrombin III eksikliği Protrombin gen mutasyonu- Hiperprotrombinemi Disfibrinojenemi Hiperhomosisteinemi Fibrinolitik sistemde anormallikler Faktör XII eksikliği	Antifosfolipid sendromu Fizyolojik/Trombojenik durumlar (gebelik, travma, ileri yaş,...) Diğer (malignansi, nefrotik sendrom, hiperlipidemi,...)

Trombofililerin diğeri önemli bir yönü de tromboembolik olaylardır (Tablo-6). İngiltere’de maternal mortalitenin en sık sebebi tromboembolidir ve olguların %36’sını oluşturmaktadır. Tromboembolik olaylar 1/1000-1500 gebelikte bir görülmektedir. Antenatal olgularda tanı sıklıkla atlanmaktadır. Postpartum olgularda ise tromboemboliye bağlı ölüm ilk 6 hafta içinde olmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) ise gebeliklerin %0.06 ile %0.09 kadarında görülmektedir. Hastanın yaşı 35 üzerinde olduğunda risk iki kat artmaktadır. DVT antenatal dönemde postnatal dönemden daha sık olarak görülmektedir. Gebelikte tromboembolik olaylar, fizyolojik değişikliklere bağlı olarak 6 kat daha fazla görülmektedir. DVT olguları tedavi edilmediği takdirde %16’sında tromboemboli gelişir ve bu olgularında %13’ü ölümlerle sonuçlanmaktadır. Gebelikte DVT’lerin %90’ı sol tarafta yer alır. Yine gebelik sırasında DVT’lerin %72’si iliofemoral damarlarda yerleşir ki bu olgularda pulmoner emboli daha sık olarak gelişir (109). Tüm bu sebeplerden ötürü trombofililer pıhtılaşmaya ve dolayısıyla embolizasyona eğilim yarattığı için önemlidir. Hereditör trombofililer, gebelikte meydana gelen tromboembolik olaylarda %50 oranında altta yatan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (110).

Tablo-6: Herediter trombofililerde tromboz riski

	Tromboz olgularında insidans %	Tahmini tromboz riskindeki artış
Antitrombin eksikliği	1-3	x10-20
Protein C eksikliği	3-5	x10
Protein S eksikliği	1-5	x10
Faktör V leiden	10-50	x5
Protrombin mutasyonu	G20210A 6-18	x3
Hiperhomosisteinemi	10	x3

Herediter Trombofililer

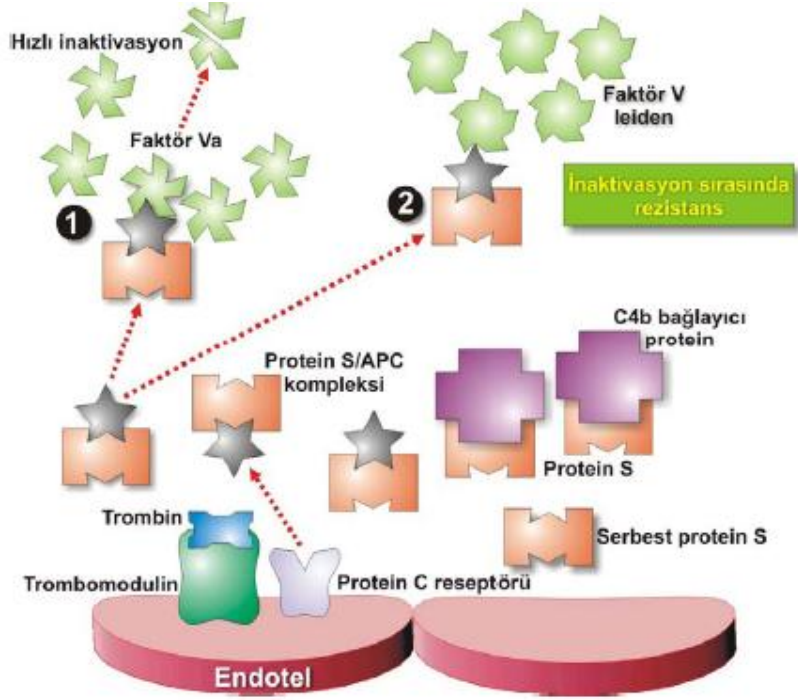
1. Aktive protein C rezistansı

Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin, APC'ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler; defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (111).

Tanımlanabilir bir defekti olmayan APCR'li familyal venöz tromboz hastaların olması, bu konuda yoğun çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Sonuçta F V'in APC'ye karşı dirençte rolü olduğu gösterilmiştir ve F V geninin 1691. nükleotidinin kodladığı 506. aminoasit olan arjininin glutamine (R506Q) dönüşmesine neden olan bir guanin adenin yer değişimini saptamışlardır . Bu varyant "Faktör V Leiden" (FVL) olarak adlandırılmıştır. Bu mutasyon APCR'nin en sık nedeni olsa da tek nedeni değildir. APCR'li hastaların %90'ında FVL mutasyonu saptanmıştır (112).

Pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla ortaya çıkan trombin bir yandan fibrinojeni fibrine dönüştürürken, diğer yandan endotelial bir membran proteini olan trombomoduline bağlanır. Bu olay trombinin prokoagulan formdan antikoagulan bir forma dönüşmesine yol açar. Daha

sonra trombin, protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC), kofaktör protein S varlığında F Va'yı önce 506. pozisyondan, daha sonra sırasıyla 306. ve 679. pozisyondan olmak üzere; F VIIIa'yı da özgül bölgelerden keserek inaktive eder (112) (Şekil 4).



Şekil-4: Protein C'nin aktivasyonu.

Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle var olan trombotik predispozisyonun, takip eden gebeliklerde uteroplental yatakta tromboza neden olabileceği hipotezi, birçok yazar tarafından test edilmiş ve kanıtlanmıştır . Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı ilk ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, tekrarlayan gebelik kayıpları ile de ilişkilidir (113) . Ancak Faktör V Leiden mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (114).

Grandone ve ark. (115) yaptıkları bir çalışmada 2 veya daha fazla kaybı olan gebelerde 7 / 43 (%16,3) ve normal kontrol grubunda 5 / 118 (%4,3) oranında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu saptamışlardı. Diğer bir çalışmada Faktör V Leiden heterozigot mutasyonunun TGK riskini 4,9 kat artırdığı bulunmuştur (116) .

Aktive Protein C rezistansı (APCR) ve Faktör V Leiden mutasyonunun, 1. ve 2 . trimester açıklanamayan TGK 'daki insidansı açısından farklılık gösteren çalışmalar vardır. Yaunis ve ark ., yaptıkları bir çalışmada 37 tane tekrarlayan 1. trimester gebelik kaybı ve 41 tane 2. trimester gebelik kaybını prospektif olarak incelemişlerdir. Faktör V Leiden Mutasyon insidansı ilk trimester gebelik kayıplarında (%16) ve 2. trimester gebelik kayıplarında (% 22) , kontrol grubuna (% 6) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (116). Ancak mutasyon insidansı 1. ve 2. trimester gebelik kayıpları arasında farklılık göstermemiştir. Yine de diğer çalışmalarda Faktör V Leiden Mutasyon prevalansının 2. trimester gebelik kayıplarında 1. trimester gebelik kayıplarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (117) .

FVL mutasyonu DNA tekniği ile tespit edilebilir. Araştırma neticesinde, kadınlarda normal,heterozigot veya homozigot mutasyon çıkabilir. Heterozigot olgularda DVT riski 5 kat artar, fakat rekürrens riski düşüktür. Homozigot olgularda ise risk 80 kattan daha fazladır ve ömür boyu antikoagülasyon endikasyonu vardır. Bu mutasyonunun rutin taraması uygun değildir. Dikkatli bir anamnez ve aile hikayesi ile tespit edilen trombofilik durumlarda bakılabilir. Anamnezle tespit edilecek durumlar; vasküler tromboembolik (VTE) olaylar, rekürren veya erken dönemde ortaya çıkan preeklampsi, TGK, IUMF, dekolman plasenta ve intrauterin gelişme geriliğidir (IUGR) (118).

Tormene ve ark.(119), FVL heterozigot mutasyonu olan gebe kadınlarda venöz tromboz sıklığını %6.4, homozigot kadınlarda %16.7; 2 veya daha fazla trombofilik faktör taşıyan kadınlarda ise bu oranı %20 bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada venöz tromboz olaylarının postpartum dönemde daha fazla olduğu görülmüştür . Alfirevic ve ark.(119), anormal trombofili taraması olan kadınlarda %53 oranında komplikasyon, normal gebeligi olanlarda ise %39 komplikasyon saptamışlardır. Pabinger ve ark.(119), homozigot olan kadınların %65'inde hiçbir komplikasyon olmadan gebeligin sonlandığını görmüşler, %15 gebede TGK, %20'de gebelik terminasyonu yapılmıştır ve özellikle homozigot kadınlarda gebelikte ve doğum sonrasında VTE olayların artmış olduğu görülmüştür.

2. Antitrombin III eksikliği:

Antitrombin (AT), karaciğer tarafından üretilen ve antikoagulan özellikleri olan bir serin proteaz inhibitörüdür. Başlangıçta bir serin proteazın (pıhtılaşma faktörü) aktif rezidüsü ile AT'in reaktif bölgesi arasında bir bağ oluşur. Takiben AT'in ayrılması pıhtılaşma faktörünü irreversibl olarak değiştirir ve pıhtılaşma yoluna daha fazla katılmasını engeller. Faktor Xa, IXa, XIa ve XII' yi inhibe eder ve aynı zamanda membrana bağlı doku faktör-VIIa kompleksinin dissosiasyonunu hızlandırır (119) .

ATIII eksikliğinin genetik kalıtım paterni otozomal dominanttır ve kalıtsal trombofilik durumların en trombojenik olanıdır. Hayat boyu en az % 50 tromboz riski vardır. Heterozigot mutasyonun prevalansı düşüktür, 1/2000–1/5000 arasındadır. Venöz tromboemboli öyküsü olan vakaların sadece %1'inde görülmektedir (119).

İki çeşit antitrombin III eksikliği vardır. En sık görülen formu, protein düzeylerinde ve aktivitesinde azalma görülen tip 1'dir. Tip 2'de ise protein düzeyinde azalma yoktur ancak disfonksiyonel aktivite mevcuttur. AT seviyeleri genellikle gebelikte değişmez ancak bir akut trombotik olay sırasında, nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir (119).

AT III eksikliğinde; TGK, IUGR, preeklampsi gibi risklerde artış olabilir. Avrupa prospektif kohort çalışmasında, AT III eksikliği olan 105 hastada 250 gebelik oluşmuş, bu gebeliklerin %1,7'de TGK ve %5,2'de IUMF görülmüştür. Bu bulgular AT III eksikliği olan gebelerde ciddi problemler çıkabileceğini, dolayısıyla bu gebelerde antikoagulan tedavinin gerekli olduğunu göstermektedir (119).

3. Protein C eksikliği:

Protein C ilk defa 1976'da vitamin K bağımlı bir protein olarak tanımlanmıştır. Takip eden yıllarda bu proteinin antikoagulan özelliği tespit edilmiştir. 1981'de yapılan bir çalışmada bir ailede protein C eksikliğine bağlı trombofili tespit edilmiş; aynı zamanda bunun tromboz için risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (120).

Protein C karaciğerde sentezlenir, plazmada faktör Va ve VIIIa üzerinde proteolitik rol oynayarak antikoagülasyon yapan bir moleküldür. Protein C seviyesini veya aktivitesini azaltarak tromboza eğilimi arttıran birçok mutasyonların varlığı bilinmektedir. Nitekim protein C tanımlandığından bu yana bununla ilgili 161 mutasyon belirtilmiştir (78). AT III eksikliği gibi protein C eksikliğinin genetik kalıtım paterni de otozomal dominanttır. Hastalar genellikle 45 yaşından önce tekrarlayan venöz tromboemboli (VTE) atakları nedeniyle başvurmaktadır. Bu proteinin eksikliği jeneralize mikrotromboz, kanama ve doku nekrozuyla giden ve fatal seyreden neonatal purpura fulminansa yol açabilir. Protein C eksikliği prevalansı, genel popülasyonda %0,2-0,4, venöz tromboz hastalarında %3-5 olarak bildirilmiştir. Heterozigot olanlarda tromboz oranı 10 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca protein C eksikliği olanlarda uzun dönem boyunca antikoagülasyon yapılması gerekmektedir (120).

Protein C seviyesini etkileyen faktörler vardır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı protein C seviyesini arttırmakta; akut trombüs, karaciğer hastalığı, renal hastalıklar, sigara içimi ve dissemine intravasküler koagülasyon durumunda seviyesi azalmaktadır. Protein C, vitamin K bağımlı bir faktör olduğu için warfarin kullanımı veya vitamin K eksikliğinde seviyesi azalmaktadır. AT eksikliğinde olduğu gibi protein C eksikliğinde de uzun süreli antikoagülasyon ve gerekli durumlarda protein C konsantrasyonu kullanmak mümkündür. Birçok otör protein C ölçümü için fonksiyonel pıhtılaşma testini immünolojik tanı yöntemlerine tercih etmektedir (120).

Protein C eksikliğinde, artmış koagülasyondan dolayı TKG, preeklampsi ve IUGG vb. gebelik komplikasyonları görülebilir (121).

4. Protein S eksikliği:

Protein S, 69000 mikrogram ağırlığında, vitamin K bağımlı, karaciğerde ve diğer dokularda sentezlenen bir proteindir. APC tarafından faktör Va ve VIIIa'nın parçalanmasında kofaktör olarak rol almaktadır. Protein S aynı zamanda faktör Va ve VIIIa'yı direkt olarak inaktive etme kapasitesine de sahiptir. Protein S mutasyonları için yapılan çalışmalarda toplam 131

değişik mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlarla protein S seviyesi ve/veya aktivitesi azalabilir (122).

Protein S tıpkı protein C eksikliği gibi otozomal dominant geçiş göstermektedir. Heterozigot formda erken aralıklarla tekrarlayan tromboz olabilir ve aynı zamanda warfarinle indüklenen deri nekrozuna da yol açabilir. Homozigot form oldukça nadir görülmektedir. Etkilenen bireylerde venöz tromboz riski yaklaşık 10 kat daha fazladır. Genel popülasyonda protein S eksikliği prevalansı %0.003-0.13 iken etkilenmiş kişilerde %1-5 olarak belirtilmiştir. Protein C düzeyini etkileyen medikal durumlar aynı şekilde protein S düzeyini de etkiler. Warfarin ve oral kontraseptif kullanan kişilerin en az 2 hafta sonra test edilmesi gerekmektedir. Protein S plazmada serbest ve bağlı formlarda bulunup, bağlı formu inaktiftir ve C4-binding protein ile taşınmaktadır. Serbest protein S düzeyi fonksiyonel ve immünolojik testler ile ölçülür, anormal sonuçlar immunassay ile doğrulanabilir (122).

5. Disfibrinojenemi:

İlk defa 1965 yılında defektif fibrinojen molekülüne bağlı trombotik ve hemorajik olaylar tanımlanmıştır . Fibrinojen defektinin kalıtsal bir geçisi olduğu söylenmiş, bununla ilgili 282 değişik moleküler anormallik tanımlanmıştır. Disfibrinojenemisi olan hastaların çoğunda semptom yok iken; %25'inde anormal kanama, %20'den fazlasında trombozlar görülebilir. Disfibrinojenemi antitrombin III eksikliğine göre daha az sıklıkta görülmektedir. Disfibrinojenemi trombin zamanında anormallikle kendini gösterebilir. Eger trombin zamanı normale disfibrinojenemiden uzaklaşmaktadır. Fibrinojen ölçümü için fonksiyonel veya immünolojik tanı yöntemleri kullanılabilir. Ancak disfibrinojenemi olsa bile sonuçlar normal çıkabilir. Spesifik genetik defekti tespit etmeye yönelik standart bir teknik halen bulunmamaktadır . Fibrinojenin herediter anormallikleri TGK ile ilişkili bulunmuştur. Disfibrinojenemilerin %20'sinde trombotik olaylar görülmüştür. Herediter disfibrinojenemisi olan 15 kadında yapılan bir tarama çalışmasında obstetrik komplikasyonlarda artış saptanmıştır ve gebeliklerinin sadece %52'si normal doğumla sonuçlanmıştır, %39'unda TGK , %9 hastada ise IUMF olmuştur, 15 kadının 7'sinde postpartum tromboz görülmüştür. Tromboz olmadan TGK

olan kadınlarda; hipofibrinojenemi yanında faktör XIII eksikliği de görülmüştür. Bu durum da göstermektedir ki; disfibrinojenemisi olan hastalarda plasental trombozlara yol açan başka mekanizmalar da vardır (123).

6. Hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmi:

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur (sistationin B sentetaz) ya da remetilasyon yolu ile metionine geri çevrilir (5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz). Her iki yoldaki defektler homosistein artışına neden olur (124).

Homosistein, ateroskleroz ve VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Polimorfizmin nedeni ya sistationin B sentetazda otozomal dominant defekt (popülasyonun %0,3–1,4ü) ya da daha sık olarak 667C-T metilentetrahidrofolat (MTHFR) mutasyonu için otozomal resesif homozigositedir (beyazların % 6–12'si). Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden hiperhomosisteinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir. Yeterli folat desteği mutasyonun fenotipik ekspresyonunu önleyebilir (124).

Homosistein, endotel ile koagülasyon sistemleri arası etkileşimde rol oynar ve serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar. Artmış oksidatif stres preeklampsiye predispozisyon oluşturabilir. Doku faktörü ekspresyonundaki artış, protein C aktivitesindeki azalma, plazminojen aktivatörlerindeki düşüş koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur. Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur(125) .

Hiperhomosisteinemi açlık homosisteinindeki artışa göre 3 gruba ayrılır:

- 1) Şiddetli (> 100 µmol/ lt)
- 2) Orta (25 –100 µmol/lt)
- 3) Hafif (16-24 µmol/lt)

Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle % 30 - % 50 azalır. TGK ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. TGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon prevalansı,

anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TGK 'da anormal uteroplasental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları kuvvetlendirmektedir (126).

Raziel ve ark.(124), normal popülasyona göre TGK'da hiperhomosistinemi ve MTHFR mutasyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir. Ancak rapor edilen birçok çalışmada da TGK ve MTHFR C667T mutasyonu ilişkilendirilememektedir. Onaltı haftadan önce olan gebelik kayıpları ve hiperhomosistinemi arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde OR 1,4 (95%CI,1.0-2.0) olan zayıf bir ilişki bulunmuştur .

Günümüzde TGK'da homosistein düzeylerinin tetkikini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (127).

Gebelikte Tromboprofilaksi

Hereditör veya akkiz trombofilisi olan asemptomatik gebe kadınların tedavisi konusunda çok çeşitli görüşler vardır. Tedavi veya profilaksi yaklaşımları genelde ampiriktir. Trombofilisi olan kadınlarda gebelikten önce veya gebeliğin erken dönemlerinde başlanacak antitrombotik tedavi önerilmektedir (128) (Tablo-7).

Tablo-7: Risk gruplarına göre önerilen profilaksi yaklaşımı.

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

Tromboprofilaksi tedavisinin, obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir . Bir çalışmada antitrombotik tedavi görmeyen, trombofilisi ve TGK olan hasta grubunun sadece %25'inde gebeliğin canlı doğumla sonlandığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise DMAH tedavisi alan trombofilik ve TGK olan kadınlarda anlamlı oranda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (129). Tromboz öyküsü ile beraber trombofilisi olan, TGK ve erken başlangıçlı preeklampsi bulunan kadınlar orta riskli gruba girmektedir ve bu hasta grubu günde bir kez DMAH (40 mg enoxaparin, 5000 U nadroparin vb.) kullanılmalıdır (130).

Hastaların tedavisinde kullanılabilecek olan potansiyel terapötik antikoagulanlar artmaktadır. Ancak tüm ajanlar gebelikte kullanılamamaktadır. Gebelikte en çok fraksiyone olmayan heparin ve DMAH kullanımı üzerinde durulmaktadır. Günümüzde daha çok DMAH tercih edilmektedir. DMAH 5000

dalton ağırlığında polisakkarit zincirden oluşmaktadır. Bu zincirler antitrombin ve faktör 10a'ya bağlanarak faktör 10a'yı inaktive etmektedir ve faktör 10a/faktör 2a oranını 4 iken 2'ye indirmektedir. Heparin tedavisi fetus için güvenli bulunmaktadır. Ancak osteopeni ve trombositopeni gibi iki önemli maternal komplikasyonundan bahsedilmektedir. Heparin tedavisi yanında aspirin, steroid, warfarin ve immünoglobulin (Ig) tedavisi gibi alternatif tedaviler de bulunmaktadır (131).

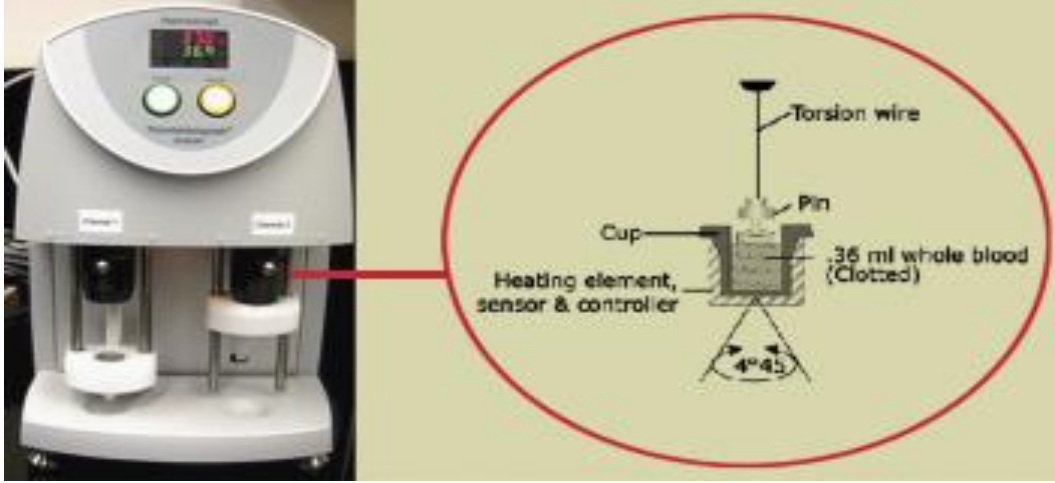
Tromboelastografi (TEG)

Tromboelastografi, hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur ve ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (132). Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Karaciğer transplantasyonundan sonra görülen hiperfibrinolizis tablosunun TEG analizi ile hızlı ve doğru bir şekilde gösterebilmesi TEG' nin klinik popülarite kazanmasına sebep olmuştur. TEG teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik sistem içerisinde yer alan tüm hücrel ve hücrel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Günümüzde TEG analizi başta karaciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır (133). Son yıllarda preeklampsi yada takip eden hemorajilerde koagülopatinin monitörize edilmesi ve rejyonel blokaj için uygunluğun belirlenmesinde az sayıda obstetrik ünitelerce kullanılmaktadır (134).

TEG teknolojisi ve çalışma prensibi:

Tromboelastogram ölçümleri küçük, taşınabilir ve kısa sürede sonuç veren (yaklaşık 30 dakikada) bir cihaz ile yapılmaktadır. Tromboelastogram düzeneği temel olarak elektromanyetik transducer, silindirik kuvvet ve iğne bölümlerinden oluşur. Kuvvet içerisinde konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve kuvvetteki rotasyon hareketleri iğne (pin) üzerine aktarılır.

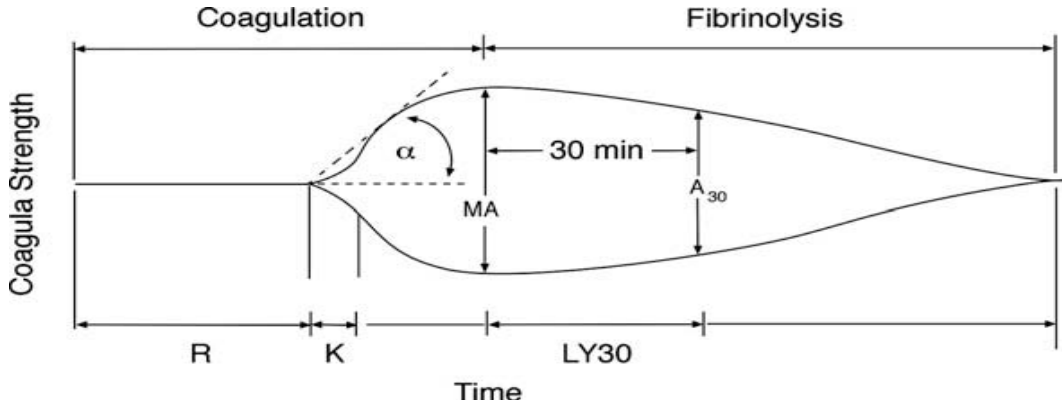
İğne kan içerisinde asılı olarak durur ve hareketleri elektromanyetik bir transducer vasıtasıyla elektriksel sinyallere dönüştürür (133) (Şekil-5).



Şekil-5: TEG cihazı ve çalışma prensibi.

Tromboelastogram ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizise kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir. Hartert (132), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılıncaya kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG evin (yani pıhtının) ne hızda inşa edildiği ve inşa edilen yapının (pıhtının) güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir.

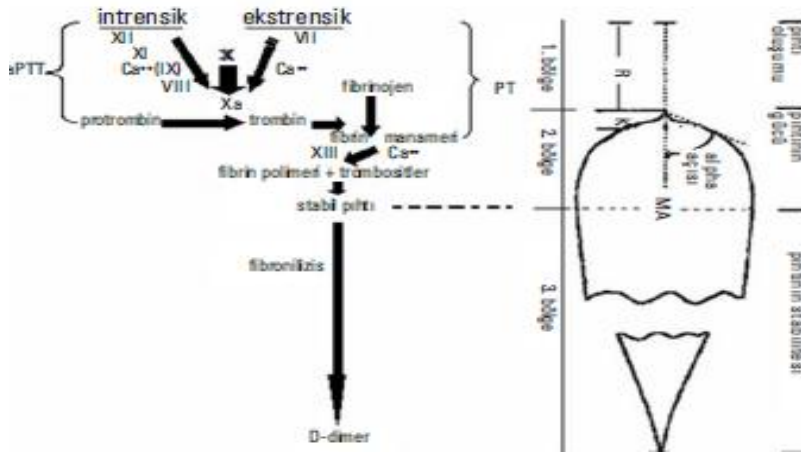
Pıhtılaşmanın dinamik bir olay olduğu düşünüldüğünde konvansiyonel koagülasyon testleri (protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi...) pıhtı oluşumunun dinamik özellikleri ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi vermezler. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde, pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında, oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir (133) (Şekil-6).



Şekil-6: TEG parametrelerinin grafiksel görünümü.

Tromboelastogram değerlendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafiktir ve 3 bölgeden oluşur (Şekil-7): 1.bölge (prekoaguasyon): Bu bölge koagülasyonun görünmeyen kısmını yansıtır. Yani ortamda pıhtı yoktur ve fibrin oluşumu için geçen süre anlamına gelmektedir. 2. bölge (koaguasyon): Koaguasyonun görünen kısmını yansıtır ve iki eğri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu yer pıhtı oluşumunun tamamlandığının göstergesidir. 3. bölge (fibrinolizis): Oluşan pıhtının lizisi yani parçalanması ile ilgilidir (133).

Süreç koagülasyonun başlangıç aşamasını monitorize eder ve pıhtı oluşumu için hız ve gerim ile devamındaki fibrinolizis hakkında bilgi verir. TEG® ile 0,36 ml tek bir kan örneğinden hem hiperkoagülobilite hem de hipokoagülobilite anormallikleri saptanabilir. Böylece koagülasyon kaskadının tümü değerlendirilmiş olur (133).



Şekil-7: TEG ile koagülasyon kaskadının ilişkisi.

TEG parametreleri

Standart TEG analizi parametreleri ve referans değer aralıkları (Tablo-8) (133):

1. R veya r: Reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme başlanıldığı andan iki eğri arasındaki mesafenin 1 mm' ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir.

2. K veya k: Pıhtı oluşum zamanı anlamına gelir ve pıhtının 20 mm' lik genliğe ulaşması için geçen zamanı gösterir. Hem trombin aktivitesi, hem de fibrin oluşumu ile ilgilidir.

3. Alfa açısı: Yatay eksenden ayrılan eğriden çizilen tanjant çizgisi ile yatay eksen arasında oluşan açıdır ve pıhtının maksimum güce ulaşma hızını gösterir.

4. Maksimum Amplitude veya genlik (MA): Pıhtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir.

5. MA'nın projeksiyonu (PMA): MA ölçümü bitmeden kendisi hakkında fikir verir ve bitimini beklemeden tedavi yada yorum yapılabilir. PMA ekranda amplitude 5 mm eriştiğinde başlar ve pıhtı oluşumu yavaşladığında sona erer. İki şekilde ekranda gözükür :

0 : MA muhtemelen normalin alt sınırına erişecektir.

1 : MA muhtemelen normalin alt sınırına erişemeyecektir.

6. MA zamanı (TMA): Numunenin çalışılmaya başlanmasından pıhtının en güçlü durumuna kadar olan süreyi ölçer.

7. Amplitüd (A): Çalışılan örneğin genişliğinin herhangi bir zaman dilimindeki ölçümüdür. Pıhtının fonksiyonu ve elastisitesini gösterir ve mm ile ölçülür.

8. G: $5000A / (100-A)$ formülü ile elde edilir. G parametresi sadece bir pıhtı sertlik derecesini ölçen değer olmayıp aynı zamanda pıhtı formasyonunda en küçük değişiklikleri de yansıtabilmektedir.

9. E: G değerinin normalize edilmiş halidir ve bir elastisite sabitesi gibi düşünülür. $5000 A / (100-A)$ formülünde pay kısmının $100 \times A$ olarak değiştirilmesi ile elde edilir.

10. Trombodinamik potansiyel indeks (TPI): $TPI = (100 \times MA / 100 - MA) / K$ formülü ile elde edilir. TPI değerleri 6-15 arasındadır. Hipokoagulobilité için sınır $TPI < 6$ ve hiperkoagulobilité için sınır $TPI > 15$ olarak alınır.

11. Koagülasyon İndeksi (CI): CI normal değerleri -3,0 ile +3,0 arasında değişmekte, bu da 0 baz alınarak 3 standart sapma değeri olarak belirlenmiştir. -3,0 altında bir değer hipokoagulobilité ve +3,0 üstü bir değer ise hiperkoagulobilité olarak değerlendirilecektir. Kansersiz ve DVT'li hastalarda bu değer 5,0 üzerindedir.

12. Pıhtı lizis parametreleri: Maksimum genlik (MA) noktasına ulaşıldıktan sonraki 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı genliğindeki azalma LY30 ve LY60 olarak gösterilir. Amplitüd azalması ise A30 ve A60 olarak ve pıhtı çözülme zamanı CLT olarak belirlenir. MA'dan sonra 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı çözünürlüğünü yüzde olarak LY30 ve LY60 parametreleri ile gösterilir. A30 ve A60 parametreleri CL30 ve CL60 olarak da gösterilebilir ve bunun için gereken formül şu şekildedir:

$$CL30: 100 \times (A30 / MA)$$

$$CL60: 100 \times (A60 / MA)$$

CL30 ve CL60 değerlerinin düşük olması fibrinolitik aktivitenin daha şiddetli olduğunu gösterir.

13. Tahmin edilen lizis yüzdesi (EPL= Estimated percent lysis): MA'dan 30 saniye sonra başlar ve 30.dakikada biter, bu değer çözünürlük yüzdesi için bir fikir vermektedir.

14. Pıhtı lizis zamanı (CLT): MA'dan 2 mm amplitüde kadar geçen zaman dilimidir.

Tablo–8: Konvansiyonel TEG parametrelerinin normal değer aralıkları.

	Konvansiyonel TEG
R, mm/dakika	10-19/3.7-8.3
K, mm/dakika	4-11/0.5-3.7
Alfa açısı	46.8-73.6
MA, mm	54.5-72.5
LY30, %	0-7.5
LY060, %	0-15
CI	(-3) - (+3)

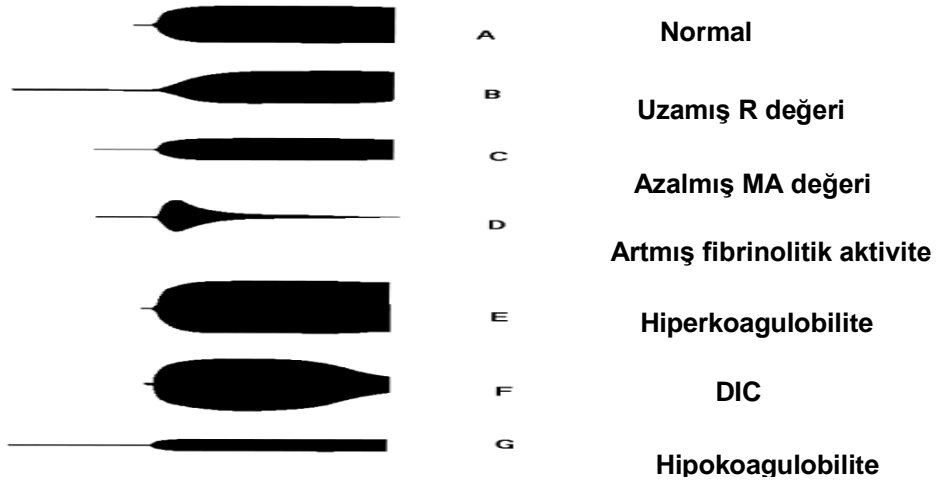
TEG'de kullanılan kan örnekleri:

Pratik kullanımda TEG ölçümleri konvansiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvansiyonel TEG analizi ile hemostatik sistemin sadece global değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Modifiye TEG analizi kana bazı reaktif maddelerin eklenmesi ile yapılır ve bazı reaktifler tam kana ilave edildiğinde koagulopatide bir düzelme gözükme ve bundan yola çıkarak tedavi yönlendirilebilmektedir. Bu maddeler; a. Aktivatörler: Celite, Kaolin, Doku Faktörü (TF) ve Trombin gibi aktivatörler reaksiyon hızını artırır. Temel amaç daha hızlı bir analiz yapabilmektir. b. Heparinaz: Dolaşımdaki heparinin etkisini ortadan kaldırmakta ve özellikle koroner bypass cerrahisinde ve karaciğer nakli gibi peroperatif yüksek doz heparin uygulanan hastalarda tercih edilir. c. Trombosit blokörleri: Amaç, trombositlerin pıhtı oluşumuna katkısını ortadan kaldırarak pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen gibi koagulasyon sisteminin diğer komponentlerini değerlendirmektir. Trombosit blokajı, glikoprotein (Gp) IIb/IIIa'ya bağlanan c7E3 antikoru (Abciximab) ile gerçekleştirilmektedir. d. Antifibrinolitik ilaçlar:

Aprotinin ve Tranaxemic acid gibi antifibrinolitik ilaçların in-vitro etkilerinin ortaya konulması in-vivo kullanımları konusunda yol göstericidir (135).

Pıhtının fiziksel özelliği; kinetiği, sağlamlığı ve çözünme hızıdır. Pıhtının işlevselliğini yani kanamayı durdurabilmesi veya trombozdan koruyabilmesini bu özellikler belirler. TEG analizi ile pıhtının bu kabiliyeti ölçülür ve bir damla kan kullanarak fibrin oluşumunun başlangıcı, oranı, sağlamlığını, fibrin trombosit bağını ve nihai lizisi ölçer. Bu veriler koagülasyon kaskadındaki herhangi bir patolojiyi bize gösterebilir (Şekil-8).
Örneğin;

- Uzamış bir r değeri ilk fibrin oluşumunda bir aksaklık olduğunu ve koagülasyon faktörlerinde bir eksiklik olduğunu ve bundan dolayı trombin oluşumunda yavaşlamaya işaret eder.
- Fibrinojen düzeyi yüksek ise alfa açısı daha geniş olur, eğer trombosit fonksiyonları güçlü ise boyutu daha küçük olur ve antikoagulan etkisi ile azalır.
- Uzamış bir k değeri ve azalmış bir alfa değeri düşük seviyede fibrinojenin belirtisidir.
- MA, trombosit fonksiyon ve sayısından etkilenir; küçük bir MA değeri ve normal r, k, alfa açısı değeri, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna işaret edebilir.
- LY30 değeri > %7,5 ise hiperfibrinolizis sözkonusudur.



Şekil 8: Normal ve patolojik TEG örnekleri

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Haziran 2008 ile Mart 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebelerde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından B.30.2.ULU.0.20.00.00.02.020 / 8126 sayılı yerel etik kurulu kararı ile onay alınarak yapıldı. Tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alan 50 hasta ve kontrol grubu olarak da 50 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastalar en erken postpartum 4. ayında değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen ve tekrarlayan gebelik kaybı olan 50 hastanın 3'ünde tetkik aşaması devam ederken gebelik tespit edildiği için ve 2'sinde aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi aldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubundaki 50 hastanın 3'ü tetkik aşamasında çalışmadan son anda vazgeçtikleri için verileri çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki 45 hastanın tekrarlayan gebelik kaybı tanısı olmasının yanısıra beraberinde;

- Antitrombin III, Protein S ve Protein C eksiklikleri,
- MTHFR, Protrombin ve Faktör V Leiden mutasyonu ve
- Lupus antikoagulan, Antifosfolipit antikor pozitifliğinden bir veya birkaçının pozitif olduğu hastalardan oluştu.

Kontrol grubu ise gebelik öncesi ve sonrasında sağlık problemi olmayan, doğum yapmış ve tekrarlayan gebelik kaybı olmayan 47 hastadan oluştu.

Çalışmaya katılmak istemeyen ya da katılıp sonradan vazgeçenler ile koagülasyon sistemi ve trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanan hastalar ve çalışma sırasında gebe olduğu saptananlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgulardan ayrıntılı anamnez (önceki gebelik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç allerjisi, soygeçmiş) alınıp fizik muayene yapıldı. Sonrasında tüm hastalardan 2 ml kan alınıp en fazla 30 sn içinde kaolinli tüpe 1 ml koyulup karıştırıldıktan hemen sonra kan örneğini 0,36 ml pipetle alınıp Thromboelastography® Hemostasis (TEG®) Analyzer

(Haemoscope TM) cihazına yerleştirilen küpe koyularak analiz edildi. Analizler 37°C'de kalibrasyondan sonra TEG el kitapçığına uygun olarak yapıldı (136).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda grup sayısının ikiden büyük olduğu durumlarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi ve bağımsız çift örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmış olup, sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış ve Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. R, K, Angel, MA, TMA, CI ve TPI değişkenleri için gruplara göre eşik değerleri Roc analizi kullanarak belirlenmiş olup duyarlılık ve özgüllük değerleri ile birlikte verilmiştir. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya tekrarlayan gebelik kayıpları olan 45 hasta ve kontrol grubu olarak 47 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri ve doğuma ait bilgileri tablo-9'da verilmiştir. İki grup arasında ortalama yaş karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı grubu ve çalışma grubu arasında yaş ortalamalarına göre fark yoktu ($p=0,216$).

Tablo-9: Grupların demografik özellikleri

Grup	Çalışma grubu (Ort. \pm SD)	Kontrol grubu (Ort. \pm SD)	P- değeri
Yaş	32,16 \pm 0,86	33,79 \pm 0,98	0,216
Gravida	4,00 \pm 0,206	1,94 \pm 0,127	<0,001
Parite	0,89 \pm 0,097	1,49 \pm 0,080	<0,001
Abortus	3,07 \pm 0,181	0,43 \pm 0,090	<0,001
Yaşayan	0,76 \pm 0,091	1,49 \pm 0,080	<0,001

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

İki grup karşılaştırıldığında gravida ve abortus sayısı beklendiği üzere çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Parite ve yaşayan çocuk sayısı ise kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$).

TEG parametrelerinin gruplara göre dağılımı tablo-10'da verilmiştir. Buna göre iki grup karşılaştırıldığında R, K, Alfa açısı, MA, G, EPL, A, Cl, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, E, SP ve LTE değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TEG parametrelerinden TMA (Maksimum amplitüde ulaşma zamanı) açısından her iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubu (33,03 \pm 0,78 dak) kontrol grubuna (30,41 \pm 0,91 dak) kıyasla daha yüksek değerlere sahipti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Tablo-10: TEG parametrelerinin gruplara göre dağılımı.

GRUP	TGK (Ort. \pm SD)	KONTROL (Ort. \pm SD)	P- değeri
R (dak)	9,88 \pm 0,48	8,55 \pm 0,53	0,069
K (dak)	3,12 \pm 0,20	2,73 \pm 0,16	0,156
Alfa açısı	52,19 \pm 1,58	56,09 \pm 1,40	0,068
MA (mm)	66,24 \pm 0,92	66,39 \pm 0,84	0,910
G (dyn/cm²)	10,24 \pm 0,42	10,34 \pm 0,41	0,913
EPL (%)	3,42 \pm 2,21	1,519 \pm 0,29	0,577
A (mm)	60,48 \pm 1,21	61,03 \pm 0,94	0,718
CI	-3,37 \pm 0,55	-2,09 \pm 0,56	0,084
LY30 (%)	2,24 \pm 1,09	1,38 \pm 0,26	0,585
A30 (%)	63,12 \pm 1,21	63,88 \pm 0,85	0,607
CL30 (%)	95,34 \pm 1,11	96,25 \pm 0,51	0,971
A60 (%)	58,85 \pm 1,84	60,607 \pm 1,00	0,868
CL60 (%)	88,93 \pm 2,38	92,09 \pm 0,94	0,236
LY60 (%)	3,28 \pm 0,45	3,15 \pm 0,50	0,552
CLT (dak)	46,87 \pm 2,30	46,95 \pm 2,19	0,751
TPI	39,75 \pm 3,64	45,50 \pm 3,90	0,321
TMA (dak)	33,03 \pm 0,78	30,41 \pm 0,91	0,033
E (dyn/cm²)	202,78 \pm 8,74	205,70 \pm 8,72	0,825
SP (dak)	7,8 \pm 0,41	7,26 \pm 0,47	0,326
LTE (dak)	164,14 \pm 4,30	162,12 \pm 5,34	0,816

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Çalışma grubumuz, tekrarlayan gebelik kayıpları olan ve beraberinde Antitrombin III, Protein S, Protein C eksiklikleri veya MTHFR, Protrombin, Faktör V Leiden gen mutasyonu ile Lupus antikoagulan, Antikardiyolipin antikor pozitifliği gibi trombofilik faktörlerden bir veya birkaçının pozitif olduğu hastalardan oluştu. Çalışma grubundaki hastaların TEG parametreleri ile Antitrombin III, Protein S, Protein C ve Lupus antikoagulan değerleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde;

- Lupus antikoagulan değeri ile R değeri arasında pozitif yönlü ilişki ($r=0,353$; $p=0,019$)
- Lupus antikoagulan değeri ile CI değeri arasında negatif yönlü ilişki ($r= -0,349$; $p=0,020$)
- Antitrombin III değeri ile E değeri arasında pozitif yönde ilişki ($r=0,333$; $p=0,036$) saptandı.

Çalışma grubumuzdaki 45 hastanın 8'inde Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot veya homozigot) saptandı. Faktör V Leiden mutasyonu saptanan hastalarla yine çalışma grubu içerisinde mutasyon saptanmayan hastalar arasında TEG parametreleri açısından analiz yapıldığında (Tablo-11) ;

Tablo-11: Faktör V Leiden mutasyonu ile TEG parametreleri arasındaki ilişki.

	R (Ort. \pm SD)	CI (Ort. \pm SD)	TPI Ort. \pm SD)
FaktörV Leiden mutasyonu olmayan grup (n=37)	10,34 \pm 0,51	-3,90 \pm 0,61	37,06 \pm 3,9
FaktörV Leiden mutasyonu olan grup (n=8)	7,71 \pm 1,10	-0,90 \pm 0,99	51,88 \pm 8,28
p-değeri	0,044	0,047	0,052

- R değeri, Faktör V Leiden mutasyonu olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,044$).
- CI değeri, Faktör V Leiden mutasyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek belirlendi ($p=0,047$).
- TPI değerinin de Faktör V Leiden mutasyonu olan grupta daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte anlamlılık sınırına çok yakın olduğu görüldü ($p=0,052$).

Çalışma grubumuzdaki 45 hastanın 15'inde MTHFR heterozigot mutasyonu ve 5'inde MTHFR homozigot mutasyonu olduğu belirlendi. TEG parametreleri ile MTHFR mutasyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubundaki 45 hastanın 8'inde Antikardiyolipin antikor IgG (ACL IgG) pozitifliği ve 6 hastada ACA IgM pozitifliği saptandı. TEG parametreleri ile ACL IgG (Tablo-12) ve IgM (Tablo-13) arasındaki ilişki analiz edildiğinde;

- K değeri, ACL IgG pozitif olan grupta ACL IgG negatif olan gruba oranla daha yüksek iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,023$).

- CI değeri yine ACL IgG pozitifliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,035$).

- EPL değeri, ACA IgM negatif olan hastalarda pozitif olan hastalara oranla daha yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,05$).

- LY30 ve LY60 değerleri, ACA IgM negatif olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,004$, $p=0,05$).

- CL30 ve CL60 değerleri ise ACA IgM pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,001$, $p=0,025$).

Tablo-12: ACA IgM ile TEG parametreleri arasındaki ilişki.

	EPL	LY30	LY60	CL30	CL60
ACA IgM negatif	3,95 ± 2,54	2,57 ± 1,25	3,63 ± 0,50	94,65 ± 1,25	87,85 ± 2,75
ACA IgM pozitif	0,33 ± 0,03	0,03 ± 0,03	1,20 ± 0,34	99,75 ± 0,21	95,23 ± 1,02
P-değeri	0,005	0,004	0,05	0,001	0,025

Tablo-13: ACA IgG ile TEG parametreleri arasındaki ilişki.

	K	CI
ACA IgG negatif	2,83 ± 0,16	-2,78 ± 0,58
ACA IgG pozitif	4,48 ± 0,70	-6,10 ± 1,23
P-değeri	0,023	0,035

Çalışma grubundaki 45 hastanın 30'unda, tekrarlayan gebelik kaybı öykülerinden önce veya sonra oluşan gebeliklerinden yaşayan çocukları varken, 15 hastanın yaşayan çocuk öyküsü yoktu. Çalışma grubu hastaları, yaşayan çocuğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup; TEG parametreleri, Antitrombin III, Protein S, Protein C, Lupus Antikoagulan değerleri, Faktör V Leiden, Protrombin Gen, MTHFR mutasyonları ve Antikardiolipin IgG, M pozitifliği açısından karşılaştırıldı ve veriler istatistiksel olarak analiz edildiğinde;

- Yaşayan çocuğu olan ve olmayan çalışma grubu hastaları arasında TEG parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

- Yaşayan çocuğu olan ve olmayan çalışma grubu hastaları arasında Antitrombin III, Protein S ve Protein C değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

- Faktör V Leiden, Protrombin Geni ve MTHFR mutasyonları açısından da iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

- Antikardiolipin IgG ve IgM pozitiflikleri irdelendiğinde her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,699$; $p=0,157$).

- Lupus Antikoagulan değerinin, yaşayan çocuğu olan çalışma grubundaki hastalarda ($1,28 \pm 0,07$) yaşayan olmayan çalışma grubundaki hastalardan ($1,08 \pm 0,03$) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Çalışma grubunda yer alan ve yaşayan çocuk öyküsü olan 30 hasta ile sağlıklı doğum yapmış ve tekrarlayan gebelik öyküsü olmayan kontrol grubu hastaları, doğumdaki gebelik haftaları, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorlaması açısından karşılatırıldı (Tablo-14). Doğumdaki gebelik haftaları kontrol grubunda daha yüksekti ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,006$). Doğum kilosu ise her iki grupta birbirine benzer ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). APGAR skorları değerlendirildiğinde 1. ve 5. dakika APGAR skorları kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek belirlendi ($p= 0,015$, $p= 0,049$).

Tablo-14: Doğum bilgilerinin karşılaştırılması.

GRUP	Yaşayan çocuğu olan çalışma grubu hastaları (Ort. ± SD)	Kontrol grubu (Ort. ± SD)	P - değeri
Gebelik haftası	37,9 ± 3,7	38,8 ± 2	0,006
Doğum kilosu	3110 ± 120	3257 ± 74	0,382
APGAR-1	8,03 ± 0,34	8,87 ± 0,12	0,015
APGAR-5	9,3 ± 0,28	9,8 ± 0,05	0,049

Çalışmaya dahil edilen hastalar, anamnezlerinde geçirilmiş derin ven trombozu (DVT) ve ailede tromboz öyküsünün olup olmasına göre de karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki 45 hastanın 2'sinde (%4,4) özgeçmişlerinde geçirilmiş DVT öyküsü vardı ancak kontrol grubu hastalarının hiçbirinde DVT öyküsü olmamasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,237$). Çalışma grubumuzdaki 5 hastada (% 11,1) ailede tromboz öyküsü var iken kontrol grubundaki hiçbir hastada aile öyküsü yoktu ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,025$).

TEG'in trombofiliyi belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı. ' R ' parametresi için trombofili varlığını belirlemede kullanılacak eşik değerin, % 82,22 duyarlılık ve % 48,94 özgüllük ile 7,3 'ten büyük değerler olduğu saptandı ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,633 olarak bulundu ($p=0,002$).

'TMA' için eşik değerin ise % 84,09 duyarlılık ve % 38,64 özgüllük ile 28,3' ten büyük değerler olduğu görüldü ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,627 olarak belirlendi ($p=0,032$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelik esnasında prokoagulan faktörlerin düzeyleri belirgin ölçüde değişir, ve faktör II (protrombin), VII, VIII, X ve XII düzeyleri belirgin olarak artar. Protein C seviyeleri gebelik sırasında stabil seyrederken, aktive protein C rezistansında artış söz konusudur. Gebelikte gözlenen koagülasyona yatkınlığa karşılık fetomaternal yüzde kanın akışkanlığının sağlanacağı hemostatik önlemler alınır. Trofoblastik invazyon sayesinde yeterli fetal beslenme temin edilmeye çalışılır, fakat bu ince damarlarda olan tromboz artışı ise fetüste gelişme geriliğinden, intrauterin ölüme kadar değişen farklı tablolarla karşımıza çıkar. Trombozun artması ise trombofili olarak tanımlanır ve TGK vakalarının % 55-62' sinde trombofilik faktörlerin rol oynadığına inanılır (4). TGK vakalarında en çok araştırılan trombofilik faktörler; Protein C, Protein S, Antitrombin III eksiklikleri, Faktör V Leiden, Protrombin Geni, MTHFR mutasyonları, Lupus Antikoagulanı ve Antikardiolipin IgM ve G pozitifliğidir (6). Her ne kadar TGK ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkili bazı hemostatik anormallikler rapor edilmiş olsada, bu anormalliklere sahip kadınların ankomplike gebelik geçirdikleri de birçok çalışmada gösterilmiştir (137).

Çalışmamızda, tekrarlayan gebelik kayıplarının trombofili ile olan ilişkisini saptamada kullanılabilecek farklı bir yöntemi araştırdık. Koagülasyon sisteminin sadece bir basamağını değerlendiren laboratuvar testlerinin yerine koagülasyon sistemini tümüyle değerlendiren TEG'i kullandık. Tek tek koagulan ve antikoagulan proteinlerin seviyesini ölçen konvansiyonel hemostaz testleri, invivo hemostazın koagülasyon ve fibrinolizis sürecinde rol alan faktörleri ile trombosit ve damar duvarı arasındaki ilişkilerinin dinamik bir süreç oluşunu göz ardı etmekte ve bu da konvansiyonel testlerin sonucunun değerlendirilmesinde kısıtlılık getirmektedir. TEG pıhtının kinetiğini, sağlamlığını ve çözünme hızını gösterir, koagülasyon ve fibrinolitik süreçlerin eş zamanlı çalışma dengesini değerlendirerek pıhtının işlevselliğini ortaya koyar. Pıhtının işlevselliğinin ortaya konması, hemostatik sürecin herhangi bir

basamağındaki patolojinin faktör eksikliklerinden mi yada non fonksiyonelliklerinden mi kaynaklı olduğunu bize göstermemekle beraber süreç sonunda oluşan pıhtının kanamayı durdurması ve sonrasında trombozdan korunabilirliğinin ölçülmesi ile insanın normal veya anormal hemostaz mekanizmasına sahip olduğu gösterilebilir.

Laboratuvar koagülasyon testleri, izole olarak hemostaz sürecinin spesifik noktalarını ölçer ve bütün sürecin ölçülmesi birçok testin yapılması gerektirir. Bu da zaman, para ve emek kaybına neden olur. TEG ise hasta başında yapılabilen ve maliyeti 15 kat azaltan tam kan hemostaz testidir. Bu test pıhtı oluşum ve lizisini etkileyen tüm plazma hücre bileşenlerine hassastır. Bu testin konvansiyonel testlere üstünlüğü de dinamik bir test olup trombosit fonksiyonlarını da içeren birçok koagülasyon bileşenlerinin kümülatif etkisi hakkında bilgi vermesidir.(137).

TEG'deki her parametre R, K, Angel, MA, TMA, Cl, LY30 pıhtının değişik özelliklerini ifade eder. Örneğin R değeri ilk fibrin oluşumuna kadar geçen süreyi bize gösterir ve koagülasyon faktörlerinde bir eksiklik olup olmadığını ön bilgisini verebilir. Angel değeri de pıhtı oluşum hızı ve gücünü gösterir. K değeri ise fibrinler arasındaki çapraz bağlanma sonrası oluşan sağlam pıhtının oluşum zamanıdır. K ve Angel değerleri fibrinojen düzeyinden etkilenir; fibrinojen azaldığında sağlam pıhtı oluşması gecikeceğinden K değeri uzar, oluşan pıhtının gücü de zayıf olacağından Angel değeri azalır. MA değeri bize pıhtının en sağlam ve güçlü olduğu noktada pıhtıyı mm cinsinden ölçer ve TMA da pıhtının en güçlü olduğu noktaya varış süresidir. Her iki parametre de trombosit sayısı ve fonksiyonundan az da olsa fibrinojen düzeyinden etkilenir (133).

TEG, major hemorajilerin eşlik ettiği transplantasyonlarda ve kardiyopulmoner bypas cerrahilerinde dilüsyonel koagülopati, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) ve artmış fibrinolizis gibi hipokoagülasyon durumlarının tanısının konmasında kullanılmaktadır. Ayrıca bugüne kadar çok kullanılsa da hiperkoagülasyon durumunun belirlenmesinde de kullanılabilir (133). Handa ve ark.'nın (138) yaptığı hiperkoagülabilite durumunun TEG ile belirlenmesini amaçlayan 25 hastalık çalışmasında,

normal TEG trasesi olan hastaların konvansiyonel hemostaz testlerinin de normal olduğu, buna karşın TEG trasesinde anormal paternler gözlenen hastaların da konvansiyonel hemostaz testlerinde de anormallikler saptandığını yayınlamışlardır. Zuckerman ve ark.(139), kanserle ilişkili hiperkoagülasyonun değerlendirilmesinde TEG'in daha sensitif olduğunu bildirmişlerdir.

Gebelikte artmış olan hiperkoagülabilite TEG parametreleri ile gösterilebilir. Sharma ve ark. (140) yaptıkları çalışmada gebelikte TEG'de R ve K değerlerinin azalırken, Angel ve MA değerlerinin arttığını göstermişler. TEG parametrelerindeki bu değişikliklerin gebeliğin hangi haftalarından itibaren gözlenebildiğinin bilinmediğini vurgulamışlar ve yine bu çalışmanın devamında postpartum 6. hafta civarında TEG parametrelerinin normale döndüğünü saptamışlardır.

Çalışmamızda TEG parametreleri değerlendirildiğinde; Maksimum amplitüde ulaşma zamanı (TMA), tekrarlayan gebelik kaybı ve trombofilik faktörlerden en az birinin pozitif olduğu çalışma grubunda ($33,03 \pm 0,78$ dak) kontrol grubuna ($30,41 \pm 0,91$ dak) göre daha uzundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,033$). Çalışma grubu içindeki hastaları yaşayarı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayırarak TEG parametrelerini değerlendirdiğimizde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmamızın temelini dayandırdığımız trombofilik ve TGK ilişkisinin, TEG parametrelerine yansımalarını literatür bazında değerlendirdiğimizde; Rai ve ark. (137) yaptığı geniş prospektif çalışmada TGK olan hastalar TEG ile değerlendirildiğinde, gebelik dışında protrombotik bir durum olduğu ortaya konmuş ve TEG parametreleri normal olan TGK öyküsü olmayan kişilere oranla bir sonraki gebeliklerinde tekrar düşük yapma risklerinin arttığı gösterilmiştir.

Regan ve ark.'nın (142) öyküsünde açıklanamayan TGK olan ve ayrıca araştırmaya dahil edildiği dönemde gebe olmayan kadınlarda TEG ile yaptıkları çalışmalarında ise; MA değeri TGK grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış ve MA değeri yüksek saptanan hastaların erken gebelik

haftalarında seri TEG değerlendirmesinde MA' da artış izlenen olgularda ilerleyen haftalarda gebelik kayıpları gözlenirken, aksine MA değerinde 5.-12. gebelik haftalarında değişiklik saptanmayan vakalarda gebeliklerin canlı doğumla sonuçlandığı gösterilmiştir.

Çalışma grubumuza dahil olan tüm olgular herediter trombofili açısından değerlendirildi ve konvansiyonel laboratuvar testleri ile herediter trombofilik faktör düzeyleri çalışıldı. Faktör düzeyleri ile TEG parametreleri arasındaki ilişkinin irdelenmesi amacıyla güderek veriler analiz edildiğinde, Antitrombin III seviyesi ile pıhtının gerçek sertlik derecesini ölçen E değeri arasında pozitif ilişki bulundu. C1 değerinin de Faktör V Leiden mutasyonu saptanan hastalarda ($p=0,047$), R değerinin ise mutasyon saptanmayan hastalarda ($p=0,044$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. Çalışma grubundaki hastalardan canlı doğumu olan ve olmayan vakalar trombofilik faktörler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

TEG ile trombofili ilişkisinin ele alındığı Miall ve ark.'nın (141) yaptığı çalışmada, herediter trombofilik faktörlerden sadece plazma Antitrombin III seviyesi ile TEG parametrelerinden R, K, ve MA arasında anlamlı ilişki bulunmakla birlikte, TEG parametreleri ile Protein C ve S düzeyleri ve Faktör V Leiden, Protrombin ve MTHFR gen mutasyonları arasında ilişki kurulamamıştır.

Canlı doğumu olan çalışma grubumuzdaki hastalar ile kontrol grubumuzdaki hastalar doğum bilgileri yönünden karşılaştırıldığında, doğumdaki gebelik haftası ile 1. ve 5. dakika APGAR skoru kontrol grubunda anlamlı daha yüksek saptandı ($p=0,006$, $p=0,015$, $p=0,049$). Özgeçmişinde ve ailesinde geçirilmiş DVT öyküsünün saptanması oranı da çalışma grubumuzda daha yüksek olmakla birlikte sayı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından bu hastaların TEG parametreleri, DVT öyküsü olmayan diğer çalışma grubumuzdaki hastalarla karşılaştırılmadı.

O'Donnell ve ark. (143) bir çalışmalarında, geçirilmiş DVT'si ve aile öyküsünde trombozu olan 87 hastanın TEG parametreleri ile biokimyasal testlerini karşılaştırmış ve TEG ile %45 hastada trombofili saptamışlardır.

Biyokimyasal testlerde ise tromboz için artmış riskin %34 olduğunu belirlemekle birlikte, biyokimyasal trombofilisi olan hastaların hiçbirinin TEG parametrelerinde anormallik saptanmayışını özellikle vurgulamışlardır.

Trombofili sadece TGK etyolojisinde değil, Preeklampsi ve Dekolman Plasenta gibi fetal ve maternal mortalite ve morbiditesi yüksek gebelik komplikasyonlarının etyolojisinde de yer almaktadır. Bu komplikasyonları ön görmede TEG analizinin kullanılabilirliğinin araştırıldığı çalışmalardan Sharma ve ark.'nın (140) yaptığı çalışma, preeklamptik gebelerde MA değerinin sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek çıktığını göstermiş ve ayrıca ağır preeklampsi ve trombositopeni saptanan gebelerin hepsinde tüm TEG parametrelerinin anlamlı olarak hipokoagulabilite ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ise Benedetto ve ark. (144) TEG'de hiperkoagulabilite saptandığında ablatio plasenta riskinin arttığını göstermiştir.

Çalışmamız 4 anahtar soruyu gündeme getirmektedir: (i) TGK öyküsü olan hastalara gebelik dışı zamanda yapılan TEG analizinde hangi parametrelerde anormallikler saptandığı; (ii) Bu anormal parametrelerden hangisinin, takip eden gebeliklerde kayıp riski ya da geç gebelik komplikasyonlarından preeklampsi, IUGR gibi patolojilerin gelişme riski ile ilişkili olduğu; (iii) TGK öyküsü olan kadınlarda TEG analizinde saptanan ve hiperkoagulabilite lehine yorumlanan yüksek değerlerin düşürme olasılığının olup olmadığı; (iv) Düşürülen parametrelerin de canlı doğum oranlarını arttırıp arttırmadığıdır. Bu dört anahtar soruyu kısmen cevaplayabilen ve halen tamamlanmamış bir çalışma olan Rai ve ark.'nın (137) randomize kontrollü prospektif çalışmasında, tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan (< 12. gebelik haftası) 494 hasta ile çalışma grubu oluşturulmuş; TGK grubundaki MA değerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek ve LY30 değerinin de TGK grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. (MA 61.5 mm; range 50.0±67.0; P = 0.01; LY30 4.9%; range 2.9±9.7; P = 0.01). MA değerinin de canlı doğumu olmayan TGK hastalarında (median 66.0 mm; range 54.0±73.0) canlı doğumu olan TGK hastalarına kıyasla (median 61.7 mm; 48.0±71.5; P < 0.01) daha yüksek olduğunu saptamıştır. MA değerinin

≥ 64 mm olduğunda gebelik kayıplarının % 64 sensitivite ve % 82 spesifite ile öngörülebileceğini belirtmiştir. Bu çalışması ile canlı doğumu olmayan TGK hastalarının ayrı bir subgrup olduğunu ve bu sub grubun gebelik dışında protrombik bir statusta olduğunu vurgulamış. MA, trombosit fonksiyon ve aktivitesini yansıttığı için bu hastalara antitrombotik etkisi olan 75 mg/gün aspirin verilmiş ve takiben MA değerlerini düşüren aspirin dozunun 150 mg/gün olduğu gösterilmiş. Ancak bu dozun canlı doğum oranları üzerindeki etkisi, çalışmanın tamalanmamasından dolayı netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları ise sadece birinci sorunun cevabını kısmen karşılayabilmektedir; TGK öyküsü olan kadınlara gebelik dışında yapılan TEG analizinde, sadece TMA parametresinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulduk ve TMA değeri $>28,3$ olduğunda, %84 sensitivite ve % 64 spesifite ile gebelik kaybı riskini öngörülebileceğimizi saptadık. Canlı doğumu olan ve olmayan çalışma grubu hastaları arasında ise TEG parametreleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. TMA değeri yüksekliği, hiperkoagulabilite lehine yorumlansa da TGK riskini öngörmede sensitivitesi ve spesifitesi araştırmamızın neticesinde tatmin edici düzeyde değildir ve bu sonuç TGK grubunda trombofiliyi araştırırken, TEG analizini henüz güvenle kullanamayacağımızı göstermekte ve konvansiyonel laboratuvar testlere üstünlüğünün gösterilmesi için daha geniş randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekliliğini göstermektedir. Ancak çalışmalar planlanırken trombofilinin klinik yansımasının oldukça heterojen bir grubu içerdiği ve hemostaz mekanizmasının her bir basamağındaki patolojinin trombofili tanımı içerisinde ayrı bir subgrup oluşturduğu unutulmamalı ve bu yüzden trombofili tanısı almış hastalar subgruplara ayrılarak TEG analizleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin 2001;24:1-8.
2. Şahin FI, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan gebelik kayıplarında trombofili mutasyon sıklıkları. Erciyes Tıp Derg 2009;31:104-9.
3. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. Clin Appl Thromb Hemost 2000;6:115-25.
4. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003; 361:901-8.
5. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb Res 2009;3: S16– 21.
6. Sood R. Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice. Thromb Res 2009; 123 (Suppl. 2);S79–S84.
7. Betina T, Udo J, Nina R, Christoph S, Wolfgang W, Christian J. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. J Reprod Immunol 2010;85:25-32.
8. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F (eds). Early Pregnancy loss: Mechanisms and treatment . London, UK: RCOG Press; 1988. 9-17.
9. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal Aida. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 2002; 17: 1633-37.
10. Carp HJA. Recurrent Miscarriage: genetic factors and assessment of the embryo. IMAJ 2008; 10:229–3.
11. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of development defects of early failed pregnancies. Hum Reprod 2003;18:172-4.
12. Kovalevsky G. Evaluation of the association between hereditary and recurrent pregnancy loss. Arch Intern Med 2004;164:558-63
13. Regan L, Braud PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. Br Med J 1989;299:541.
14. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriage: a case-control study. Hum Reprod 2002;17: 446-49.
15. Ward KJ. Genetic factors in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2000;18:425-31.
16. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet 2003;112:195-8.
17. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001;2:280-5.

18. Ward KJ. Genetic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:425-8.
19. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003;112:195-99.
20. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280-2.
21. Stenchever MA, Droegemyller W, Herbst AL, Mishell DR (eds). Spontaneous and recurrent abortion. In: *Comprehensive Gynecology* 4th edition. St Louis, MO: CV Mosby; 2001. 280-99.
22. Sangha KK, Stephenson MD, Brown CJ, Robinson WP. Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1999;65:913-15.
23. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, Peterson CM, Jones KP, Ericson L, Campbell B, Branch DW, Hatasaka HH. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003;101:1229-32.
24. Egozcue J, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z, Vidal F. Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility – a review. *Placenta* 2003;24:62-68.
25. Slama R, Werwatz A, Boutou O, Ducot B, Spira A, Hardle W. Does male age affect the risk of spontaneous abortion? An approach using semiparametric regression. *Am J Epidemiol* 2003;157:815-22.
26. Warburton D. Reproductive loss: How much is preventable? *New Engl J Med* 1987;316:158-63.
27. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT, Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76:666-71.
28. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446-9.
29. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-5.
30. Leible S, Munoz H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1048-53.
31. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2010;20:416-22.
32. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-5.
33. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-8.
34. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999;72:1-7.

35. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23.
36. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:825-31.
37. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wisw LA, Hornstein ND. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Asist Reprod Genet* 2001;18:139-47.
38. Al-Inany H. Intrauterin adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:986-9.
39. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterin anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162-71.
40. Arredondo F, Noble LS: Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:33-9.
41. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *J Atheroscler Thromb.* 2003;72:326-38.
42. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, et al. Hypothyroidism from the desire for pregnancy to delivery . *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:240-8.
43. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008;17:151-60.
44. Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1177-89.
45. Jauniaux E, Farquharson R, Christiansen O, Exalto N. Effects of metformin on early pregnancy loss in the PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-9.
46. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:1589-92.
47. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:118-27.
48. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-9.
49. 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.
50. Sugino N. Luteal phase defect . *Nippon Rinsho* 2006; 4: 440-6.
51. Ginsburg KA. Luteal phase defect: Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:85-104.

52. Meresman GF, Olivares C, Vighi S, Alfie M, Irigoyen M, Etchepareborda JJ. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometrial from infertile and recurrent abortion patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:126-31.
53. Prakash A, Li TC, Laird S, Nargund G, Ledger WL. Absence of follicular phase defect in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2006;85:1784-90.
54. Gürbüz B, Yalti S, Fiçicioğlu C, Ozden S, Yildirim G, Sayar C. Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:317-21.
55. Carp HJ, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashlach S, Rabinovici J. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum Reprod* 1995 ;10:1702-5.
56. Hammer A. Immunological regulation of trophoblast invasion. *J Reprod Immunol* 2011;90:21-8.
57. Janosević DR, Lilić V, Basić H, Pavlović AT, Stefanović M, Milosević J. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:41-5.
58. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta* 2011;412:702-8.
59. Miko E, Manfai Z, Meggyes M, et al. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF. *Reprod Biomed Online* 2010;21:750-6.
60. De Carolis C, Perricone C, Perricone R. NK cells, autoantibodies, and immunologic infertility: a complex interplay. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:166-75.
61. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:983-9.
62. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, Redzko S, Przepieść J, Zdrodowski M. The influence of *Chlamydia trachomatis* infection on spontaneous abortions. *Adv Med Sci* 2009;54:86-90.
63. Troshina OI, Gamova NA, Vul'fovich IuV, Rakovskaia IV. Mycoplasma and Ureaplasma infections in chronic genital inflammatory processes, abortion and infertility. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1991;(6):23.
64. Kishore J, Agarwal J, Agrawal S, Ayyagari A. Seroanalysis of *Chlamydia trachomatis* and S-TORCH agents in women with recurrent spontaneous abortions. *Indian J Pathol Microbiol* 2003;46:684-7.
65. Verstraelen H, Senok AC. Vaginal lactobacilli, probiotics, and IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;11:674-5.
66. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;82:85-91.
67. Gardella JR, Hill JA. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:407-11.

68. Faussett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:379-92.
69. Smyth A, Garovic VD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61:457-74.
70. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 60:233-9.
71. Ornoy A, Chen L, Silver RM, Miller RK. Maternal autoimmune diseases and immunologically induced embryonic and fetoplacental damage. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004 ;70:371-81.
72. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:236-50.
73. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO. Updating on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:332-7.
74. D'Ippolito S, Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, Caruso A. Antiphospholipid antibodies: effects on trophoblast and endothelial cells. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:150-8.
75. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011;59:140-5.
76. Hoppe B, Burmester GR, Dörner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:299-304.
77. Ruffatti A, Gervasi MT, Favaro M, Ruffatti AT, Hoxha A, Punzi L. Adjusted prophylactic doses of nadroparin plus low dose aspirin therapy in obstetric antiphospholipid syndrome: A prospective cohort management study. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:551-4.
78. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of Thrombosis and Potential Targeted Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;21:98-9.
79. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;21:1-7.
80. Vaquero E, Lazzarin N, Valensie H, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:174-6.
81. Silver RM, Branch DW. Recurrent miscarriage: Autoimmune considerations. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:745-60.
82. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:384-92.
83. Malinowski A, Szpakowski M, Wilczyński J, Oszukowski P, Puchała B, Włodarczyk B. Antinuclear antibodies in women with recurrent

- pregnancy wastage and their prognostic value for immunotherapy. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:631-5.
84. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)* 2008;7:294-302.
 85. Jin LP, Fan DX, Li DJ. Regulation of costimulatory signal in maternal-fetal immune tolerance. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:76-83.
 86. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;49:82:85-8.
 87. Gardella JR, Hill JA. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:407-10.
 88. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:106-17.
 89. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia . In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds). *Gene Reviews*. 2nd edition. Seattle: Raven Press; 1993. 104-10.
 90. Carbone JF, Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med* 2010;30:747-60.
 91. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie* 2008;28:130-4.
 92. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, Yildiz C, Kocak N. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010 ;63:126-36.
 93. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseologie* 2008 ;28:455-64.
 94. Sudrová M, Kvasnicka J, Linhartová P, Mazoch J. Thrombophilia in pregnancy-physiology and pathophysiology of hemocoagulation changes during normal and pathological gravidity. *Cas Lek Cesk* 2007;146:853-7.
 95. Kate MK, Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008;14:1222-8.
 96. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37:19-30.
 97. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
 98. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119:64-94.
 99. Greer JP , Foerster J , Lukens JN , Rods GM , Paraski F (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edition. In: Lippincot Williams; 2004. 677-715.
 100. Kasthuri RS, Glover SL, Boles J, Mackman N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis:

- measurement of their levels in coagulation assays. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:764-71.
101. Kotschy M, Kotschy D, Witkiewicz W. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in blood coagulation and in thrombotic complications. *Kardiol Pol* 2010;68:1158-62.
 102. Muszbek L, Berczky Z, Kovács B, Komáromi I. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:67-78.
 103. Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PG. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases: A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie* 2010;92:1587-96.
 104. Berczky Z, Kovács KB, Muszbek L. Protein C and protein S deficiencies: similarities and differences between two brothers playing in the same game. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:S53-66.
 105. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost* 2010;8:445-53.
 106. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
 107. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 385-96.
 108. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br Jhaematol* 2006; 132: 171–96.
 109. Girling J. Thromboembolism and pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2001;46: 15-22.
 110. Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 413-25.
 111. Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97:551–4.
 112. Cleary-Goldman J, Nakhuda GS, Zimmermann RC, Sauer MV. The role of factor V Leiden mutation in recurrent pregnancy loss. *J Am Med Womens Assoc* 2003;58:165-72.
 113. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:31-5.
 114. Glueck CJ, Gogenini S, Munjal J, Tracy T, Pranikoff J, Wang P. Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89:410-6.
 115. Grandone E, Margaglione D, Colaizzo M. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77:822-4.
 116. Souza S, Ferriani R, Pontes A. Factor V Leiden and factor II G2021 OA mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:2448-50.

117. Rai R, Regan L, Hadley E. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996;92:489-90.
118. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91:700-11.
119. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2008;133:844-6.
120. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C or protein S deficiency on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
121. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research* 2009;12:16–21.
122. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 2002; 74: 2082–8.
123. Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenaemias. *Br J Haematol* 2001;114: 249–57.
124. Razieli A, Kornberg Y, Friedler S. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:657-62.
125. Kajdy A, Niemiec T. Homocysteine metabolism disorders as a potential predictor of preeclampsia. *Ginekol Pol* 2008;79:775-9.
126. Nelen W, Blom H, Steegers E. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.
127. Silver RM, Warren JE. Preconception counseling for women with thrombophilia. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:906-19.
128. Berker B, Cengiz L. Gestasyonel Trombofili. *Maternal-Fetal Tıp& Perinatoloji* 2001;13:725-29.
129. Louise Bowles, Hannah Cohen. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:471-89.
130. Kupfermanc MJ, Fait G, Ariel M. Low Molecular-Weight Heparin for the prevention of obstetrics complications in women with thrombophilias. *Thromb Haemost* 2001;20:35-44.
131. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697.
132. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 577-83.
133. Ak K, Atalan N, Tekeli A. Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 154-62.
134. Gorton H, Lyons G. Is it time to invest in a thromboelastograph? *International Journal of Obsteric Anesthesia* 1999; 8: 171-8.
135. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1995; 21: 7-13.

136. Haemoscope S. Thromboelastograph® haemostasis analyzer user manual (version 3 software). 2001;10:1-4.
137. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Jivraj S, Gaddal S, Choy S. Thromboelastography, whole-blood haemostasis andn recurrent miscarriage. Hum Reprod 2003;18:40-43.
138. Handa J, Pasi K, Perry G. Thromboelastography: An effective screening test for prothrombotic states. Phlebology 2007;12:159-60.
139. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thromboelastography with common coagulation tests. Thromb Hemost 1981; 46: 752-6.
140. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. Anesth Analg 1997; 85: 94-8.
141. Miall FM, Deol PS, Barnes TA. Coagulation status, thromboelastography and complications occuring late in pregnancy. Thromb Res 2005; 115: 461-7.
142. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. J Reprod Immunol 2001; 55: 163-80.
143. O Donnell J, Riddell A, Owens D. Role of the Thromboelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. Blood Cougul Fibrin 2004; 15: 207-11.
144. Benedetto DI, Baciarello M, Cabetti L. Thromboelastography, present and future perspectives in clinical practice. Minerva Anesthesiol 2003; 69: 501-15.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman ve her konuda ilgisini ve yakın desteğini gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet ESMER'e, asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr.Candan CENGİZ'e, Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, Prof.Dr. Tufan Bilgin'e, Prof.Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof.Dr. Gürkan UNCU'ya, Prof.Dr. Osman DEVELİOĞLU'na, Prof.Dr. Hakan OZAN'a, Doç.Dr. Kemal Özerkan'a, uzmanlarım Uzm.Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, çok değerli sorumlu hemşirelerim Hemşire Pervin Taşyürek, Gökçen Aladağ ve Seher Özdoğan'a, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, beş yıl süresince en çok muhatap olduğum, birlikte çalışmaktan büyük bir keyif, mutluluk ve gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çok verimli bir rotasyon geçirdiğim Zübeyde Hanım Doğumevi'ndeki tüm doktor ve hemşirelere, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel ÖZSOY

BURSA - 2011

ÖZGEÇMİŞ

29 Mart 1980 tarihinde Bulgaristan'da dünyaya geldim. İlk öğrenimimi Bursa Fatih İlkokulu'nda gördüm. Orta öğrenimimi Bursa Süleyman Çelebi Lisesi'nde tamamladım. Lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesi'nde görerek 2000 yılında mezun oldum. Tıp eğitimini 2000 -2006 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. 2006 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık sınavı ile başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum.