



Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedeniyle Başvuran 306 Çiftin Kromozom Analizi ve Trombofili Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Mustafa DOĞAN¹, Alper GEZDİRİCİ¹, Cüneyd YAVAŞ¹, Recep ERÖZ²

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemize tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran çiftlere uygun genetik danışmanlık verebilmek için hem majör kromozom anomalilerinin hem de trombofili parametrelerinin etyolojideki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne başvuran toplam 306 çift dâhil edildi. Tüm hastalarda kromozom analizleri ve 306 kadın olgunun trombofili parametrelerinin analizleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 306 çiftin 13'ünde (%4,25) polimorfizm dışında kalan kromozomal anomaliler tespit edildi. 4 hastada robertsonian translokasyon, 3 hastada resiprokal traslokasyon, 4 hastada mozaik kromozom formasyonu, 1 hastada yapısal kromozomal dengesizlik (derivatif kromozom) ve 1 hastada sayısal kromozal anomali tespit edildi. Geriye kalan 293 çiftin kromozom analizi sonuçları normal olarak değerlendirildi. Çalışmamızda trombofili parametreleri analiz edilen 306 kadın olgunun yaklaşık %10'unda *Faktör V Leiden* varyantı saptanırken, *Faktör II G20210A* varyantı ise analiz edilen hastalarda %3,5 oranında saptanmıştır. 3 hasta (%1) Faktör V Leiden varyantını homozigot, 27 hasta Faktör V Leiden varyantını (%8,8) heterozigot ve 10 hastanın (%3,3) da *Faktör II G20210A* varyantını heterozigot formda taşıdığı saptandı.

Sonuç: Mevcut bilgiler ışığında tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle değerlendirilen çiftlerde etiyolojiyi aydınlatmak için kromozom analizi ve trombofili parametrelerinin değerlendirilmesini ve bu parametrelerde ilişkili olduğu düşünülen bir neden saptandığında tedavi imkanları bulunduğundan dolayı özellikle yardımcı üreme tekniklerinden önce bu analizlerin yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı; habituel düşük; kromozomal anormallikler; translokasyon; kalıtılmış trombofilik polimorfizmler

Evaluation of Both Chromosome Analysis and Thrombophilia Parameters of 306 Couples Applying for Recurrent Pregnancy Loss: A Single Center Experience

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the role of both major chromosomal anomalies and thrombophilia parameters in the etiology, in order to provide appropriate genetic counseling to couples who applied to our hospital due to recurrent pregnancy loss.

Material and Methods: A total of 306 couples who applied to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Genetic Diagnosis Center due to recurrent pregnancy loss were included in our study. Chromosome analyzes were performed in all patients and analyzes of thrombophilia parameters were done in 306 women.

Results: In our study, chromosomal anomalies other than polymorphism were detected in 13 (4.25%) of a total of 306 couples. Robertsonian translocation in 4 patients, reciprocal translocation in 3 patients, mosaic chromosome in 4 patients, structural chromosomal imbalance (derivative chromosome) in 1 patient and numerical chromosomal anomaly in 1 patient were detected. In our study, *Factor V Leiden* variant was detected in approximately 10% of 306 female cases whose thrombophilia parameters were analyzed, while *Factor II G20210A* was detected in 3.5%. *Leiden* variant was found to be homozygous in 3 patients (1%) and heterozygous in 27 patients (8.8%), while 10 patients (3.3%) were heterozygous for the *G20210A* variant.

Conclusion: In the light of current information, we recommend that chromosomal analysis and thrombophilia parameters be evaluated in order to clarify the etiology in couples who are evaluated for recurrent pregnancy loss especially before assisted reproductive techniques since there are treatment possibilities when a cause thought to be related to these parameters.

Keywords: Recurrent miscarriage; habitual abortus; chromosomal abnormalities; translocation; inherited thrombophilic

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye.
2 Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa DOĞAN, e-mail: mustafa.dogan@ozal.edu.tr, mustafadoğan81@yahoo.com
Geliş Tarihi / Received:04.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted:01.04.2022

GİRİŞ

Abortus gebeliğin en sık gözükten komplikasyonu olup gebelik ürününün uterusdan atılması, gebeliğe dair bulgu ve semptomların ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya sağlık örgütü'ne (WHO) göre ise abortus; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin bir kısmının ya da tamamının uterusdan atılması olarak bildirilmektedir (1,2). Literatür incelendiğinde erken gebelik kaybı (birinci trimester) 10-12 haftayı geçmeyen, geç gebelik kayıpları ise 10-12 haftayı geçen gebelik kayıpları olarak tarif edilmektedir (3). Abortusların yaklaşık olarak %80'i ilk trimesterde oluşmakta ve kromozomal problemler, erken dönem gebelik kayıplarında en fazla saptanan grup olarak karşımıza çıkmaktadır ve erken gebelik kayıplarının toplam %50-70'inin, ikinci trimesterde saptanan düşüklerin ise %30'undan sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda saptanmaktadır (4). Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) spontan olarak gerçekleşen ve birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır (5). TGK, fetal ve neonatal ölüm gibi çiftler üzerinde emosyonel travmatik durum yaratan bir süreçtir ve epidemiyolojik çalışmalar, kadınların %1-2'sinin TGK yaşadığını ortaya koymakta olup bu konuda uzun yıllardır üzerinde araştırmalar sürmektedir (2). Yıllarca süren araştırmalara rağmen, özellikle tekrarlayan düşükler, tıbbi bir zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan olguların eşleriyle birlikte değerlendirilmesi, etyolojideki sorumlu olabilecek olan kromozomal anormalliklerin ve trombofili parametrelerinin literatür verileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya birbirinden ilişkisiz, iki veya daha fazla düşük öyküsü nedeniyle Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezinde takipli olan 306 çift dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve etik kurul onayı (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu, 2002.02.47) alındı.

Sitogenetik Analiz

Periferik kan kültürlerinden metafaz kromozom preparasyonları standart sitogenetik protokollere göre yapıldı ve karyotipleme sonuçları analiz edilirken mevcut uluslararası standart terminolojiye (ISCN) göre kromozomal anormallikler tespit edildi. Sitogenetik analiz, yaklaşık 400-550 bant seviyesinde Giemsa (GTG) bantlama tekniği kullanılarak tripsinle G-bantlama ile yapıldı. Şüpheli durumlarda C-bandı veya yüksek çözünürlüklü band yöntemleri kullanıldı. Her vaka için 20 metafaz analiz edildi ve mozaiklik varlığı durumunda, mozaiklik oranı en az 100 metafaz sayılarak belirlendi. Kromozom analizi için 5 aşama uygulandı. Bunlar ekim, harvesting (çalışma), yayma, bantlama ve analiz basamaklarıdır. Hücre kültüründe kullanılan bütün malzemeler medyumlar ve kültür malzemeleri ile yapılan çalışma (harvesting) aşamasına kadar olan işlemlerin tümü laminar flow içinde yapılarak ekim aşamasında hücre kültür medyumunu 5 ml olacak şekilde deney tüplerine aktarıldı. Hastaya ait numuneden enjektör ucuyla 12 damla olacak miktarda daha önceden hazırlanmış deney tüpüne aktarıldı. 37 °C'lik etüvde üç gün (72 saat) bekletildi. 72.

saatin dolmasına 1,5 saat kala tüm kültür tüplerine 0.1 µl kolsemid solüsyonu eklendi. Harvesting aşamasında fiksatifler ve santrifüj yardımı ile örnekler çökelti olarak örnekler alındı. Yayma işleminde nem ve sıcaklık düzeylerine dikkat edildi. Yayma işleminin yapılacağı alan oda sıcaklığı (23°C) ve nem %48-%50 bağıl neme ayarlandı. Harvesting sonrası örneklerden alınarak lam üzerine 45° eğimli olan lam üzerine damlatıldı ve fiks edildi. Bantlama aşamasında yayılan preparatları 60 °C'de 15 saat eskime ısısı ve süresinde eskitildi. Analizde ISCN kurallarına uygun şekilde sayım ve analiz yapıldı.

Moleküler Analiz

Moleküler çalışma için hastalardan alınan EDTA'lı tüplere alınmış periferik kanlar Thermofisher Invitrogen PureLink™ Genomic DNA ekstrasyon kiti ile DNA izole edildi ve hastalardan trombofili paneli çalışıldı. Panel içinde toplam 6 farklı bölgeye bakıldı. Bu bölgeler FII Prothrombin, FV Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 (Metilentetrahidrofolat redüktaz), PAI-1(Plazminojen Aktivitör İnhibitör-1), FXIII mutasyonlarının analizini içermektedir. Çalışma kontrolü için kitten sağlanan 2 kontrol DNA'sı (heterozigot ve homozigot) ve negatif kontrol (distile su) kullanıldı. Trombofili Panelinde toplam 6 farklı bölge için ayrı ayrı 6 farklı PZR yapıldı. Quant Studio Pro 6 Real-Time System Thermal Cycler tabloda görüldüğü şekilde uygulandı.

PZR Program

Sıcaklık	Zaman	Döngü	Data
95 °C	15 dakika	1	
95 °C	15 saniye	40	FAM, VIC (HEX)
58 °C	45 saniye		

Polimeraz aktivitesi için 95°C'de 15 dakika, 40 döngüde 95°C'de 15 saniye ve 58°C'de 45 saniye termal programa alındı. Homozigot kontrol (Mutant tip) FAM boya ile boyanmış yabancı örnekler (Yabancı tip) VIC boya ile boyanmış örnekler Quant Studio Pro 6 Real-Time System ara yüz programı kullanılarak varyasyonlar belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri Statistical Package for Social Sciences (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) 23.0 kullanılarak analiz edildi ve çalışmada tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veriler sayı, ortalama ± SD, min, max, yüzde ve aralık olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen erkeklerin yaş ortalaması 34,082±6,416(min:22-maks:54), kadınların yaş ortalaması ise 30,611±5,813(min:18-maks:46) idi.

Dişi kromozom analizi sonuçlarına bakıldığında; bir hastada 45,X[13]/46,XX[71] karyotipi, bir hastada 45,X[5]/47,XXX[3]/46 ,XX[55] karyotipi, bir hastada 45,X[8]/46,XX[60] karyotipi, bir hastada 45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[45], bir hastada 45,XX,rob(14;22)(q10;q10), bir hastada 45,XX,rob(15;22)(q10;q10), bir hastada 46,XX,der(9), bir hastada 46,XX,t(15;17)(q22;q25), bir hastada 46,XX,t(3;5)(q21;q15), bir hastada 46,XX,t(9;15)(q34;q22), bir hastada 46,XX,13ps+, bir hastada 46, XX,21ps+, bir hastada 46,XX,22pst+, bir hastada 46,XX,9qh+, iki hastada 46,XX,inv(9)(p11;q13)

ve iki yüz doksan altı hastada 46,XX karyotipi saptanmıştır (Tablo 2).

Eşlerinde tekrarlayan düşük öyküsü olan erkeklerin kromozom analizi sonuçlarına bakıldığında; bir hastada 45,XY,der (13;14)(q10;q10), bir hastada 45,XY,der(15;22)(q10;q10) karyotipi, bir hastada 46,XY,13ps+, bir hastada 46,XX,22ps+, bir hastada 46,XY,inv(9)(p11;q13), bir hastada 46,XX,9qh+, bir hastada 47,XY ve iki yüz doksan dokuz hastada normal 46,XY karyotipi saptandı (Tablo 3). Tekrarlayan gebelik kayıpları ile değerlendirilen 306 çiftin polimorfizm dışında kalan kromozom analizi kuruluşları ise Tablo 4'te paylaşılmıştır.

Kadınlarda kalıtsal trombofil faktörlerinin dağılımına bakıldığında; 3 hastada (%1) Faktör V Leiden varyantı homozigot, 27 hastada ise Faktör V Leiden varyantı

(%8,8) heterozigot olarak saptanmıştır. 10 hastanın (%3,3) Faktör II G20210A varyantını heterozigot olarak taşıdıkları saptanmıştır. Faktör II G20210A varyantını homozigot olarak taşıyan bir hasta çalışmamızda saptanmamıştır. 36 hasta (%11,8) MTHFR A1298C varyantını homozigot formda taşımakta ve 156 hasta (%51,7) MTHFR A1298C varyantı açısından heterozigottu. 12 hastada (%3,9) Faktör XIII V34L varyantı homozigot, 71 hastanın ise (%23,2) Faktör XIII V34L varyantını heterozigot olarak taşıdıkları saptanmıştır. 26 hasta (%8,5) MTHFR C677T varyantı açısından homozigot ve 142 hasta (%46,4) MTHFR C677T varyantını heterozigot olarak taşıyordu. 70 hastanın (%22,9) PAI 4G/4G varyantını homozigot formda, 144 hastanın ise (%47,1) PAI 4G/5G varyantını heterozigot olarak taşıdığı saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Tekrarlayan düşük etyolojisi ile değerlendirilen kadınlarda kalıtsal trombofil faktörlerinin dağılımı

Varyantın Klasifikasyonu			
Genes	Homozigot(%, n)	Heterozigot (%, n)	Normal (%, n)
<i>MTHFR A1298C</i>	36(%11,8)	156(%51,7)	114(%37,3)
<i>Factor II G20210A</i>	0(%0)	10(%3,3)	296(%96,7)
<i>Factor V Leiden G1691A</i>	3(%1)	27(%8,8)	276(%90,2)
<i>Factor XIII V34L</i>	12(%3,9)	71(%23,2)	223(%72,8)
<i>MTHFR C677T</i>	26(%8,5)	142(%46,4)	138(%45,1)
<i>PAI</i>	4G/4G:70(%22,9)	4G/5G:144(%47,1)	5G/5G:4(%1,3)

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz **Factor V Leiden:** Faktör V Leiden varyantı **PAI:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Tablo 2. Tekrarlayan düşük etyolojisi ile değerlendirilen kadınların kromozom analizi sonuçları

Karyotip	Kişi sayısı(n)	Yüzde (%)
45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[45]	1	0,3
45,XX,rob(14;22)(q10;q10)	1	0,3
45,XX,rob(15;22)(q10;q10)	1	0,3
46,XX,13ps+	1	0,3
46,XX,21ps+	1	0,3
46,XX,22pst+	1	0,3
46,XX,9qh+	1	0,3
46,XX,der(9)	1	0,3
46,XX,inv(9)(p11;q13)	2	0,7
46,XX,t(15;17)(q22;q25)	1	0,3
46,XX,t(3;5)(q21;q15)	1	0,3
46,XX,t(9;15)(q34;q22)	1	0,3
45,X[13]/46,XX[71]	1	0,3
45,X[5]/48,XXX[3]/46,XX[55]	1	0,3
45,X[8]/46,XX[60]	1	0,3
46,XX	296	96,7
Total	306	100,0

Tablo 3. Eşleri tekrarlayan düşük etyolojisi ile değerlendirilen erkeklerin kromozom analizi sonuçları

Karyotip	Kişi sayısı(n)	Yüzde (%)
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	0,3
45,XY,der(15;22)(q10;q10)	1	0,3
46,XY,13ps+	1	0,3
46,XY,inv(9)(p11;q13)	1	0,3
47,XXX	1	0,3
46,XX,9qh+	1	0,3
46,XY,22ps+	1	0,3
46,XY	299	97,7
Total	306	100,0

Tablo 4. Tekrarlayan gebelik kayıpları ile değerlendirilen çiftlerdeki polimorfizm dışında kalan kromozom analizi sonuçları

Karyotip	Kişi sayısı(n)	Yüzde (%)
45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[45]	1	0,3
45,XX,rob(14;22)(q10;q10)	1	0,3
45,XX,rob(15;22)(q10;q10)	1	0,3
46,XX,der(9)	1	0,3
46,XX,t(15;17)(q22;q25)	1	0,3
46,XX,t(3;5)(q21;q15)	1	0,3
46,XX,t(9;15)(q34;q22)	1	0,3
45,X[13]/46,XX[71]	1	0,3
45,X[5]/48,XXX[3]/46,XX[55]	1	0,3
45,X[8]/46,XX[60]	1	0,3
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	1	0,3
45,XY,rob(15;22)(q10;q10)	1	0,3
47,XXX	1	0,3
Total	306	4,24

TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları bebek sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini etkilemekte ve tekrarlayan erken gebelik kayıplarında yapılan detaylı analizlere rağmen olguların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden saptanamamaktadır (6). Başarılı gebelik, farklı maternal fizyolojik değişiklikleri ve sitokinler, anjiyojenik araçlar ve hormonlar tarafından fetüs ile anne arasındaki belirli karmaşık etkileşimleri içermektedir. Bugüne kadar, araştırma hatları, esas olarak bağışıklık tepkisi ve inflamatuvar araçlar ile ilgili genetik ve epigenetik polimorfizmlere odaklanmış ve tekrarlayan düşük ve bağışıklık mekanizmaları arasında önemli ilişkiler ortaya konmuştur (7). Tesadüfi olmayan ve ard arda düşüklere neden olan etiyolojik faktörler anatomik, hormonal, kromozomal, protrombotik, endokrinolojik, immunolojik olabilmektedir. Olguların %50'sinden fazlasında etiyolojiyi açıklayacak neden ortaya konamamaktadır (6,8). 35 yaş üzerinde yumurta hücrelerinin yaşlanması nedeniyle anöploidi riskinin artışından dolayı gebelik kaybı ihtimali de artmakta ve maternal yaşın artması (>40 yaş) ve önceki gebelik kayıp sayısının artması yapılan çalışmalarda kötü prognozla ilişkili bulunmaktadır (6,7).

Çevresel risk faktörleri ile sigara kullanımı, kafein (>300mg/gün) tüketimi, alkol (>50mL/hafta) alımı ve obezitesi (vücut kitle indeksi >25kg/m²) olanlarda sporadik ve tekrarlayan gebelik kayıplarının daha sık görüldüğü ile ilgili çalışmalar mevcuttur (9).

Abortuslarda tespit edilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısal kromozom anormallikleridir (anöploidi, poliploidi), kalanlarını ise yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmler oluşturmaktadır (10). En sık saptanan anormallikler otozomal trizomiler olup daha sonra monozomi X ve poliploidiler olarak sıralanmakta ve otozomal trizomilerin ileri anne yaşı ile görülme sıklığı artmaktadır (10,11). TGK olan olguların %5-8'inde çiftlerden birisinde fetüste kromozomal dengesizliğe sebep olabilecek parental kromozom bozukluğu saptanmaktadır. Bunlar daha çok dengeli yapısal kromozom anomalisi şeklinde saptanmakta olup çoğu robertsonian veya resiprokal translokasyonlardır. Nadiren inversiyon, halka kromozom, izokromozomlar, marker kromozomlar gibi yapısal anomaliler de saptanabilmektedir (11,12). Dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılığı için yaklaşık olarak toplumda 1/500 gibi sıklık olduğu öngörülmektedir (4). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde, tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle değerlendirilen 306 çiftin 13 'ünde (%4,24) polimorfizm dışında kalan kromozomal anomaliler saptanmıştır. 4 hastada robertsonian translokasyon, 3 hastada resiprokal traslokasyon, 4 hastada mozaik kromozom kuruluşu, 1 hastada yapısal kromozal dengesizlik (derivatif kromozom) ve 1 hastada sayısal kromozal anomali varlığı tespit edilmiştir ve kromozom kuruluşları Tablo4'te paylaşılmıştır. Saptanan kromozomal anomalilerin %53,8'inin (7/13) literatürle uyumlu bir şekilde resiprokal ve robertsonian translokasyon olduğu saptanmakla birlikte yapısal ve sayısal kromozomal dengesizlik ve mozaik kromozom kuruluşlarına sahip hastaların da oranının dikkate değer şekilde yüksek olduğu göze çapmaktadır. Hastalarda mozaik kromozomal anormalliklerin atlanmaması ve tespiti noktasında analiz edilen hücre sayılarını artırmak gerekebileceği ve birden fazla hücre kültürüne ekim yapılması gibi teknik faktörlerin daha doğru sonuç alınmasına katkı sağlayacağı akılda bulundurulmalıdır. Gebelik fizyolojisi itibarıyla pıhtılaşmaya yatkınlığın arttığı bir durumdur (13) ve Faktör V Leiden (FVL) G1691A ve faktör II protrombin (PTm) G20210A ile TGK arasında pozitif ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır (14-18). FVL 1691G>A mutasyonu, nokta mutasyonu olup tek amino asit değişimi (Arg506Gln) ile sonuçlanan ve venöz tromboz riskini heterozigot taşıyıcılarda 7 kat, homozigot taşıyıcılarda ise venöz tromboz riskini 50-100 kata kadar artırdığı ile ilgili çalışmalar bulunan, tekrarlayan gebelik kaybı etiyolojisinde de sıklıkla çalışılan bir herediter trombofilisi sebebidir (19,20). Heterozigot taşıyıcılarda preeklampsi riskini artırdığı da bildirilmektedir (20). Kalıtsal trombofililer sistemik trombozla olan ilişkileri kanıtlanmış olan bazı varyantların gebelik kaybı ile ilişkisinde popüler bir araştırma konusu olmayı sürdürmektedir. Etiyolojide altta yatan mekanizmanın uteroplasental dolaşımında trombozların gelişmesi olduğu düşünülmekte ve yapılan çalışmalarda FVL mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu ve Protein S eksikliği ile

tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı ilişki ortaya konan çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda kalıtsal trombofililer ile geç gebelik kaybı arasındaki ilişki daha belirgin olarak bulunmuştur (14,18-20) ve bu çalışmada trombofili parametreleri analiz edilen 306 kadın olgunun yaklaşık %10'unda Faktör V Leiden varyantı saptanırken Faktör II G20210A varyantı ise yaklaşık %3,5 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda trombofili nedeniyle bakılan diğer parametreler ile ilgili olarak literatürde tekrarlayan gebelik kayıplarındaki rolleri hakkında çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir ve bazı çalışmalarda TGK ile bu trombofilik mutasyonlar arasında olası pozitif korelasyon ortaya konmuştur (15,21-23). MTHFR geni varyantları için homozigotluk, hiperhomosisteineminin en yaygın nedeni olup; MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri için homozigotluk, tüm Avrupalıların sırasıyla %10-16 ve %4-6'sında saptanmaktadır (24). Venöz tromboemboli için trombofilik etiyolojinin değerlendirilmesinde MTHFR polimorfizmlerinin veya açlık homosistein düzeylerinin ölçülmesini destekleyecek literatürde yeterli kanıt yoktur. Literatürde PAI-1, FXIII ilişkili trombofililer tarif edilmiş olmakla birlikte tromboemboli varlığında bile bu parametrelerin test edilmesini önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu varyantlar tromboemboli için çok az risk oluşturuyor gibi görünseler de Faktör V Leiden veya Faktör II varyantı bulunan bazı hastalarda riski şiddetlendirebileceği doğrultusunda görüşler de ortaya konmaktadır (25).

SONUÇ

Tekrarlayan gebelik kayıplarında abortus materyallerinde fetal kromozom analizi yapılmalı, dengesiz yapısal kromozom anomalisi saptandığında parental karyotipleme ile dengeli bir translokasyon taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Fetal karyotipleme sonucu normal olarak geldiğinde ise submikroskopik dengesizlikleri ortaya koyabilmek için array-CGH gibi analizler önerilmektedir (26). Geç dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında ise özellikle trombofili, anatomik sebepler, immünolojik nedenler daha olası olarak düşünülmektedir (7,11). Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanıma girmesiyle birlikte birçok alanda kullanıldığı gibi (27-29) gebelik kayıplarında etiyolojide yer alan genetik faktörlerden sadece kromozom anomalileri değil, tek gen mutasyonları da çalışılabilir hale gelmiştir (30). Yüksek verimli bir teknoloji olan tam ekzom dizilime (WES) gibi yeni nesil dizi analizi sistemleri, günümüzde TGK ile ilgili nedensel genleri ve varyantları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (27,31). Gelecekteki TGK çalışmaları için, normal ebeveyn karyotipleri olan olgularda anne-baba-fetus şeklinde moleküler analizler gerçekleştirilip etken varyantlar ortaya konulabilirse preimplantasyon genetik tanı ile tüp bebek tedavisi yapılabilir. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanılması, insanlarda erken embriyonik dönemdeki gerçekleşen letalite nedenlerinin anlaşılmasına katkı sunacaktır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: M.D.; Tasarım: M.D., C.Y., A.G.; Veri Toplama: M.D., A.G., C.Y.; Analiz ve Yorum: M.D., A.G., R.E.; Literatür Taraması: M.D.; Makale Yazımı: M.D., C.Y., R.E.; Eleştirel İnceleme: A.G., R.E.

KAYNAKLAR

1. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. *Obstetrik, Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji*, 1. baskı, Ankara, Medikal & Nobel, 2001; 1076-85.
2. Management of recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 78(2): 179-90.
3. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005; 20(5): 1144-7.
4. Berkay EG, Başaran S. Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojinin açıklanmasına yönelik yeni yaklaşımlar. *İst Tıp Fak Derg*. 2021; 84(1): 135-44.
5. Kolte AM, Van OR, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn ME, et al. Nonvisualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2014; 29: 931-7.
6. Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018; 2: hoy004.
7. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 42: 11-25.
8. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010; 93(4): 1234-43.
9. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*. 2008; 90(3): 714-26.
10. Mehta S, Gupta B. *Recurrent Pregnancy Loss*. Singapore: Springer Nature Pte; 2018.
11. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. 2018; 125(4): 414-20.
12. Vanden BE, Hermens RG, Verhoeve HR, Kremer JM, Veen F, Knecht AC, et al. Selective karyotyping in recurrent miscarriage: are recommended guidelines adopted in daily practice. *Hum Reprod*. 2011; 26: 1965-70.
13. Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis*. 1996; 26(4): 244-7.
14. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021; 36(5): 1213-29.
15. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, İmirzalıoğlu N, Kubar A, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 4288-94.
16. Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 302(2): 345-54.
17. Karatas A, Eroz R, Albayrak M, Ozlu T, Cakmak B, Keskin F. Evaluation of chromosomal abnormalities and common thrombophilic mutations in cases with

- recurrent miscarriage. *Afr Health Sci.* 2014; 14(1): 216-22.
18. Rey E, Kahn SR, David M. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361: 901-8.
 19. Perés WS, Aranda F, Udry S, Latino J, Larranaga G. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Med Clin.* 2019; 152(7): 249-54.
 20. Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, Abroun S, Razi B. Factor V Leiden 1691G>A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2020; 18: 11.
 21. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S, et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300(3): 777-82.
 22. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(2): 283-90.
 23. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, Reyhani SF, Kalantari H, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(8): 1269-73.
 24. Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med* 2001; 8(5): 509-11.
 25. ACOG Practice Bulletin No 197. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1): 18-34.
 26. Levy B, Wapner R. Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis. *Fertil Steril.* 2018; 109(2): 201-12.
 27. Doğan M, Eroz R, Yüce H, Özdemirli R. Yeni nesil dizileme (YND) hakkında bilinenler. *Duzce Medical Journal,* 2017; 19(1): 27-30.
 28. Damar İH, Eröz R, Kılıçaslan Ö. Frequency of hereditary prothrombotic risk factors in patients with Down Syndrome. *Konuralp Medical Journal.* 2021; 13(1): 89-93.
 29. Eroz R, Damar İH, Kılıçaslan O. Thrombosis risk of Alport syndrome patients: evaluation of cardiological, clinical, biochemical, genetic and possible causes of inherited thrombophilia and identification of a novel COL4A3 variant. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020; 31(4): 264-9.
 30. Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss-approaches and outcomes. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(2): 1036-44.
 31. Robbins SM, Thimm MA, Valle D, Jelin AC. Genetic diagnosis in first or second trimester pregnancy loss using exome sequencing: a systematic review of human essential genes. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(8): 1539-48.