



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

TEKRARLAYAN İVF BAŞARISIZLIKLARINDA TROMBOELASTOGRAM

Dr. Neşe SOLAK KORKMAZER

UZMANLIK TEZ

BURSA-2012



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

TEKRARLAYAN İVF BAŞARISIZLIKLARINDA TROMBOELASTOGRAM

Dr. Neşe SOLAK KORKMAZER

UZMANLIK TEZ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ESMER

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	35
Teşekkür.....	38
Özgeçmiş .....	39

## ÖZET

Embriyo transferi sonrasında görülen tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB), İn Vitro Fertilizasyon (İVF) sikluslarında, en yaygın kısıtlayıcı basamaktır. Abortus ve preklidik gebelik kaybı olan kadınlarda, hemostaz bozukluklarının daha fazla görülmesi bu ilişkinin TİB ile arasında da olabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur. Son dönemde tekrarlayan açıklanamayan gebelik kayıplarının patofizyolojisinde; fibrinolitik sistem, yeni tromboza neden olan mekanizma olarak düşünülmektedir.

Çalışmada; tekrarlayan İVF başarısızlığı tanısına sahip hastalarda; pıhtılaşma kaskadını Tromboleostogram (TEG) ile değerlendirmek amaçlanmıştır. TEG, koagulasyonu ve fibrinolizisi global olarak değerlendiren bir testtir.

Çalışmaya, Eylül 2011 ile Eylül 2012 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği ile Anabilim Dalına bağlı Tüp bebek merkezine başvuran, tekrarlayan İVF başarısızlığı olan 33 hasta ve kontrol grubu olarak da 46 fertil kadın dahil edildi.

Çalışma sonucunda, TEG parametreleri, iki grupta karşılaştırıldığında, fibrinolizis parametrelerinden EPL, LY30, CL 30, CLT değerlerinin çalışma grubunda hipofibrinolizis yönünde olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).

Tekrarlayan İVF başarısızlığını belirlemede 'CLT' değeri için ROC analizi yapıldığında, CLT için eşik değer 53,7 alındığında sensitivite %81,82 ve spesifite %62,79, AUC 0,730 saptandı ( $p = 0,0001$ ).

Çalışma, TEG'de saptadığımız fibrinolizis değerlerinin hipofibrinolizis yönünde olması, tekrarlayan implantasyon başarısızlığının etiyolojisinde fibrinolizisteki bozuklukların da etkili olduğunu gösteren son dönemde yayınlanan çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermektedir. Fakat bu çalışmalardan farklı olarak, tekrarlayan implantasyon başarısızlığında, koagulasyon kaskadı ilk defa tromboleostogram ile değerlendirilmiştir

**Anahtar kelimeler:** Tromboelastogram, tekrarlayan İVF başarısızlığı, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı.

## SUMMARY

### Thromboelastogram in Recurrent IVF Failure

Recurrent implantation failure (RIF) following embryo transfer is a major continuing problem in IVF. Women with hemostatic defects may be at increased risk of miscarriage and preclinical pregnancy loss. The fibrinolytic system is considered, at present, the key to new thrombotic pathogenic mechanisms and considered to have role in unexplained recurrent miscarriages. The aim of this study was to evaluate coagulation cascade of patients with recurrent IVF failure with thromboelastogram (TEG).

Blood samples from 33 women with diagnosis of recurrent IVF failure and from 46 age –matched fertile controls were analyzed between September 2011 and September 2012, at Uludag University Obstetrics and Gynecology Department and university IVF center. All TEG parameters both for coagulation and fibrinolysis were analysed.

. Between TEG parameters of two groups; fibrinolytic parameters of thromboelastogram; EPL, LY30, CL 30, CLT, there was statistically significance, favoring hypofibrinolysis in the study group ( $p < 0,05$ ).

In order to show the effectiveness of thromboelastography for detection of RIF, ROC curve was used. Treshold value for 'CLT' was found higher than 53.7 with 81,82% sensitivity and 62,79% specificity and the area below ROC curve was found as 0,730 ( $p = 0,0001$ ).

Patients with RIF have reduced plasma fibrinolytic potential, as shown by a prolonged CLT, CL 30, LY 30 and reduced EPL and this may be an explanation of failure. The present study, was first to assess coagulation and fibrinolysis in RIF patients with TEG.

**Key words:** Thromboelastogram, recurrent IVF failure, recurrent implantation failure.

## GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (İVF) ile 1978'de dünyaya gelen ilk bebek, Luise Joy Brown'dan sonra, 3 milyondan fazla bebek bu yöntem ile dünyaya geldi. Fakat 1878'ten bugüne İVF teknolojisindeki ilerlemelere rağmen, bazı çiftlerde tekrarlayan İVF başarısızlıkları görülebilmektedir. Her başarısız İVF denemesinden sonra diğer siklustaki başarı oranı %57 oranında azalmakta ve en dramatik azalma üçüncü siklustan sonra görülmektedir (1). Temel sebeplere baktığımızda, bunlar arasında (i) stimülasyona zayıf over cevabı, (ii) tekrarlayan fertilizasyon başarısızlığı, (iii) tekrarlayan zor transferler ve (iv) tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TGB) bulunmaktadır (2). Bu sebepler arasında, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı en yaygın kısıtlayıcı basamaktır. TGB bazı klinisyenler tarafından 2-6 İVF siklusu sonrasında,  $\geq 10$  iyi kalitede embriyo transferine rağmen, gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde, sadece 1 ya da 2 embriyo transferine yönelim nedeniyle, transfer edilen iyi kalitede embriyo sayısına ulaşmak için hastaların çok sayıda siklus denemişi olması gerektiğinden, klinikler arası tanım farklılıklarını gidermek için TGB  $\geq 2$  IVF siklus ve  $\geq 4$  iyi kalitede embriyo transferine rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır (3).

TGB'nin etiyolojisi henüz aydınlatılmış değildir. Etiyolojide uterus, endometriyum ve tubalara ait sorunlar, immünolojik faktörler, trombofili, embriyo kusurları ve diğeri etkenler suçlanmaktadır (2).

### **Tekrarlayan İmlantasyon Başarısızlığı ve Trombofili**

#### **1- Hemostaz Mekanizması**

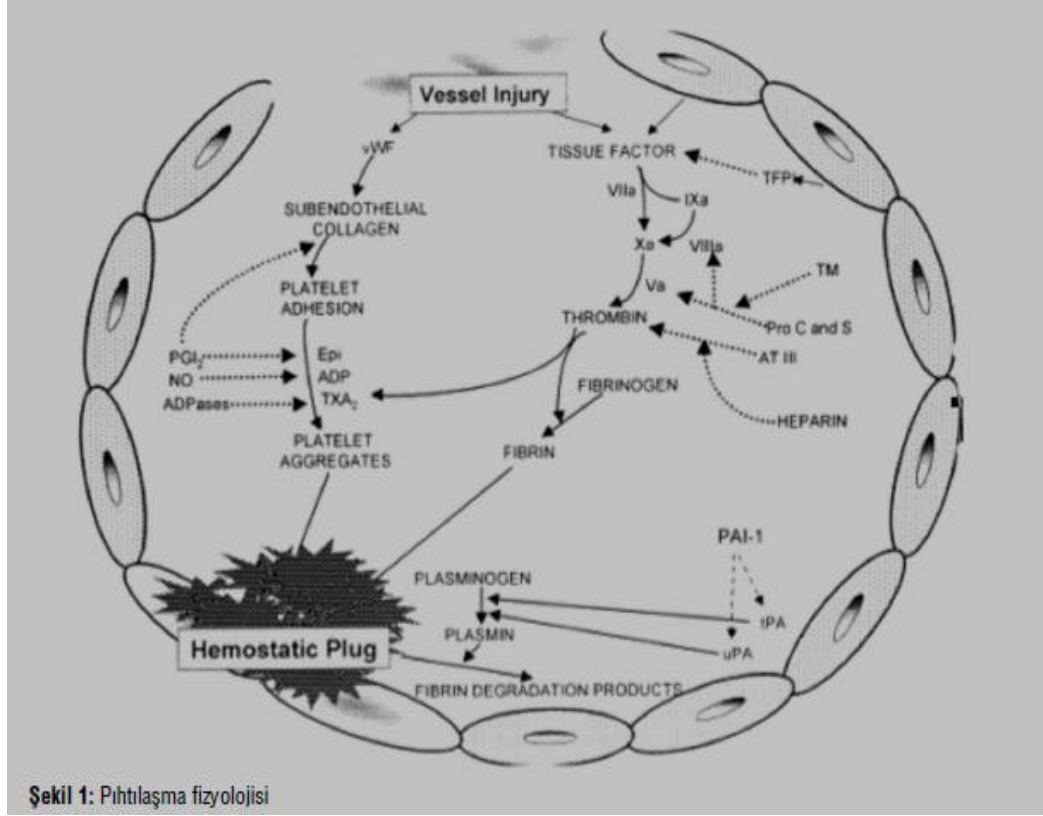
Kanın damar sistemi içerisinde sağlıklı bir şekilde akması hemostatik sistem tarafından sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri

içerir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktör, doku faktörü, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagulan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluştururlar. Bir damar hasarı olduğunda çözünür olmayan trombosit ve fibrin tıkaçı oluşturarak kan kaybı önlenir ve ardından da damar bütünlüğü tekrar sağlanır. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagulanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması anormal tromboz veya kanamaya neden olabilir (4).

#### **a. Pıhtılaşma Fizyolojisi**

Trombositler, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem elemanları hemostazın sağlanmasında esas rolü oynarlar. Hemostatik süreç bir bütün olmasına rağmen, primer ve sekonder hemostaz olarak alt aşamalarda incelenebilir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilir. Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleştirilir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (aggregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direk glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki von Willebrand faktöre bağlanarak yapışırlar. Takiben trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaçı oluştururlar. Eğer endotel hasarı küçük ise oluşan bu trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir. Damar hasarının onarılması koagülasyon sistemini oluşturan birçok reaksiyonun dengeli bir şekilde meydana gelmesi ile olur (4) (gekil- 1).

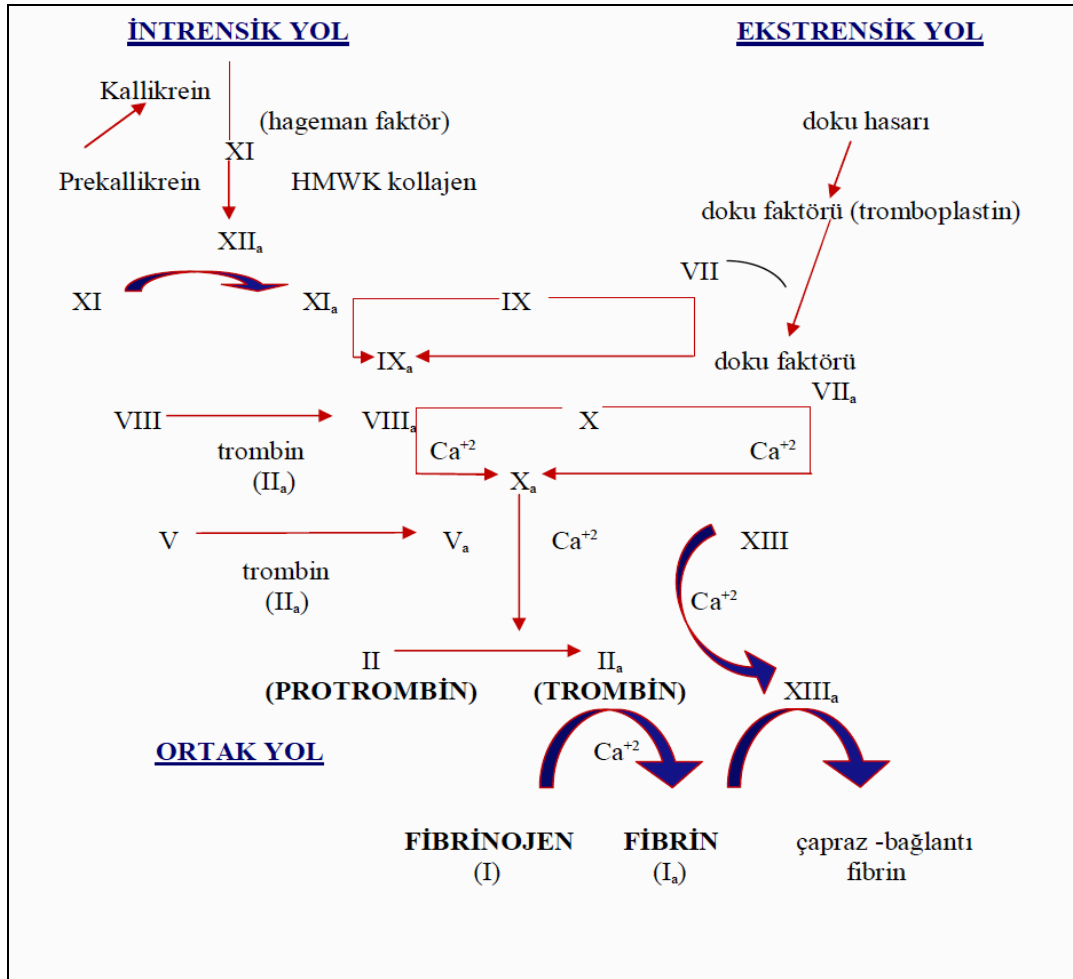




Şekil -1: Pıhtılaşmanın fiziolojisi (4).

Eski yıllarda koagülasyonun FXII'den başlayarak intrinsik yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu (Şekil-2) (4). Günümüzde pıhtılaşma sisteminin in vivo şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır fakat eski kaskad sadece pıhtılaşma testlerini açıklamak için kullanılmaktadır. Damar yaralanmasını takiben, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor-TF), dolaşımda az miktarda bulunan FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüşür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine

çevrilmesi, FVIII, FV, FXI ve FXIII'in aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un TF-FVIIa kompleksi tarafından aktivasyonu, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamak olmasına rağmen, bu kompleks endotelden salınan spesifik bir inhibitör (Tissue factor pathway inhibitor-TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan FIX, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında "tenase" kompleksini meydana getirerek faktör X'u aktive ederler. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur (4) (gekil-1).



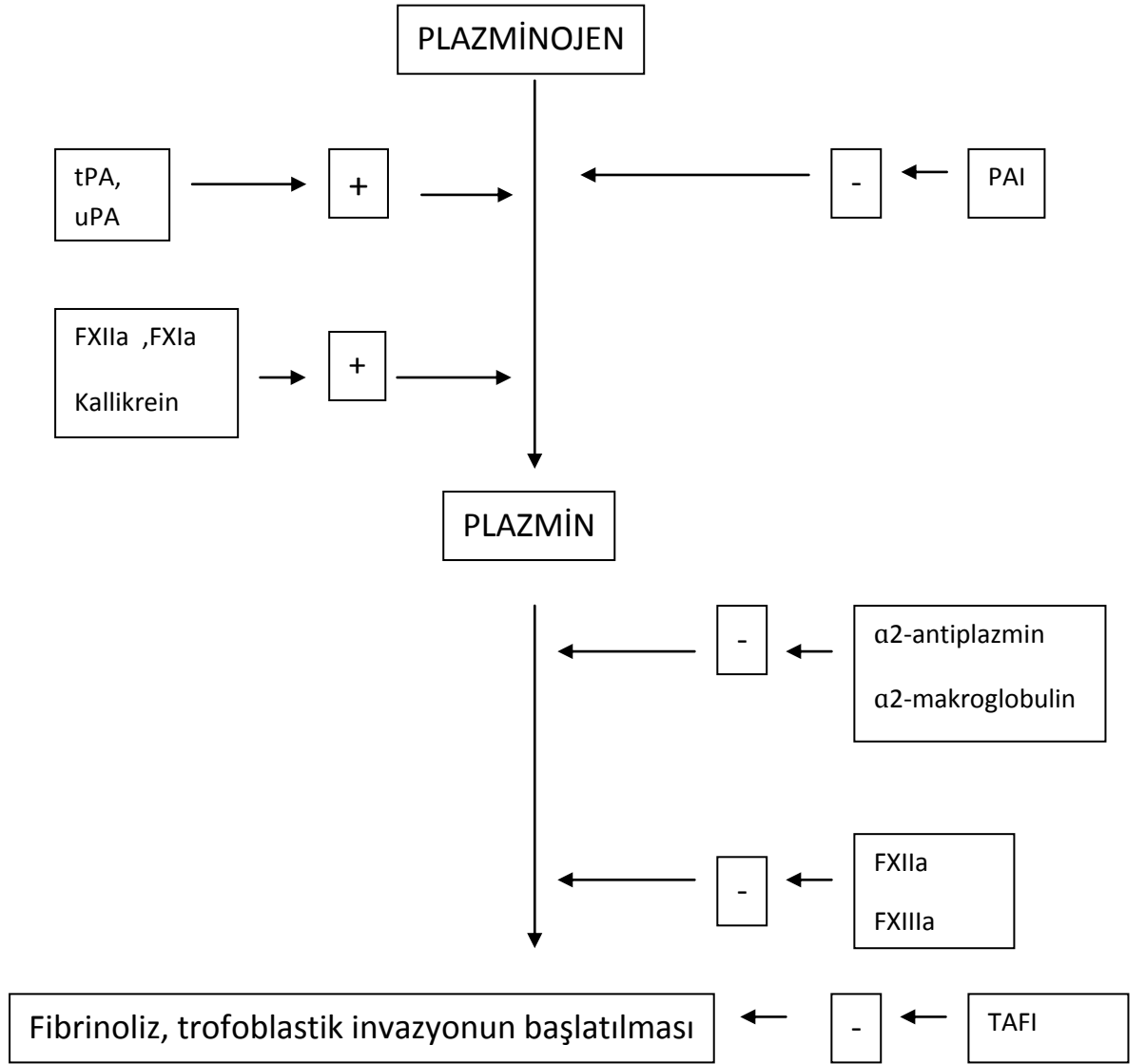
**Şekil -2:** Pıhtılaşmanın ekstresek ve intrinsek yolu (4).

## **b.Fibrinolizisin Fizyolojisi**

Koagülasyon kaskadı aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bu reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Antitrombin, protein C ve protein S değişk koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Diğer yandan fibrinolitik sistem global hemostaz sürecinde en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Plazmin fibrinojen ve fibrin pıhtısını etkileyerek pıhtının sınırlanmasını sağlar (4).

Fibrinolitik sistemde yer alan, plazmin ve plazminojen aktivatörleri, fibrinolitik aktivetelerinin yanında, doku proliferasyonunda, selüler adhezyonda, ekstraselüler matriks degradasyonunda (trofoblast invazyonundaki mekanizma), büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazların aktivasyonlarında görev alırlar. Fibrinolitik sistem bunun dışında tromboz, atheroskleroz, endometriozis ve kanser gibi patolojik durumların mekanizmasında da yer aldığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, fibrinolitik sistem yeni tromboz mekanizması olarak suçlanmaktadır (5).

Fibrinolizisin, FXIIa, FXIa, kallikrein ile intrensek aktivasyonu olasıdır fakat fizyolojik açıklaması kesin değildir. Venöz tıkanmalar, trombin, adrenalin, vazopressin ve ağır egzersizle salınımı artan, endotel hücrelerinde sentezlenen doku tipi plazminojen faktörleri (t-PA), fibrinolizis kaskadında önemli rol oynarlar. Plazminojen, fibrine ve t-PA'ya bağlanır ve aktif proteolitik plazmine dönüşür. Plazmin, polimerize fibrin liflerini ayırır ve bu arada fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu süreç de pıhtılaşma kaskadı kadar komplike ve önemlidir. Plazmin aktivitesi vasküler endotelial hücreler tarafından düzenlenir; bu hücreler serin proteaz plazminojen aktivatörlerini (t-PA ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri ) ve tip 1 ve 2 plazminojen aktivatör inhibitörlerini (PAI-1 ve PAI-2) salgılar. Plazmin, ayrıca  $\alpha$ 2-antiplazmin,  $\alpha$ 2-makroglobulin ve trombin tarafından aktive edilen fibrinolizis inhibitör (TAFĖ) tarafından da inaktive edilir (6-7) (ęekil-3).



**Şekil-3:** Fibrinolitik sistem (7).

## 2- Trombofili

Trombofili, arteryel ve venöz dolağında tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Trombofili herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir (Tablo-1). İlk kez 1965'te AT III eksikliği, 1981–1984 yılları arasında ise protein C ve protein S eksiklikleri herediter trombofilide etken olarak bildirilmiştir (8). Bu 3 eksiklik herediter trombofilinin %5-15'ini oluşturmaktadır (8). 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları herediter trombofilisi olan bazı hastalardan alınan plazma örneklerinin APC'nin

antikoagülan etkisine karşı dirençli olduğunu görmüşlerdir. Aktive Protein C rezistansı olarak adlandırılan bu bozukluğun kalıtsal trombozun en sık nedeni olduğu gösterilmiştir(9).

1994 yılında APC'ye rezistansın Faktör V genindeki bir nokta mutasyona bağlı olduğu anlaşılmıştır ve mutant gene Faktör V Leiden adı verilmiştir APC'ye rezistans, herediter trombofilinin en sık nedeni olup olguların % 20-50'sini kapsamaktadır (9).

**Tablo-1:** Trombofili sınıflaması.

<b>1- Herediter Trombofililer</b>
APCR (Faktör V Leiden Mutasyonu)
AT III eksikliği
Protein S eksikliği
Protein C eksikliği
Protrombin gen mutasyonu (G20210A)
Disfibrinojenemi
<b>2-Akkiz Trombofililer</b>
Fizyolojik veya trombojenik durumlar ( gebelik, immobilizasyon, postoperatif periyod, ileri yaşı östrojen kullanımı)
Antifosfolipid sendromu/ Lupus antikoagülanı
Diğer (malignensi, nefrotik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, myeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, hiperlipidemi, diabetes vs.)

Trombofilik olaylar, sadece artmış venöz tromboz riski ile değil, gebelik kayıpları ve gestasyonel komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada, trombofililerin, plasental yatak trombozu sonucu birinci ve ikinci trimester kayıpları riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da bunun tersini savunan araştırmalar da mevcut (10). Gervillöz mesafenin gestasyonun 10'uncu haftasından sonra oluştuğu düşünülürse, trombofilinin, sadece desidual damarlarda mikrotrombus oluşturarak implantasyon başarısızlığına yol açtığı kabul edilemez (10).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında genetik trombofili faktörlerine baktığımızda, faktör V Leiden ile ilgili bilgilerin büyük bir kısmı;

sekiz vaka kontrol çalışmasından gelmektedir ve bu çalışmalarda faktör V Leiden mutasyonunun  $\text{GV}$  bağırsızlığı için 3 kat artmış riskle birlikte olduğu saptanmıştır. Bu risk heterozigot mutasyon için de bildirilmiştir. Literatürdeki diğer 3 kohort çalışmasında, mutasyon saptanan hastalarla saptanmayan hastaların hemen hemen aynı pozitif gebelik testi ve canlı doğum oranları saptanmıştır (11) (gekil-5).

Protrombin gen mutasyonu ile  $\text{GV}$  bağırsızlığı ile ilgili sekiz vaka çalışmasında, istatistiksel bir anlam saptanmamıştır (11) (gekil-5).

MTHFR mutasyonu 7 çalışmada irdelenmiş olup, fertil kontrol gruplarında da, heterozigot ve homozigot mutasyonu olan olgular benzer oranlarda saptanmıştır (11) (gekil-4).

Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliklerinin araştırıldığı, üç vaka kontrol çalışmasında (n=442),  $\text{GV}$  bağırsızlığı olan hastalarda ve kontrollerde aynı sıklıkta Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği saptandı. Sadece bir çalışmada protein C rezistansı ve  $\text{GV}$  bağırsızlığı ilişkilendirildi (11) (gekil-4).

Antifosfolipid antikolar (APA), membran fosfolipidlerine karşı kazanılmış monoklonal antikolar (Ig G, Ig M ve IgA) ya da immünoglobulinlerdir. Trombofilik faktörlerdir, yavaş gelişen tromboz ve plasental yetmezliğe neden olan infarktlerden sorumludurlar. *In vitro*, deneysel düzeyde, trofoblast migrasyonunu, invazyonunu ve sinsityum oluşumunu bloke ederler (12). Aynı zamanda kompleman sistemini aktive edip, trofoblast yüzeyinde inflamatuvar cevaba neden olurlar (13). Foliküler sıvıdaki artmış APA düzeyleri ilk saptandığında, embriyo implantasyonuna engel bir faktör gibi görülse de günümüzde bu bilgi kesinlik kazanmamıştır (14).

İmplantasyon bağırsızlığı ile ilişkilendirilmiş antifosfolipid antikolar; lupus antikoagulanı, anti-kardiopilin, anti-fosfolipid serin, anti-fosfolipid inozitol, anti-fosfolipid gliserol, anti-fosfolipid etanolamin ve anti-fosfolipid asittir (14). Antinükleer antikolar (ANA) da bağırsızlıklarla ilişkilendirilse de, düşük titrelerde spesifitesini kaybetmekte ve fertil kadınlarda dahi %9 oranında görülmektedir (15).

Yirmi yıldır bu konuda devam eden çalışmalar sonucunda, infertil hastalarda antifosfolipid antikor prevalansı yüksek saptansa da, GVF sonucu bakımından bir fark oluşturmamaktadır (15). ASRM (the American Society of Reproductive Medicine) 2008 klavuzuna göre GVF bağırsı ve antifosfolipid antikorlar arasında ilişki bulunmamakta ve GVF planlayan çiftlerde, rutin tarama önerilmemektedir (16). 2011 yılında, bu konuda yapılan en son meta-analizde, 29 çalışmaya (5270 hasta) (yirmi vaka-kontrol ve dokuz kohort çalışması) dahil edilmiş olup, kohort çalışmalarına göre antikor prevalansı %0 ile %45 arasında saptanmış ve gebelik, canlı doğum oranları ile antikorlar arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat vaka-kontrol çalışmalarında APA prevalansı 3 kat artmış olup; GVF bağırsızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat vaka kontrol çalışmalarında; çalışmalar arasında yüksek derecede heterojenite mevcut olduğu için elde edilen bilgiler tartışmalıdır ( $I^2 = %75$ ,  $p < .00001$ ) (11) (gekil-4).

Tekrarlayan implantasyon bağırsızlığı tanısına sahip kadınlarda, trombofili saptanması durumunda, hasta, romatoloji ve ya hematoloji uzmanına konsulte edilip; düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) bağlanması önerilmektedir (21). Trombofilik parametrelerinin pozitif saptandığı durumlarda, DMAH bağlanması GVF bağırsını artırıyor görünmekte (18-19-20). Fakat antifosfolipid sendromu saptandığı takdirde tedaviye mini doz aspirin/ kortikosteroid de eklenmesi gözden geçirilmelidir. Bir kere hiperkoagulabiliteye eğilim saptandığında uygun overyan stimülasyon protokolü seçilip, overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski azaltılmalıdır. Tedaviye (DMAH), stimülasyonun bağnda ya da embriyo transfer (ET) günü bağlanabilir. Karar verirken, hastanın daha önceki stimülasyon protokolü, aile ve kişisel öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır. Antifosfolipid sendromu, OHSS, hiperkoagulabiliteye neden olan hastalığı olan olgulara, gonodotropin bağlanmasıyla antikoagulan tedaviye bağlanıp, yumurta toplama öncesi 24 saat önce bırakılıp, yumurta toplama sonrası ertesi gün tekrar bağlanabilir. Yapılan çalışmalarda; ampirik DMAH, aspirin ve ya kortikosteroid kullanımının, trombofili taraması negatif olan RGF hastalarında etkisiz olduğu gösterilmiştir(20-21).

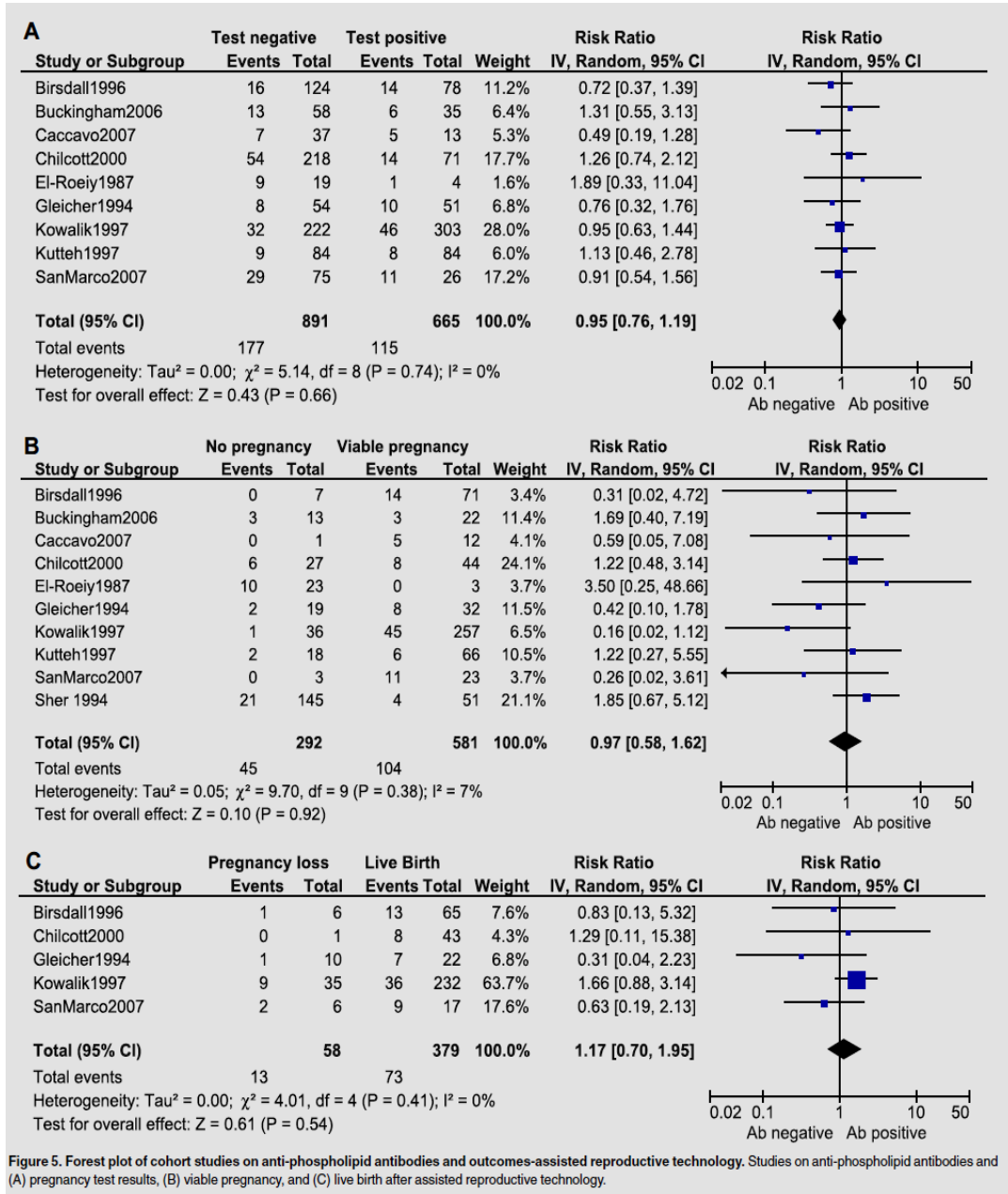


Figure 5. Forest plot of cohort studies on anti-phospholipid antibodies and outcomes-assisted reproductive technology. Studies on anti-phospholipid antibodies and (A) pregnancy test results, (B) viable pregnancy, and (C) live birth after assisted reproductive technology.

**Şekil-4:** Antifosfolipid sendromu ve tekrarlayan  $\dot{G}\dot{W}$  bağırsızlığı; meta-analiz 2011 (11).



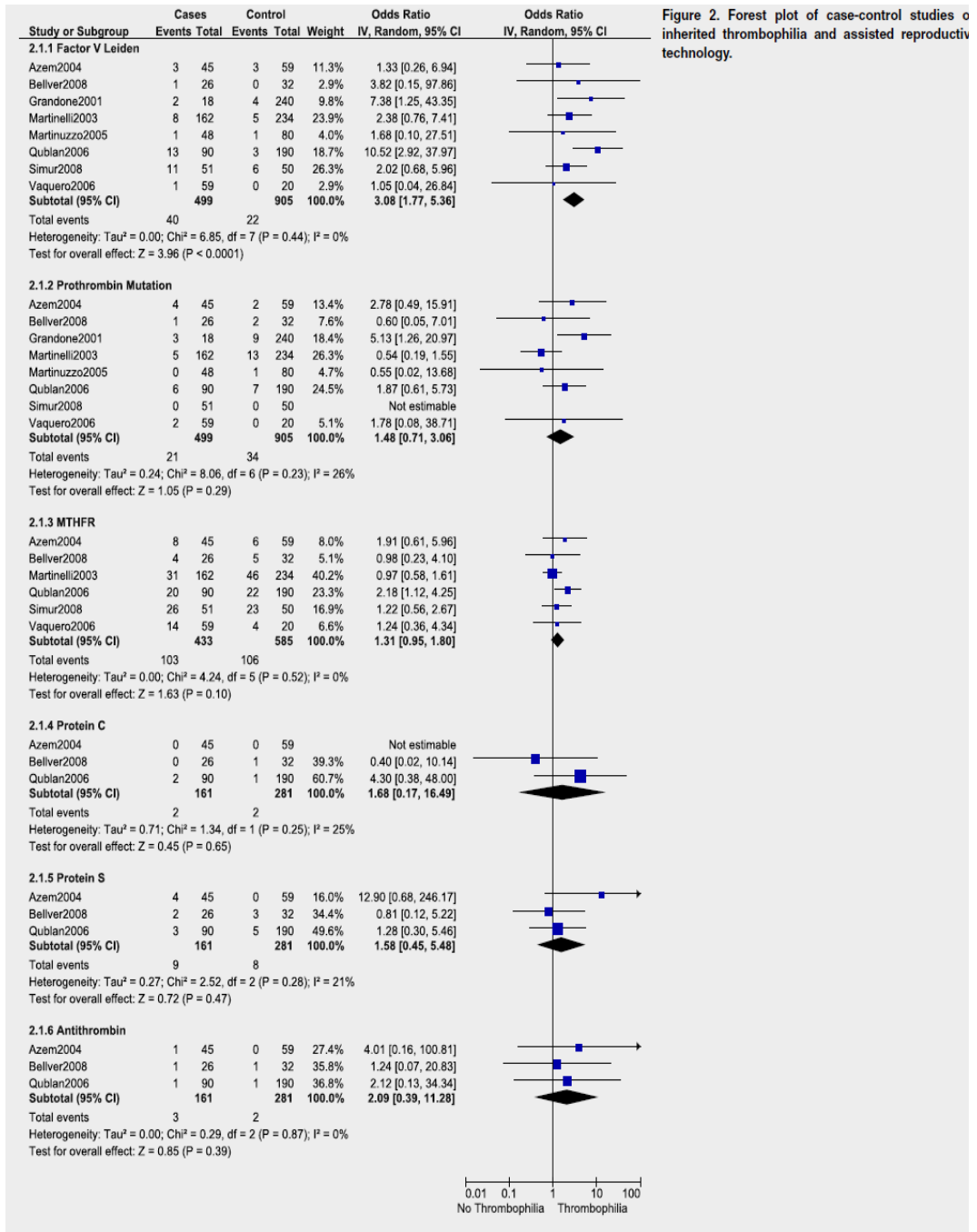


Figure 2. Forest plot of case-control studies on inherited thrombophilia and assisted reproductive technology.

Şekil -5: Hereditör trombofili ve tekrarlayan VWF bağırsızlıkları; meta-analiz 2011 (11).

### 3- Pıhtılaşma Testleri

**a-Trombosit Sayısı:** Kalitatif bir değerlendirmedir. Periferik kan yaymasında mikroskop altında trombosit sayısı belirlenir. Trombosit sayısı normalde  $>100000/\text{mm}^3$ 'tür. Kemik iliği preparatları da trombosit yapım ve yıkım anomalilerinin ayırıcı tanısında yardımcı olur (22).

**b-Kanama Zamanı:** Kanamanın durduğu süre saptanır. Normal değeri 2-6 dakika arasında değişir.

**c-Trombosit Agregasyonu:** Spektrofotometrik bir değerlendirmedir. Plazma örneklerinde tek başına ve çeşitli ağırlaştırıcı faktörlerle (epinefrin, ADP, kollajen) trombositlere ait primer ve sekonder agregasyon dalgaları değerlendirilir. Trombosit fonksiyonları ile ilgili olarak ayrıca ADP nükleotidleri, serotonin salınımı, PF<sub>3</sub> ve prostaglandin kaskadının değerlendirilmesine ait ayrıntılı testler de mevcuttur (22).

**d-Protrombin Zamanı (PT):** Ekstrinsek yolun denetleyicisidir. Bu amaçla plazma örneğine doku faktörü (tromboplastin) ve CaCl<sub>2</sub> eklenir ve kontrol çalışması ile hasta örneği kıyaslanır. PT ile FI, II, V, VII, X değerlendirilir. Özellikle karaciğer hastalıkları ve DIC da PT uzar. Normal değeri 10-14 saniyedir (21). Birçok laboratuarda standardizasyonu sağlamak için INR (interantional normalized ratio) kullanılmaktadır. Ölçülen PT'nin kullanılan tromboplastinin gücüne bağlı olarak olması gereken PT değerine olan oranıdır.

**e-Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PTT):** İnterinsek yolun denetleyicisidir. Kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörleri taramak için kullanılan bir testtir. Plazma örneğine FXII'yi aktive eden bir kontakt faktör, fosfolipid ve CaCl<sub>2</sub> eklenir. Burada da kontrol örnek kullanılır. Heparin ve benzeri antikoagülanların kullanımının değerlendirilmesinde kullanılır. PTT'nin normal değeri 27-32 saniyedir (22).

**f-Activated Clotting Time (ACT):** Kardiyopulmoner by pass (KPB)'a yönelik olarak heparinizasyon ve antikoagülasyonun takibinde 1970'li yıllarından bu yana Activated Clotting Time (ACT) ölçümü kullanılmaktadır. Trombosit ve FVII eksikliği dışındaki pıhtılaşma defektlerini ortaya çıkarmak

için geliştirmiştir. Çeşitli çalışmalarda birbirine yakın değişk sonuçlar çıkmakla birlikte 80-120 saniye arası ACT değerleri normal kabul edilmektedir (22).

**g-Trombin Zamanı (TT):** Pıhtılaşma kaskadındaki anahtar reaksiyonun testidir. Fibrinojenin fibrine çevrilme zamanını denetler. Parsiyel tromboplastin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testlerinin heparine duyarlılığı daha fazla olmasına rağmen, ölçümler için plazma kullanılması ve daha fazla teknik ekipman gerektirmesi nedeniyle tercih edilmez.

Bugün koagülasyon faktörlerinin (FI, II, V, VIIX, X, VIII, IX, XI, XII) ve plazmin düzeyinin immunassay yöntemlerle tayini de laboratuvar şatlarında mümkün olmaktadır.

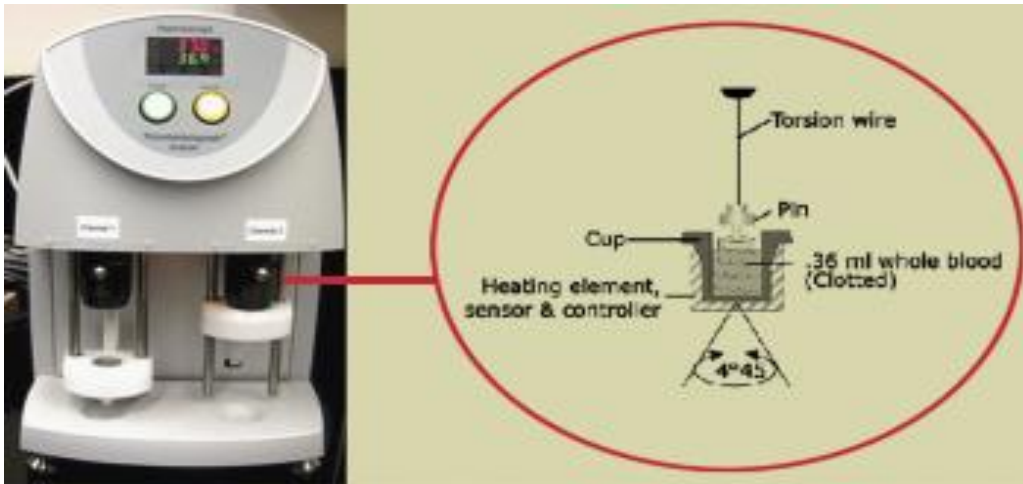
Fibrinolitik sistemin in vivo aktivitesi rutin olarak fibrin yıkım ürünleri ile değerlendirilebilir. Ama sıklıkla fibrinojen yıkım ürünlerini de içerdii için güvenilir değildir.

**h-Tromboelastografi (TEG):** Tromboelastografi, hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur ve ilk kez 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır (23). 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'in 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 baştakaraciğer nakli ve kalp cerrahisi olmak üzere birçok klinik dalda kullanılmaktadır (24). Son yıllarda preeklampsi yada takip eden hemorajilerde koagülopatinin monitörize edilmesi ve rejyonel blokaj için uygunluğun belirlenmesinde az sayıda obsterik ünitelerce kullanılmaktadır (25).

## I. 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 küvet ve iğne bölümlerinden oluşur. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşur ve küvetteki rotasyon hareketleri iğne (pin) üzerine aktarılır. İğne kan içerisinde asılı olarak durur ve hareketleri elektromanyetik bir transducer vasıtasıyla elektriksel sinyallere dönüştürür (23) (Şekil-6).

Tromboelastogram ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolizise kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir. Hartert (23), koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılincaya 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.



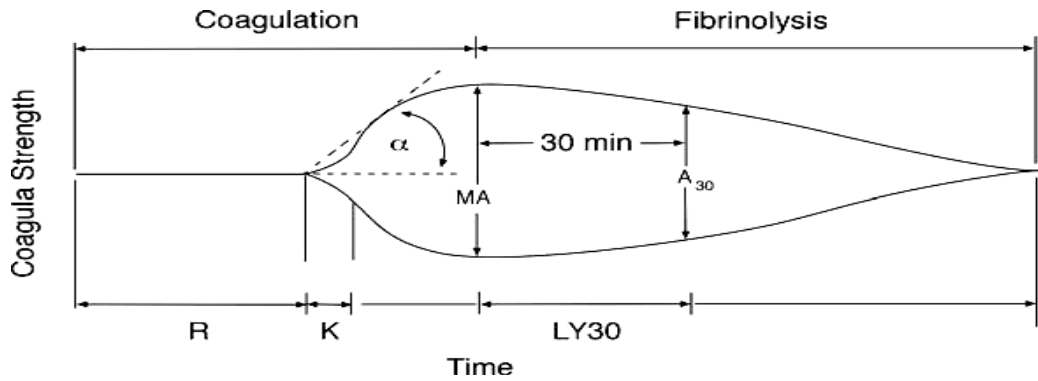
**Şekil-6:** TEG cihazı ve çalışma prensibi (34).

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 (23) (Şekil-8).

Tromboelastogram değerlendirmesinin Şematik hali kadeh Şeklinde bir grafikdir ve 3 bölgeden oluşur (Şekil-7): Birinci bölge (prekoagülasyon): Bu bölge koagülasyonun görünmeyen kısmını yansıtır. Yani ortamda pıhtı yoktur ve fibrin oluşumu için geçen süre anlamına gelmektedir. İkinci bölge (koagülasyon): Koagülasyonun görünen kısmını yansıtır ve iki eğri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu yer pıhtı oluşumunun tamamlandığının göstergesidir. Üçüncü bölge (fibrinolizis): Oluşan pıhtının lizisi yani parçalanması ile ilgilidir (23).

Süreç koagülasyonun bağılgıç 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 hiperkoagülabilite hem de hipokoagülabilite anormallikleri saptanabilir. Böylece koagülasyon kaskadının tümü değerlendirilmiştir (24).



**Şekil-7:** TEG parametrelerinin grafiksel görünümü (23).

## II. TEG Parametreleri

**1. R veya r:** Bağılgıçtan erken pıhtı oluşumuna kadar geçen süredir. Reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme bağlanıldığı andan iki

eğri arasındaki mesafenin 2 mm'ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir. Faktör eksikliği ve antikoagulanlarla r değeri uzar.

**2. K veya k:** Sağlam 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. Fibrinojen yükseldikçe k kısalır. Trombosit fonksiyonları ile de ters orantılıdır. 'k' ve 'r'nin birimi dakikadır.

**3. Alfa Açısı:** Yatay eksenden ayrılan eğriden çizilen tanjant çizgisi ile yatay eksen arasında oluşan açıdır ve pıhtının maksimum güce ulaşma hızını gösterir. Fibrinojen düzeyi yüksek ise  $\alpha$  açısı daha geniştir, trombosit fonksiyonları güçlü ise buyutu daha küçük olur.

**4. Maksimum Amplitude veya Genlik (MA):** Pıhtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Pıhtı maksimum genişliğe ulaştığı zamandaki milimetre cinsinden değerdir. 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 ya da yorum yapılabilir. PMA ekranda amplitude 5 mm eriştiğinde bağlar ve pıhtı oluşumu yavaşladığında sona erer. Gözde ekranda gözükür:

0 : MA muhtemelen normalin alt sınırına erişecektir.

1 : MA muhtemelen normalin alt sınırına erişmeyecektir.

**6. MA Zamanı (TMA):** Numunenin çalışmaya başlamasından 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 İndeks (TPI):**  $TPI = (100 \times MA / 100 - MA) / K$  formülü ile elde edilir. TPI değerleri 6-15 arasındadır. Hipokoagulobilitite için sınır  $TPI < 6$  ve hiperkoagulobilitite 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 hipokoagulobilitite ve +3,0 üstü bir değer ise hiperkoagulobilitite olarak değerlendirilecektir. Kansersiz ve DVT'li hastalarda bu değer 5,0 üzerindedir.

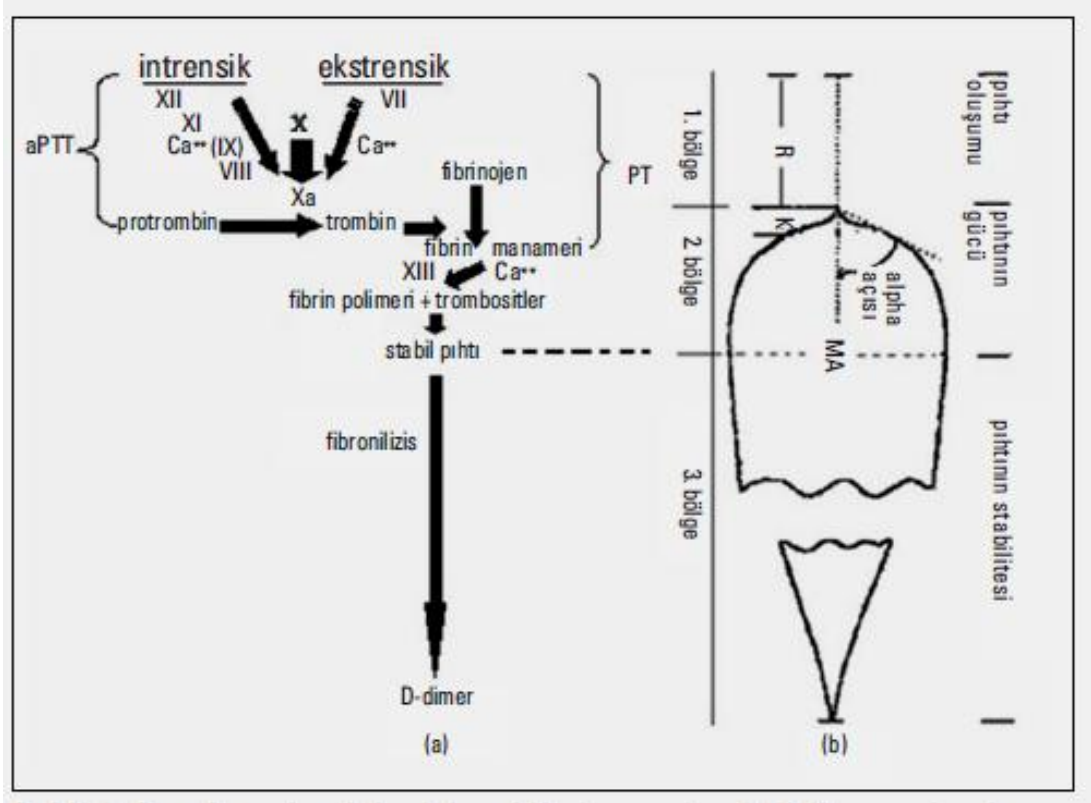
**12. Pıhtı Lizis Parametreleri:** Maksimum genlik (MA) noktasına ulaşıldıktan sonraki 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı genliğindeki azalma LY30 ve LY60 olarak gösterilir. Amplitüd azalması ise A30 ve A60 olarak ve pıhtı çözülme zamanı CLT olarak belirlenir. MA'dan sonra 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı 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:

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

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

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

**14. Pıhtı Lizis Zamanı (CLT):** MA'dan 2 mm amplitüde kadar geçen zaman dilimidir.



**Şekil-7:** TEG ile koagülasyon kaskadının ilişkisi (24).

**Tablo-2:** TEG parametrelerinin koagülasyon sistemi ile ilişkilendirilmesi.

Pıhtı oluşumu	Pıhtılaşma faktörleri	<b>r, k</b>
Pıhtının kinetiği	Pıhtılaşma faktörleri, trombositler	<b>r, k, MA</b>
Pıhtının kuvveti ve stabilitesi	Trombositler, fibrinojen	<b>MA</b>
Pıhtı rezolüsyonu	Fibrinolizis	<b>LY30/60, A30/60, EPL, CLT</b>

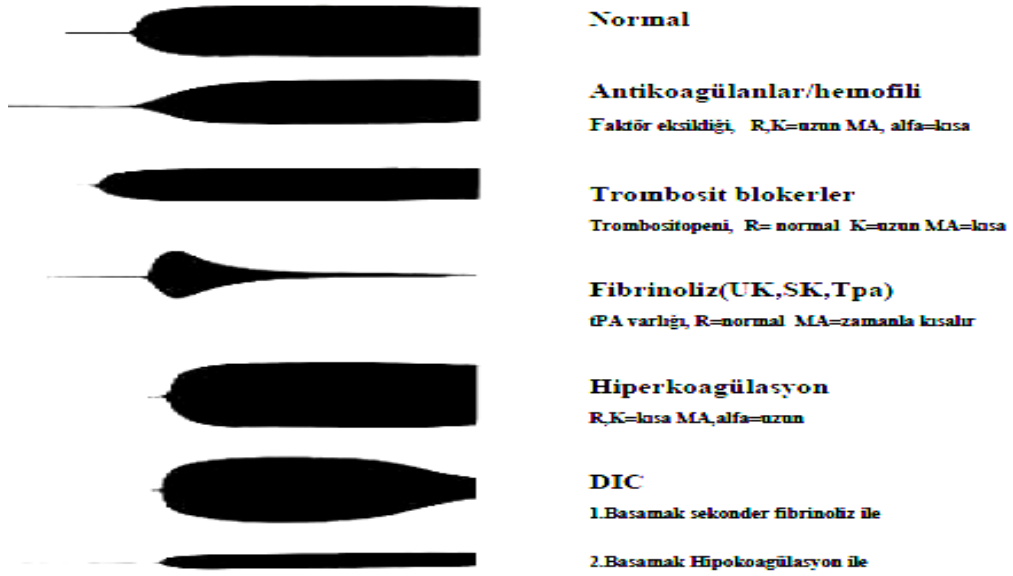
**r:** reaksiyon zamanı **k:** pıhtı oluşum zamanı **MA:** maksimum amplitude **EPL:** tahmin edilen lizis yüzdesi **CLT:** pıhtı lizis zamanı **LY30/60:** pıhtı çözünme yüzdesi **A30/60:** amplitüd azalması.



### III.TEG'de Kullanılan Kan Örnekleri

Pratik kullanımda TEG ölçümleri konvensiyonel TEG ve modifiye TEG analizleri ile yapılmaktadır. Konvensiyonel 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 gözükmekte 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: Dolağımdaki 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 (26).

Pıhtının fiziksel özelliği; kinetiği, sağlamlığı ve çözünme hızıdır. Pıhtının iğveselliğini 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 fibrinolizisi ölçer. Bu veriler koagulasyon kaskadındaki herhangi bir patolojiyi bize gösterebilir (g ekil-9).



**Şekil-9:** Tanısal grafikler: TEG (34).

Yapılan birçok çalışmada TEG'in geleneksel testlere göre birçok üstün yanlarının olduğu gösterilmiştir (Tablo-3). TEG sonuçları genellikle 20 dakika içerisinde alınabilmektedir. Kalp cerrahisinde önemli olan trombosit sayısı 10-15 dk içinde yine trombosit fonksiyonları da 20-30 dk içerisinde sonuçlanabilmektedir. Oysaki PT ve PTT değerleri en iyi şartlarda 45-60 dk lık süre içerisinde sonuçlanabilmektedir. Bu zaman farkı erken tanı ve tedavi için kalp cerrahisinde önemlidir (27). Geleneksel testlerin her biri (PT, PTT, trombosit sayısı ve fonksiyonları gibi) pıhtılaşma sistemi hakkında sınırlı bilgi verebilmektedir. Oysa pıhtılaşma sistemi dinamik bir süreçtir. TEG bu konuda geleneksel testlerden üstünlük kazanır. Çünkü TEG; trombosit, fibrin, pıhtılaşma faktörleri, trombin gibi parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini birleştirebilir ve oluşan pıhtının kalitesi hakkında bilgi verebilir (28). Ayrıca TEG'in postoperatif kanamanın ve postoperatif koagülopatinin sebebinin ortaya çıkartılmasında (29), ACT ya da geleneksel kanama parametrelerinden üstün olduğu gösterilmiştir (Tablo-3) (30-31). TEG 1980'lerden itibaren karaciğer transplantasyonunda başarıyla kullanılmaktadır ve bu hastalarda belirgin olarak transfüzyon miktarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca genel cerrahide, kalp cerrahisinde,

kardiyolojide, obstetrikte, ürolojide, pediatrik hastalarda faydalı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (32-33).

**Tablo-3:** Geleneksel testler ve TEG arasındaki farklar.

<b>GELENEKSEL TESTLER</b>	<b>TROMBOELASTOGRAM</b>
Değerlendirdiği basamağı izole olarak değerlendirir	Koagulasyon yada fibrinolizis global olarak değerlendirir
Statik bir testtir	Dinamik bir testtir
Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek zordur	Trombosit fonksiyonlarını değerlendirme fırsatı verir
Koagulasyondaki yeni fikirlerle uyumamaktadır.	Yeni koagulasyon konseptiyle uyumaktadır
Tamamlanması zaman alır. Erken müdahale için tahmin yürütmek gerekir.	Hızlı sonuç verir, erken müdahale olanağı sağlar.

Bu çalışmanın amacı tekrarlayan VF bağırsızlığı tanısına sahip hastalarda; konvansiyonel koagulasyon testleri dışında, pıhtılaşma kaskadını Tromboelastogram ile değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Eylül 2011 ile Eylül 2012 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği ile Anabilim Dalına bağlı Tüp bebek merkezine başvuran hastalarda ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 2012-2/17 sayılı yerel etik kurulu kararı ile onay alınarak yapıldı. Tekrarlayan GV başarısızlığı olan 40 hasta ve kontrol grubu olarak da 50 kadın çalışmaya dahil edildi.

### Çalışma grubuna:

- Tekrarlayan GV başarısızlığı olan (en az 2 GV siklusu öyküsü olan ve bu sikluslarda en az 4 embriyo transferi uygulanan)
- Konvansiyonel pıhtılaşma testleri (aPTT, PT, INR ve trombosit sayısı) normal olan
  - ≤ 38 yaş,
  - EĞİ ve kendisinin karyotipi normal olan, olgular dahil edildi.
  - Gtrauterin patoloji saptanan (myoma uteri, intakaviter lezyonu, Asherman Sendromu.. gibi) ve hidrosalpenks saptanan hastalar,
  - Canlı doğum öyküsü olan, gestasyona göre ≥ 20'inci haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalar,
  - Gfertilite sebebi non-obstruktif azospermi, düşük over rezervi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki 40 hastanın tekrarlayan GV başarısızlığı etiyolojisine yönelik;

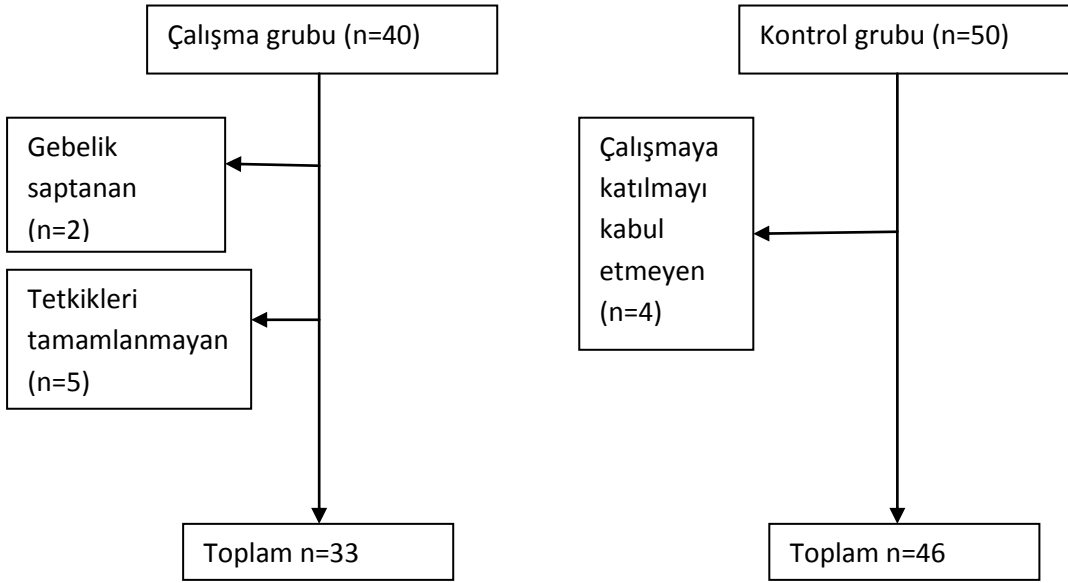
- Antitrombin III, Protein S ve Protein C düzeyi,
- MTHFR, Protrombin ve Faktör V Leiden mutasyonu
- Lupus antikoagulanı, Antifosfolipit antikoru
- Kromozom analizi yapıldı.

Kontrol grubu ise gebelik öncesi ve sonrasında sağlık problemi olmayan, en az bir spontan gebeliği olan ve canlı doğum yapmış kadınlardan oluştu.

Çalışmaya katılmak istemeyen ya da katılıp sonradan vazgeçenler ile koagülasyon sistemi ve trombosit fonksiyonlarını bozan ek sistemik hastalığı

olan veya buna yönelik ilaç kullanan hastalar, çalışma sırasında gebe olduğu saptananlar, çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen ve tekrarlayan GV bağırsızlığı olan olan 40 hastanın 2'inde tetkik aşaması devam ederken gebelik tespit edildiği için ve 5'i tetkikleri tamamlanmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubundaki 50 hastanın 4'ü tetkik aşamasında çalışmadan son anda vazgeçtikleri için verileri çalışma dışı bırakıldı (Şekil-10).



**Şekil-10:** Çalışma akış Şeması.

Tüm olgulardan ayrıntılı anamnez (önceki gebelik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç allerjisi, soygeçmiş ve çalışma grubunda ek olarak yardımcı üreme teknikleri anamnezi) 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™) cihazına yerleştirilen küpe koyularak analiz edildi. Analizler 37°C'de kalibrasyondan sonra TEG el kitapçığına uygun olarak yapıldı (34).

## İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada sürekli değişkerler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte, kategorik değişkerler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkerlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi veya bağımsız çift örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkerlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. CLT, r, EPL, değişkerleri için gruplara göre eğik 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 IBM Statics 20 programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya tekrarlayan GV başarısızlığı olan 33 hasta ve kontrol grubu olarak 46 fertil kadın dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri ve doğuma ait bilgiler Tablo-4'te verilmiştir. Gkigrup arasında ortalama yaşkarşılaştırıldığında tekrarlayan GV başarısızlığı grubu ve çalışma grubu arasında yaş ortalamalarına göre fark yoktu ( $p=0,188$ ).

**Tablo-4:** Grupların demografik özellikleri.

Grup	Çalışma grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=46)	P- değeri
Yaş (Ort.±SD)	33,27 ± 3,19	31,95 ± 4,99	0,188
Gravida (min-max)	0 (0-5)	2 (1-5)	<0,001
Abortus (min-max)	0 (0-5)	0 (0-3)	0,645

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Gkigrup karşılaştırıldığında; gravida sayısı beklendiği üzere çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Abortus sayısı açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p=0,645$ ).

Çalışma grubunda toplam 25 gebelik, öyküsü mevcuttu. Bunlardan 8'i spontan diğerleri IVF gebeliğiydi. Çalışma grubu gebelik sonuçlarına baktığımızda % 44'ü abortusla sonuçlanmıştı (Tablo-5).

**Tablo-5:** Çalışma grubu, gebelik sonuçları.

Gebelik sonucu	Hasta sayısı (n)	%
Abortus	11	44
Ektopik	4	16
Kimyasal gebelik	10	40
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

Çalışma grubuna, tekrarlayan GV başarısızlıkları açısından baktığımızda, çalışma grubunun % 45,5'inde sadece 2 GV siklusu öyküsü mevcut iken (Tablo-6), bu siklulardan % 80,2'inde Uludağ Üniversitesi dışında, başka bir merkezde gerçekleştirildiği Siklus başına medyan 2 embriyo transferi (min-maks;1-3) gerçekleştirilmiştir. Grubun medyan infertilite süresi 9 yıldır ve en sık GV endikasyonu ise Açıklanamayan infertilite oluşturmaktaydı (%54,5) (Tablo-7).

**Tablo-6:** Çalışma grubu; GV siklus sayısı

İVF Sayısı	Hasta sayısı (n)	%
2 siklus	15	45,5
3 siklus	11	33,3
4 siklus	5	15,2
5 siklus	0	0
6 siklus	2	6,1
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

İVF: İ vitro fertilizasyon.



**Tablo-7:** Çalışmagrubu; İVf endikasyonları.

İVf Endikasyonları	Hasta Sayısı (n)	%
Açıklanamayan	18	54,5
Male faktör	11	33,3
Anovulasyon	2	6,1
Tubal faktör	2	6,1
Toplam	33	100

İVf: İ vitro fertilizasyon.

Çalışma grubunun özelliklerine baktığımızda, % 54,5' ine daha önce intrauterin inseminasyon hiç uygulanmamış olup, % 21,2'sine 2 kez inseminasyon uygulanmıştı

Çalışma grubunda, %75,8' inde ek sistemik hastalık bulunmazken (25/33), %23,2 sinde ek sistemik hastalık öyküsü mevcuttu ve bunlardan %87,5'ini Tiroidal hastalıklar oluşturmaktaydı. Grubun TSH median: 1,2 (min-maks; 0,08-2,4). Hastaların % 57,6'sinde abdominal cerrahi, % 54,5'inde histeroskopi öyküsü mevcuttu. Histeroskopide, hastaların %33,3'ünde patoloji saptanmazken, saptanan patolojiler arasında en sık polip saptanmıştı (8/18) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Çalışma grubu, histeroskopi sonuçları.

Histeroskopi Sonuçları	Hasta Sayısı (n)	%
Normal bulgular	6	33,3
Polip	8	44,4
Subseptus	2	11,1
Adezyonlar	1	5,6
Diğer	1	5,6
Toplam	18	100

TEG parametrelerinin gruplara göre dağılımı Tablo-8'te verilmiştir. Buna göre iki grup karşılaştırıldığında r, k, Alfa açısı, MA, G, A, Cl, A30, A60, CL60, LY60, TPI, TMA ve LTE değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

TEG parametrelerinden EPL (Estimated percent lysis) , LY30, CL 30 (Clot lysis index), CLT (pıhtı lizis zamanı), açısından her iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubu EPL: 0,10 (0-3.70), kontrol grubu EPL: 0,70 (0 – 8,50) kıyasla daha düşük ( $p=0,003$ ); çalışma grubu LY30: 0,10 (0 - 3.70), kontrol grubuna LY 30: 0,70 (0 – 8,50) kıyasla daha düşük ( $p=0,002$ ); çalışma grubu CL 30: 99,20 (93,20 -100) kontrol grubuna göre CL 30: 96,80 (85,60 -100) daha yüksek ( $p=0,001$ ); çalışma grubu CLT: 60,80 (7,50 - 88,70) kontrol grubu CLT: 48,60 (10-87,70) göre daha yüksek değerlere sahipti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-9).

**Tablo-9:** TEG parametrelerinin gruplara göre dağılımı.

GRUP	İVF	KONTROL	P- değeri
R (dak) medyan (min – max)	6,70 (1,30 -19,20)	7,60 (1,30-16,80)	0,068
K (dak) medyan (min – max)	2,30 (1,20 -7,5)	2,69 (1,20 -7,50)	0,160
Alfa açısı medyan (min – max)	58,60 (7,65-16,80)	57,95 (33,30-69,30)	0,384
MA (mm) medyan (min – max)	66,88 (47,70 -76,80)	66,39 ± 0,84	0,438
G (dyn/cm <sup>2</sup> ) (Ort. ± SD)	10,58 ± 2,71	10,41 ± 2,85	0,790
EPL (%) medyan (min – max)	0,10 (0 -3,70)	0,70 (0 – 8,50)	<b>0,003</b>
A (mm) medyan (min – max)	64 (5,60 -74,10)	62,15 (46,30 -76,10)	0,092
CI medyan (min – max)	-0,40 (-14,00 – 3,60)	-1,20 (-10,70 – 3,00)	0,206
LY30 (%) medyan (min – max)	0,10 (0 -3,70)	0,70 (0 -8,50)	<b>0,002</b>
A30 (%) medyan (min – max)	67,40 (47,30 -76,80)	63,90 (47-77,80)	0,083
CL30 (%) medyan (min – max)	99,20 (93,20 -100)	96,80 (85,60 -100)	<b>0,001</b>
A60 (%) (Ort. ± SD)	63,06 ± 5,47	60,69 ± 6,62	0,101
CL60 (%) (Ort. ± SD)	93,57 ± 3,79	91,97 ± 6,25	0,174
LY60 (%) medyan (min – max)	2,10 (0 - 7,50)	2,50 (0 – 14,20)	0,393
CLT (dak) medyan (min – max)	60,80 (7,50 -88,70)	48,60 (10-87,70)	<b>0,001</b>
TPI medyan (min – max)	47,20 (7,40 -141,80)	40,80 (10,60 -112)	0,373
TMA(dak) medyan (min – max)	30,30 (20,30 -59,70)	30,20 (20,10 -44,30)	0,753
E (dyn/cm <sup>2</sup> ) (Ort. ± SD)	211,85 ± 54,52	207,16 ± 57,75	0,720
LTE (dak) medyan (min – max)	174,82 (120,00-180,00)	180 (50,30-180)	0,165

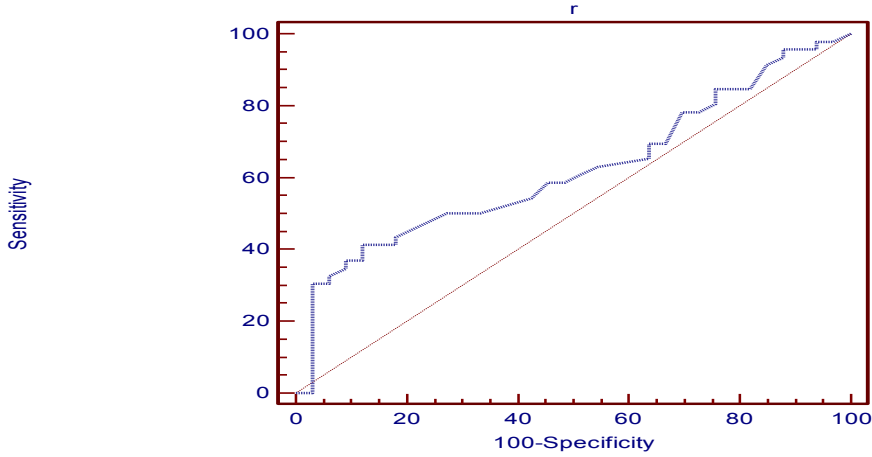
Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Çalışma grubunda, gebelik öyküsü olan (n=13) ve olmayan hastalar (n=20) TEG parametreleri açısından karşılaştırıldığında MA için p=0.078 ve G için p=0,069 (sınırdaki anlamlılık) dışında p >0.05 olarak saptandı.

Çalışma grubunda Protein S eksikliği (n=1), Protein C eksikliği (n=3), AT 3 eksikliği (n=1), Lupus Antikoagulan pozitifliği (n=1), MTHFR

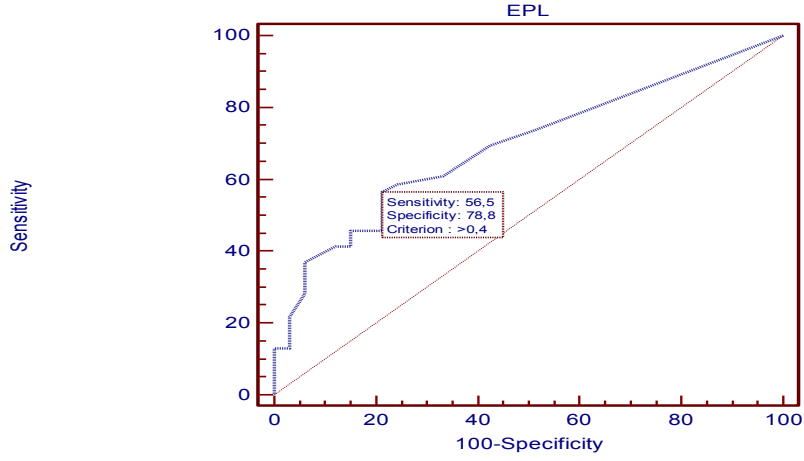
heterozigot mutasyonu (n= 12), FV Leiden heterozigot mutasyonu (n=1); Anti Kardiyolipin Ig G/M pozitifliği (n =5) olan hastalarla, bu değerleri negatif olduğu hastalar (n=17); TEG parametreleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

TEG'in tekrarlayan GV başarısızlığını belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı. 'r' parametresi için, tekrarlayan GV başarısızlığını belirlemede kullanılabilecek sınır değerlerin %41,30 sensitivite ve %87,88 spesifite (%95 CI; 27,0-56,8; 71,8-96,5) ile 8,9 'ten küçük değerler olarak saptandı ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,621 olarak bulundu. AUC için sınırdan anlamlılık elde edildi ( $p=0,055$ ) (ğekil-11).



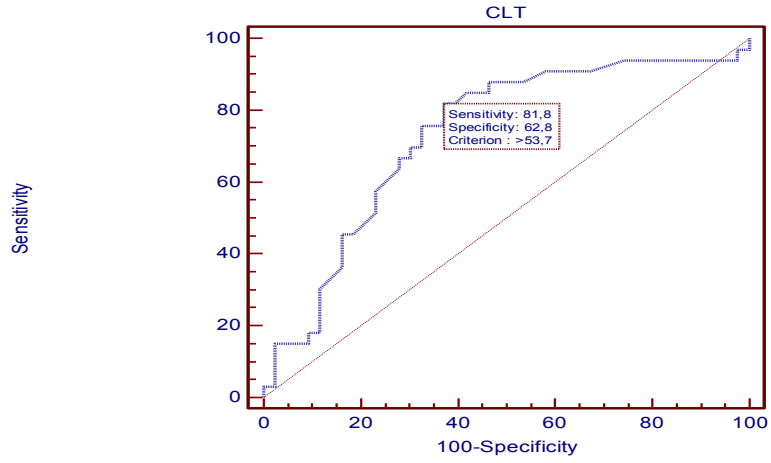
**Şekil-11:** Tekrarlayan GV başarısızlığını belirlemede 'r' değeri.

EPL için eşik değeri 0,4 alındığında sensitivite %56,52 ve spesifite %78,79 (%95 CI 41,1 -71,1; 61,1-91), AUC 0,693 saptandı ( $p=0,0010$ ). (ğekil-12).



**Şekil-12:** Tekrarlayan ÖF bağırsızlığını belirlemede 'EPL' değeri.

CLT için eşik değeri 53,7 alındığında; sensitivite %81,82 ve spesifite %62,79 (%95 CI 64,5 -93,0; 46,7-77,0), AUC 0,730 saptandı (p=0,0001) (Şekil-13).



**Şekil-13:** Tekrarlayan ÖF bağırsızlığını belirlemede 'CLT' değeri.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Laboratuvar koagulasyon testleri, izole olarak hemostaz sürecinin spesifik noktalarını ölçer ve bütün sürecin ölçülmesi birçok testin yapılmasını gerektirir. Bu da zaman ve emek kaybına neden olmakla birlikte maliyeti artırmaktadır. TEG ise hasta başında yapılabilen ve maliyeti 15 kat azaltan tam kan hemostaz testidir. Bu test pıhtı oluşum ve lizisini etkileyen tüm plazma hücre komponentlerine hassastır. Bu testin konvansiyonel testlere üstünlüğü de dinamik bir test olup trombosit fonksiyonlarını da içeren birçok koagulasyon komponentlerin kümülatif etkisi hakkında bilgi vermesidir (35).

TEG'deki her parametre pıhtının değişik özelliklerini ifade eder. EPL, CLT, A30, A60, LY30, LY60 fibrinolizisi gösteren parametrelerdir. Çalışmada fibrinolysis değerlerinden CLT, CL30 TGBolgularında kontrol grubuna göre uzun ve EPL, LY30 yüzdesi daha düşük olarak saptandı. Çalışma grubunda değerler, hipofibrinoliz yönündeydi ( $p < 0,005$ ).

Hipofibrinolizis, fibrinolitik sisteminin tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkilendirilmesi 1990'ların başına dayanmaktadır (37). Fibrinolitik sistem, erken trofoblastik invazyonun regülasyonunda görev alır. Kısaca, plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin, fibrini çözünebilen ürünlere dönüştürür. Plazmin, matriks metalloproteinazların aktive ederek yada doğrudan desuduanın ekstraselüler matriks komponentlerini degrade ederek trofoblastik invazyonu başlatır (36). Böylelikle, fibrinolitik sistemdeki anormalikler, azalmış trofoblastik invazyona ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığına neden olurlar (38). Bu alanda yapılan, fibrinolizis irdelleyen çalışmalardan; Martinez ve ark.'nın (39) çalışmasında CLT (Cloth Lysis Time) ölçümü için Multiskan Ascent kullanılmış olup, TEG'den farklı olarak trombin, tPA, HEPES, serum albumin eklenerek buffer sistemleri oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda; RGF hastalarında plazma fibrinolitik potansiyelinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Yine Martinez ve ark. (40) 2010 yılında yaptığı bir diğer çalışmada açıklanamayan,

erken reprodüktif bağırsızlıkların bir sebebinin de hipofibrinolizisin olabileceğini savunmuşlardır.

Çalışmada grubunda TEG sonuçları normal sınırlar içinde olmuş olmasına rağmen çalışma grubuna göre hipofibrinolizis yönünde olması çalışma grubunda yüksek östrojen maruziyet öyküsünün de fibrinolizis kaskadına etki etmiş olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda ovulasyon indüksiyonu sırasında, TEG parametreleri bakılmış olup, çalışmalarda CLT değerinin normal sınırlar içinde olmasına rağmen kontrollere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (41-42). Fakat Miriam ve ark. (43) tarafından 2002'de yapılan çalışma, daha fazla hasta sayısı içermekteydi ve ovulasyon indüksiyonu sırasında fibrinolizis değerlerini normal olarak gösterilmişti Bizim çalışmamızda dahil edilen olguların, 2 ay içerisinde ovulasyon indüksiyonu öyküsü bulunmamaktaydı.

Çalışma grubunda Protein S eksikliği (n=1), Protein C eksikliği (n=3), AT 3 eksikliği (n=1), Lupus Antikoagulan pozitifliği (n=1), MTHFR heterozigot mutasyonu (n= 12), FV Leiden heterozigot mutasyonu (n=1); Anti Kardiyolipin Ig G/M pozitifliği (n =5) olan hastalarla, bu değerlerin negatif olduğu hastalar (n=17); TEG parametreleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p>0,05). Bu bulgular literatürde ulaşılan, trombofili taramasının TGB'da önerilmemesi gerektiği fikriyle uyumluydu (15).

Yapılan çalışmalarda, TGB öyküsü olup ve daha önce gebelik öyküsü olan hastaların, IVF siklusunda negatif gebelik testi olanlara göre gebelik şansının yüksek olduğu gösterilmiştir(44). Çalışmalarda gebelik öyküsü olan, TGB tanılı hastaların ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi gerektiği savunulmaktadır (3). Çalışmamızda, gebelik öyküsü olan ve gebelik öyküsü olmayan hastaların TEG parametreleri değerlendirildiğinde MA için p=0.078 ve G için p=0,069 (sınırdan anlamlılık) dışında p >0.05 olarak saptandı.

Tekrarlayan GVF bağırsızlığını belirlemede 'CLT' değeri için ROC analizi yaptığımızda, CLT için eşik değeri 53,7 alındığında sensitivite %81,82 ve spesifite %62,79 (%95 CI 64,5 -93,0; 46,7-77,0), AUC 0,730 saptandı (p=0,0001). CLT yüksekliği hipofibrinolizis lehine yorumlansa da, tekrarlayan GVF bağırsızlığını ön görmede, ROC analizi, sensitivite ve spesifitesi

araştrmamızın neticesinde tatmin edici düzeyde değildir ve TEG analizinin diğer konvansiyonel testlere üstünlüğünü gösterilmesi için daha geniş olgu sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekliliğini göstermektedir.

Çalışma, TEG'de saptadığımız fibrinolizis değerlerinin hipofibrinolizis yönünde olması, TĐ etiyolojisinde fibrinolizisteki bozuklukların da etkili olduğunu gösteren son dönemde yayınlanan çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermektedir. Fakat bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda tekrarlayan implantasyon bağarısızlığında, koagulasyon kaskadı tromboelastogram ile değerlendirilmiş olup, tromboelastogramın bu alanda kullanıldığı ilk çalışmadır.



## KAYNAKLAR

1. Martin-Johnston MK, Uhler ML, Grotjan HE, et al. Lower chance of pregnancy with repeated cycles with in vitro fertilization. *J Reprod Medicine* 2009;54:67-72.
2. Kim D. L, Nabil A, Joelle S, Ashok A. Evidence-based management of infertile couples with repeated implantation failure following IVF. *Current Women's Health Reviews* 2010;6:00-8.
3. El-Toukhy T, Taranissi M. Towards better quality research in recurrent implantation failure: standardizing its definition is the first step. *Reprod Biomed Online* 2006;12:383-5.
4. Brigden ML. The hypercoagulable state who how and when to test and treatment. *Postgraduate Medicine* 1997;101:5249-68
5. Zorio E, Gilabert-Estelle's J, Espan'ã F, Ramo'n LA, Cosi'n R, Estelle's A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem* 2008;15:923-9
6. Greer JP, FoersterJ, Lukens JN, Rods GM, Paraski F (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edition. In: Lippincot Williams; 2004:677-715.
7. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007;109:1146-55.
8. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Stabellini G. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? *Am J Med Genet* 2001;98: 357-60.
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
10. Ivanov P, Tsvyatkovska T, Konova E, Komsa-Penkova R. Inherited thrombophilia and IVF failure: the impact of coagulation disorders on implantation process. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:189-98.
11. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011; 8;118-23.
12. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.
13. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006;4:203-7.
14. el-Roeiy A, Gleicher N, Friberg J, Confino E, Dudkiewicz A. Correlation between peripheral blood and follicular fluid autoantibodies and impact on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 1987;70:163-70.

15. Choudhury SR, Knapp LA. Human reproductive failure I: immunological factors. *Hum Reprod Update* 2001;7:113-34.
16. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril* 2008;90:172-3.
17. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction *J Reprod Immunol* 2011;90:82-90.
18. Qublan H, Amarin Z; Dabbas M, Farraj AE, Beni Merei Z, Al-Akash H, et al. Low-molecular-weight heparin the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertil* 2008;11:246-53.
19. Urman B, Ata B, Yakin K et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles; a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reprod* 2009;24:1640-7.
20. Seshadri S, Sunkara SK. Low molecular weight heparin in recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2011;95:45-9.
21. Berker B, Taçkın S, Kahraman K, Taçkın EA, Atbekoğlu C, Sönmez M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure, a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2011; 95:2499-502.
22. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, et al. Effects of Cardiac Surgery on Hemostasis. *Transfusion Medicine Reviews* 2006;20:230-41.
23. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 577-83.
24. Ak K, Atalan N, Tekeli A. Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8: 154-62.
25. Gorton H, Lyons G. Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int J Obstet Anesth* 1999;8:171-8.
26. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1995; 21:7-13.
27. Wenker OC, Wojciechowski Z, Sheinbaum R. Thrombelastography. *OJAnes* 2000; 3:2-15.
28. Hobson A R, Agarwala RA, Swallow RA: Thrombelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Anesth Analg* 2006;17:509-18.
29. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, et al. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96:51-7.
30. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, et al. Thrombelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987;3:25-30.
31. Martin P, Horkay F, Rajah SM, Walker DR. Monitoring of coagulation status using thrombelastography during paediatric open heart surgery. *Int J Clin Monitoring & Computing* 1991;8:183-7.

32. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, Size G, Hoffman KN, Coats RW, Blattner S. Postoperative hypercoagulopathy and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 304-9.
33. Gillies BSA. Thrombelastography and liver transplantation. *Seminars Thromb Hemost* 1995; 21: 45-9.
34. Haemoscope S. Thromboelastograph® haemostasis analyzer user manual ( version 3 software) 2001;10:1-4.
35. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Jivraj S, Gaddal S, Choy S. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:40-3.
36. Zorio E, Gilabert-Estelle's J, España F, Ramo'n LA, Cosi'n R, Estelle's A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem* 2008;15:923-9.
37. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages: The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost* 1997;77:1096-03.
38. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007;109:1146-55.
39. Martínez-Zamora MA, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Civico S, Carmona F, Balasch J. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod* 2011;26:510-6
40. Martí'nez-Zamora MA, Creus M, Tassies D, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and clot lysis time in women with recurrent miscarriage associated with the antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:37-40.
41. Magnani B, Tsen L, Datta S, Bader A. In vitro fertilization: Do short-term changes in estrogen levels produce increased fibrinolysis? *Clin Pathol* 1999;112:485-91.
42. Aune B, Høie KE, Oian P, Holst N, Osterud B. Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state? *Human Reprod* 1991;6:925-7.
43. Harnett MJ, Bhavani-Shankar K, Datta S, Tsen LC. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography. *Anest Analg* 2002;95:1063-6.
44. El-Toukhy T, Khalaf Y, Al-Darazi K, et al. Cryo-thawed embryos obtained from conception cycles have double the implantation and pregnancy potential of those from unsuccessful cycles. *Human Reprod* 2003;18: 1313-8.

## 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. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ'ye, Prof. Dr. Candan CENGİZ'e, Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, Prof. Dr. Hakan OZAN'a, Prof. Dr. Osman DEVELGÖĞLU'na, Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, uzmanlarım Uzm. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, Uzm. Dr. M.Aral ATALAY'a, tez çalışmamda bana gösterdiği destek ve tezimin her aşamasında verdiği emek, eğitimime olan büyük katkıları nedeniyle Sayın Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya ve Doç. Dr. Barış ATA'ya, çok değerli sorumlu hemşhilerim Hemşhie Pervin Taçyürek ve Gökçen Aladağ'ya, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük bir keyif, mutluluk ve gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına, yaşamımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim sevgili eğitim Engin Korkmazer'e, annem Ayşe Solak'a ve kardeşim Neçat Solak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. NeşeSOLAK KORKMAZER

## ÖZGEÇMİŞ

26 Haziran 1981 tarihinde Bulgaristan'da dünyaya geldim. İlk öğrenimimi Sakarya Mehmet Akif Ersoy İlkokulu'nda gördüm. Orta ve lise öğrenimimi Sakarya Anadolu Lisesi'nde 1999 yılında tamamladım. Tıp eğitimini 1999 - 2005 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. 2007 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık sınavı ile başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum.