

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

**FATMA YAŞAR QIZI QƏHRƏMANLI**

**EKSTRAKORPORAL MAYALANMANIN UĞURSUZLUĞU OLAN  
QADINLARDA TROMBOFİLİYANIN AŞKAR OLUNMASININ  
KLİNİKİ ƏHƏMİYYƏTİ**

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

**A V T O R E F E R A T I**

Bakı – 2015

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

**Elmi rəhbər:**

tibb üzrə fəlsəfə doktoru,  
dosent

**F.K.ƏLİYEVƏ**

**Elmi məsləhətçi:**

RTEA-nın müxbir üzvü,  
tibb üzrə elmlər doktoru,  
professor

**A.D.MAKASARIYA**

**Rəsmi oponentlər:**

tibb üzrə elmlər doktoru,  
professor

**H.F.BAĞIROVA**

tibb üzrə elmlər doktoru

**Z.F.ABBASOVA**

**Aparıcı müəssisə:** Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Mamalıq və ginekologiya kafedrası.

Dissertasiyanın müdafiəsi “15 \_\_\_” \_04\_ 2015-ci il saat \_\_\_ da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən D03.011 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Az 1022, Bakı şəh., Bakıxanov küç., 23.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015-ci il tarixdə göndərilmişdir.

D 03.011 Dissertasiya Şurasının  
Elmi katibi,  
tibb üzrə elmlər doktoru, professor

**Ş.F.İBRAHİMLİ**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

**Mövzunun aktuallığı.** Sonsuzluq hazırda bütün dünyada aktual olan tibbi-sosial problemdir. ÜST-ün məlumatına görə, ailə cütlüklərində sonsuz nikahın tezliyi 10-15% təşkil edir. Yardımçı reproduktiv texnologiyaların (YRT), özəlliklə ekstrakorporal mayalanmanın (EKM) istifadə edilməsi sonsuzluğun müalicəsində əldə olunan nəticələri kifayət dərəcədə yaxşılaşdırsa da, bir EKM cəhdinin effektivliyi hələ də 30-40% səviyyəsində qalmaqdadır.

EKM proqramının ən həssas mərhələsi implantasiya dövrü və hamiləliyin erkən müddətləridir. Amir Kuperman, Pierpaolo Di Micco və Benjamin Brenner (2011) məlumatlarına görə, izah edilməyən sonsuzluq, EKM uğursuzluqları zamanı müxtəlif yanaşı gedən ekstragenital patologiya fonunda qanın plazmasında steroid hormonların yüksək konsentrasiyası hiperkoagulyasiya, mikrosirkulyasiyanın pozulması və ilk növbədə endometriumdə lokalizasiya olunan mikrotrombozların yaranmasına səbəb ola bilər. Bu cür vəziyyət isə EKM-in effektivliyinə və induksiya olunmuş hamiləliklərin nəticəsinə təsir göstərə bilər.

Son illər ərzində kifayət sayda daha öncə məlum olmayan, lakin tromboz yaranmaya meyli törədən və müəyyən təsir amilləri səbəbindən özünü təzahür edən hemostazın genetik müəyyən edilmiş gizli defektləri (V amilin mutasiyası (Leyden mutasiyası), protrombin mutasiyası G20210A, protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti, MTHFR mutasiyası və s.) aşkar olunmuşdur.

Achache H.(2006) məlumatlarına görə, EKM uğursuzluqları 2/3 halda endometriyumun reseptivliyinin və implantasiyanın pozulması ilə əlaqədarlıdır. Güman olunur ki, endometriyumun reseptivliyinin azalmasının və implantasiyanın itkilərin bir qisminin əsasında vərdişi düşüklərlə oxşar olan mexanizmlər dayanır. Müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına görə [Makasariya A.D., 2003; Torabi R., 2012 ], 40-60% hallarda trombofiliyalar vərdişi düşüklərin əsasında dayanan səbəblərdəndir. İmmunologiya və reproduksiya sahəsində ən böyük tədqiqatçılardan biri olan A.Beer hesab edir ki, uğursuz EKM proqramı pasiyentin irsi və qazanılmış formalı trombofiliyalara müayinə olunması üçün göstərişdir. Onun təklif etdiyi təsnifatda erkən implantasiyanın itkilərin immunoloji səbəbləri arasında AFS ikinci yerdə göstərilir.

Son illər ərzində aparılan bir çox tədqiqatların nəticələri uğursuz EKM cəhdləri ilə genetik trombofiliyalar arasında əlaqənin olduğunu göstərir. Azem F. et al. (2004) apardıqları tədqiqat nəticəsində anamnezlərində 4 və

daha çox EKM uğursuzluqları olan 42,9% qadınlarda genetik formalı trombofiliyalar (protrombin mutasiyası G20210A, V amilin mutasiyası (Leyden mutasiyası), MTHFR mutasiyası, protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti) aşkarlamışlar. Fertil qadınlardan ibarət müqayisə qrupunda isə bu göstərici 18,2%-ə bərabər olmuşdur ( $p < 0,002$ ).

H.Qublan və həmmüəllif. (2006) apardıqları digər tədqiqatda anamnezlərində 3 və daha çox EKM uğursuzluqları olan 68,9% qadınlarda, müqayisəli olaraq isə YRT-in ilk cəhdindən uğurlu nəticəsi 25,6% qadında irsi və qazanılmış formalı trombofiliyaların ən azı bir növü müəyyən edilmişdir ( $p < 0,01$ ).

N.F.Husseini və həmmüəllif. nəticələrinə əsasən (2011), anamnezlərində 2 və daha artıq uğursuz EKM-i olan qadınlarda Leyden mutasiyasının, protrombin və MTHFR mutasiyasının təsadüf etmə tezliyi digər iki kontrol qrupu (ilk EKM-dən sonra müsbət hamiləlik nəticəsi və anamnezində düşükləri olmayan spontan hamilələr) ilə müqayisədə dürüst olaraq yüksək olmuşdur ( $p < 0,001$ ).

Ədəbiyyat təhlili sonsuzluğun inkişafında və YRT-nin uğursuzluqlarında hemostaz sisteminin genlərinin bir sıra mutasiyalarının və AFS-in rolu haqqında alimlərin fikirlərinin birmənalı olmadığını göstərir. Reproduktiv Təbabət üzrə Amerika Assosiasiyası (American Society of Reproductive Medicine, 2008) EKM proqramı çərçivəsində müalicə alan qadınların trombofiliyanın inkişafına səbəb olan amillərin aşkar edilməsinə yönəldilmiş müayinələrin aparılmasını məqsədəuyğun saymır. Reproduktiv İmmunologiya üzrə Amerika Assosiasiyası (American Society for Reproductive Immunology) isə bu məsələ ilə bağlı əks mövqe tutmaqdadır.

Əksər baxışların bu cür müxtəlifliyi və ziddiyyətliyi böyük çoxmərkəzli tədqiqatların olmaması, diaqnostika və müayinələrin nəticələrinin interpretasiyasına müxtəlif metodoloji baxışların olması, AFS və genetik formalı mutasiyaların müxtəlif etnik qrupların pasiyentləri arasında müxtəlif yayılma tezliyinin olmasıdır. Lakin məsələyə müxtəlif yanaşma tərzlərinin olmasına baxmayaraq, problem hələ də öz həllini tam tapmamışdır və bu sahədə aparılan tədqiqatlar davam edir. Bütün yuxarıda qeyd olunanlar, sonsuzluqdan əziyyət çəkən qadınlarda EKM uğursuzluqları ilə trombofiliyaların qarşılıqlı əlaqəsinin öyrənilməsinə, həmçinin EKM uğursuzluğu olan pasiyentlərin effektiv müayinə protokollarının hazırlanaraq, onlarda EKM prosedurunun realizasiyası və hamiləliyin gələcək optimal aparılması taktikasının müəyyən olunması bu tədqiqatın aktuallığını göstərir.

**Tədqiqatın məqsədi** anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan qadınlarda əsas irsi (MTHFR C677T mutasiyası, Leyden mutasiyası, pro-

trombin G20210A mutasiyası, protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti) və qazanılmış formalı trombofiliyaların diaqnostik əhəmiyyətini müəyyən etmək, növbəti EKM proseduruna hazırlanması və hamiləliyin aparılması alqoritmini müəyyən etməkdir.

### **Tədqiqatın əsas vəzifələri:**

1. Anamnezlərində uğursuz ekstrakorporal mayalanma cəhdləri olan qadınlarda irsi və qazanılmış formalı trombofiliyaların, həmçinin onların öz aralarında müştərək olaraq təsadüf etmə tezliyini və strukturunu müəyyən etmək.
2. Ekstrakorporal mayalanma uğursuzluqları olan qadınlarda ailəvi trombotik anamnezi öyrənmək.
3. Sonsuzluğu olan pasiyentlərdə kiçikmolekullu heparinlərin və antiaq-reqantların təbii təsirini elmi əsaslandırmaq.
4. Ekstrakorporal mayalanma uğursuzluqları olan qadınların müayinəsi, onlarda ekstrakorporal mayalanma proqramının realizasiyası və hamiləliyin gələcək aparılması alqoritmini işləyib hazırlamaq.

**Elmi yeniliyi.** Aparılmış tədqiqat nəticəsində Azərbaycanda ilk dəfə olaraq, anamnezlərində EKM uğursuzluqları olan qadınlar arasında müxtəlif formalı irsi və qazanılmış trombofiliyaların tezliyi, eyni zamanda bir neçə irsi, həmçinin irsi və qazanılmış trombofiliyaların birgə təsadüf etmə tezliyi müəyyən edilmişdir.

Tədqiq olunan qadınlar qrupunda ağırlaşmış ailəvi trombotik anamnezin yüksək təsadüf etmə faizi müəyyənləşdirilmişdir.

Anamnezində uğursuz EKM cəhdləri olan qadınlarda trombofiliya aşkar olunduğu halda preqruvidar mərhələdə, EKM proqramının fertil tsiklində və embrional dövr ərzində aparılan patogenetik əsaslandırılmış antikoagulyant terapiyanın EKM-in nəticəsinə təsiri müəyyən edilmişdir.

Müxtəlif formalı trombofiliyaların müştərək formalarının EKM-in, həmçinin hamiləliyin nəticəsinə təsirinin müqayisəli analizi aparılmışdır.

Hemostaz sisteminin pozulmaları olan qadınlarda hamiləlik əldə olunduğu zaman dinamik klinik-laborator monitoring fonunda aparılan terapiya sxemi təklif olunmuş və hamiləliklərin nəticəsinin strukturu öyrənilmişdir.

**İşin praktik əhəmiyyəti.** Aparılmış tədqiqat, anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan bütün qadınların irsi və qazanılmış formalı trombofiliyalara müayinə olunmasının məqsəduyğunluğunu göstərmişdir.

Hazırkı tədqiqat işində trombofiliya mövcud olduğu halda profilaktik/

müalicəvi məqsədlə aparılan antikoagulyant terapiyanın fonunda EKM proqramının effektivliyinin yüksəlməsi nümayiş edilmişdir. Fertil dövrün və hestasion prosesin gedişi üçün daha çox qeyri-qənaətbəxş olan müxtəlif növ müştərək formalı trombofiliyalar müəyyənləşdirilmişdir.

EKM uğursuzluqları olan qadınların effektiv müayinə, EKM proqramına hazırlıq və realizasiya, həmçinin hamiləliyin gələcək aparılması alqoritmi işlənilib hazırlanmışdır.

### **Dissertasiyanın müdafiyyə çıxarılan əsas müddələri:**

1. Anamnezlərində uğursuz ekstrakorporal mayalanma cəhdləri olan qadınlarda irsi və qazanılmış formalı trombofiliyaların yayılma tezliyi yüksəkdir.

2. Anamnezlərində uğursuz ekstrakorporal mayalanma cəhdləri olan və trombofiliya aşkar edilən qadınlarda antikoagulyant müalicənin aparılması effektivdir.

3. Ekstrakorporal mayalanma uğursuzluqları olan qadınların müayinəsi, növbəti EKM proseduruna hazırlanması və hamiləliyin aparılması taktikası üçün effektiv müayinə və müalicə sxemi tövsiyə olunmuşdur.

**İşin praktikaya tətbiqi.** Tədqiqatın nəticələri Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun və Ailə Planlanması Məsləhətxanasının klinik praktikasına tətbiq edilmişdir.

**İşin aprobasiyası.** Dissertasiyanın ümumi müddələri və nəticələri aşağıda keçirilən konfraslarda təqdim olunmuşdur: Sonsuzluğa müasir yanaşma adlı elmi konfrans (Bakı, 2010), Reproduktiv təbabətin aktual problemləri (Tbilisi, 2011), “Mamalıq, ginekologiya və perinatologiyada müalicə və diaqnostikaya müasir yanaşmalar” beynəlxalq elmi-praktik konfrans (Bakı,2011).

Dissertasiya işinin aprobasiyası Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun Aprobasiya Komissiyasının iclasında (02.05.2013) və ATU-nun Aprobasiya Komissiyasının iclasında (22.10.2013) keçirilmişdir.

**Çap edilən işlər.** Dissertasiyanın əsas müddələri üzrə 8 elmi iş dərc edilmişdir.

**Dissertasiyanın həcmi və strukturu.** Dissertasiya işi 144 kompyuter səhifəsində şərh edilmişdir və girişdən, 4 fəsildən, nəticələrdən, praktik tövsiyələrdən, 228 mənbə (o cümlədən 12-si – azərbaycan dilində, 24-ü –

rus, 198-i isə – digər xarici dillərdə) daxil olan ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. İş 23 cədvəl və 5 şəkllə əyanlaşdırılmışdır.

## TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Hazırkı dissertasiya işi Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun ambulator-poliklinik şöbəsində və Ailə Planlanması Məsləhətxanasında 2009-2012-ci illər ərzində yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqat işində qarşıya qoyulan vəzifələri həll etmək üçün 131 qadın müayinə olunmuşdur. Pasiyentlər 3 qrupa bölünmüşdür. Əsas qrupu anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan 81 qadın təşkil etmişdir. Bu qrup iki yarımqrupa bölünmüşdür: 1a yarımqrupuna anamnezində EKM uğursuzluğu olan trombofiliya diaqnozu qoyulan 64 qadın, 1b yarımqrupa isə anamnezində uğursuz EKM cəhdləri olan, lakin müayinə zamanı trombofiliya aşkar olunmayan 17 nəfər pasiyent daxil edilmişdir. Müqayisə qrupunu sonsuzluğu olan və birinci dəfə EKM proqramına başlayan 20 pasiyent təşkil etmişdir. Kontrol qrupunda isə hamiləliyin fizioloji gedişi olan 30 qadın təklif olunan metodlarla müayinə olunmuşdular.

Əsas qrupa daxil olan qadınların orta yaşı 20 yaşla 43 yaş arasında dəyişərək, orta göstərici  $30,1 \pm 0,6$  yaşa bərabər olmuşdur.

Əsas qrupun pasiyentləri arasında 55(67,9%) halda birincili, 26 (32,1%) halda isə ikincili sonsuzluğa rast gəlinmişdir.

Bütün pasiyentlərə Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun ambulator-poliklinik şöbəsində və Ailə Planlanması Məsləhətxanasında göstərilən kateqoriyalı pasiyentlər üçün qəbul olunmuş sxem üzrə tam laborator-klinik müayinə həyata keçirilmişdir. Bura daxil olmuşdur: ətraflı şəkildə anamnezin toplanılması (əvvəlki hamiləliklərin sayı, xarakteri, onların pozulması müddəti; menstrual funksiyanın vəziyyəti; xüsusi diqqətlə irsi trombotik anamnezin öyrənilməsi: 45 yaşına qədər olan qohumlarda tromboz, infarkt, insult hallarının olması, yaxın qohumlarda (anada, bacıda, nənədə) hamiləliyin gedişinin xüsusiyyətləri və hamiləliklərin nəticələri (anamnezlərində özbaşına düşüklər, dölün antenatal ölümü, vaxtından əvvəl doğuşların, azçəkili uşaqların doğulması, preeklampsiya, eklampsiya hallarının olması (ailədə tromboz hallarının mövcudluğu); somatik, autoimmun xəstəliklərin, eyni zamanda həyatın müxtəlif dövrlərində trombotik ağırlaşmaların qeydə alınması, həmçinin pasiyentin anamnezində operativ müdaxilələrin mövcudluğu), obyektiv baxışın aparılması (çəki-boy indeksi, bədən quruluşunun tipi, tüklənmənin xarakteri), ginekoloji baxışın aparılması (xarici cinsiyyət orqanlarının, uşaqlıq yolunun, uşaqlıq boynunun selikli

qişalarının vəziyyətinin, uşaqlığın ölçüsünün, artımların vəziyyətinin qiymətləndirilməsi), kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi (vaginal датчик vasitəsilə), uşaqlıq yolu ifrazatının bakterioskopiyası, histerosalpinqoqrafiya, həyat yoldaşının spermogramı (Krügerə görə), qanın hormonlarının müayinəsi (FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH), infeksiyon skrining (TORCH), qanın klinik analizi, koaquloqram.

Eyni zamanda göstərilən qrup pasiyentlərdə trombofiliyanın strukturunun müəyyən edilməsi məqsədilə aşağıdakı formalı irsi və qazanılmış trombofiliyalar: MTHFR C677T mutasiyası, Leyden mutasiyası, protrombin G20210A mutasiyası, protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti, AFS araşdırılmışdır.

Bütün laborator müayinələr Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun və Ailə Planlanması Məsləhətxanasının laboratoriyasında aparılmışdır. Trombofiliyaya meyli olan genlərin genetik polimorfizmlərinin müəyyən edilməsi Biorad aparatında diaqnostik dəstlərin istifadə edilməsi ilə real zamanda (Real-time PCR) polimeraza zənciri reaksiyası metodunun tətbiq edilməsi ilə icra olunmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplarda göstəricilər arasındakı fərqi müəyyən etmək üçün qeyri-parametrik üsuldən – Uilkokson (Mann-Uitni) meyarından (U), keyfiyyət analizi aparmaq üçün  $\chi^2$  – meyarından (Pirsonun uyğunluq meyarı) istifadə olunmuşdur. Bütün hesablamalar EXCEL elektron cədvəlində aparılmış, nəticələr cədvəl və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir.

## **TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ**

Anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan pasiyentlərdə trombofiliyanın rolunun öyrənilməsi və trombofiliya aşkar olunan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma proseduruna hazırlıq prosesinin optimizasiyası üçün bizim tərəfimizdən 131 pasiyent müayinə olunmuşdur. Əsas qrupa daxil qadınlar arasında 64(79,0%) nəfərdə trombofiliya aşkar olunmuşdur ( $p<0,001$ ). Trombofiliyanın bu qrupda kontrol qrupuna nəzərən rastgəlməsinin şanslar nisbəti 18,8 (95%-lik aşağı sərhəd 6,3; 95%-lik yuxarı sərhəd 56,5) olmuşdur.

Trombofiliyanın ən geniş yayılmış forması MTHFR C677T geninin mutasiyası olmuş və 50(61,7%) qadında müəyyən edilmişdir ( $p<0,001$ ). MTHFR mutasiyasının daşıyıcılarından 19(23,5%) pasiyent göstərilən mutasiyanın homoziqot daşıyıcısı, 31(38,3%) qadın isə heteroziqot daşıyıcı



cısı olmuşdur. Göstərilən mutasiya yalnız 15(30,0%) nəfərdə ayrıca izolyasiya olunmuş formada təyin edilmişdir, lakin MTHFR C677T geninin mutasiyası əksərən 35(70,0%) halda digər trombofilik mutasiyalarla müştərək şəkildə rast gəlinmişdir ( $p<0,001$ ). Onların arasında 15(30,0%) nəfərdə bu genetik mutasiyanın qazanılmış formalı trombofiliya olan AFS-lə birgə kombinasiyası ( $p<0,05$ ) müəyyən edilmişdir. Qalan pasiyentlərdə isə MTHFR C677T geninin mutasiyası digər genetik trombofiliyalarla – 8(16,0%) nəfərdə protrombin G20210A geninin mutasiyası ilə, 6(12,0%) halda Leyden mutasiyası (V amilin mutasiyası) ilə, 4(8,0%) nəfərdə anti-trombin III defisti ilə, 8(16,0%) qadında isə protein C defisti ilə müştərək formada aşkar olunmuşdur. MTHFR C677T mutasiyasının protein S defisiti ilə kombinasiyası qeyd edilməmişdir. MTHFR C677T mutasiyasının əsas qrupda kontrol qrupuna nəzərən rastgəlməsinin şanslar nisbəti 14,5 (95%-lik aşağı sərhəd 4,1; 95%-lik yuxarı sərhəd 51,9) olmuşdur.

Leyden mutasiyası (V amilin mutasiyası) əsas qrupun 9(11,1%) pasiyentində müəyyən edilmişdir. Qadınların 1(1,2%) mutasiyanın homoziqot forması, 8(9,9%) heteroziqot forması olmuşdur.

Protrombin G20210A mutasiyası əsas qrupa daxil olan 11(13,6%) pasiyentdə aşkarlanmışdır. Onların arasında 1(1,2%) nəfər bu mutasiyanın homoziqot, 10(12,3%) nəfər isə heteroziqot daşıyıcıları olmuşdular.

Protein C-nin defisiti əsas qrupun pasiyentləri arasında 11(13,6%) halda aşkar edilmişdir.

Əsas qrupa daxil olan pasiyentlər arasında 2(2,5%) nəfərdə protein S defisiti müəyyən edilmişdir.

AT III defisiti əsas qrupa daxil olan 6(7,4%) qadında qeyd edilmişdir.

Trombofilianın qazanılma (immunoloji) forması olan antifosfolipid sindromu əsas qrupun arasında olan 21(25,9%) pasiyentdə aşkar edilmişdir ( $p<0,05$ ) (cədvəl 1).

Trombofiliyaların formalarının strukturunun analizi zamanı müəyyən edilmişdir ki, genetik formalı trombofiliyalar əsas qrupda olan hemostaz polimorfizmləri strukturunda üstünlük təşkil edərək, 61(75,3%) yer tutur ( $p<0,001$ ). Qazanılmış formalı trombofiliya (AFS) əsas qrupa daxil olan pasiyentlər arasında 21(25,9%) halda təsadüf etmişdir ( $p<0,05$ ).

Müxtəlif formalı trombofiliyaların izolə edilmiş formada, həmçinin birlikdə müştərək təsadüfetmə tezliyi analiz olunmuşdur. Əldə olunan nəticələrə əsasən, əsas qrupun pasiyentləri arasında müştərək formalı trombofiliyaya 38(46,9%) nəfərdə rast gəlinmişdir ( $p<0,001$ ), izolə edilmiş formalı trombofiliya isə bu qrupun 26(32,1%) nəfərində qeydiyyat alınmışdır ( $p<0,05$ ).

## Müayinə olunan qadınlarda trombofiliyanın strukturu

Trombofiliyanın forması	Qrup (n=131)					
	I (n=81)		II (n=20)		III (n=30)	
	n=64 (79,0%)		n=5 (25,0%)		n=5 (16,7%)	
Trombofiliya	n	%	n	%	n	%
<b>MTHFR C677T</b>	50	61,7±5,4%*	3	15,0±8,0%	3	10,0±5,5%
Homoziqot	19	23,5±4,7%	1	5,0±4,9%	1	3,3±3,3%
Heteroziqot	31	38,3±5,4%	2	10,0±6,7%	2	6,7±4,6%
<b>Leyden mutasiyası (factor V)</b>	9	11,1±3,5%	-	-	1	3,3±3,3%
Homoziqot	1	1,2±1,2%	-	-	-	-
Heteroziqot	8	9,9±3,3%	-	-	1	3,3±3,3%
<b>Protrombin G20210A mutasiyası</b>	11	13,6±3,8%	1	5,0±4,9%	1	3,3±3,3%
Homoziqot	1	1,2±1,2%	-	-	-	-
Heteroziqot	10	12,3±3,7%	1	5,0±4,9%	1	3,3±3,3%
<b>Protein C defisiti</b>	11	13,6±3,8%	1	5,0±4,9%	1	3,3±3,3%
<b>Protein S defisiti</b>	2	2,5±1,7%	-	-	-	-
<b>AT III defisiti</b>	6	7,4±2,9%	1	5,0±4,9%	-	-
<b>AFS</b>	21	25,9±4,9%**	1	5,0±4,9%	2	6,7±4,6%

Qeyd: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$ .

Aparılan tədqiqat nəticəsində 7 variantda iki müxtəlif formalı trombofiliyanın müştərək forması aşkar edilmişdir. Onların arasında 4 halda iki genetik formalı trombofiliyanın kombinasiyası, 3 halda isə bir genetik və qazanılmış formalı trombofiliyanın kombinasiyası müəyyən olunmuşdur. Üç müxtəlif formalı trombofiliyanın müştərək təsadüf etməsi 5 variantda qeyd edilmişdir. Onların arasında bir halda 3 müxtəlif genetik formalı trombofiliyaların kombinasiyası, qalan 4 halda isə genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların müştərək rast gəlməsi müəyyən edilmişdir. Dörd müxtəlif formalı trombofiliyaların müştərək forması 1 variantda qeydiyyata alınmışdır və bu zaman genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların kombinasiyası olmuşdur. Üç və daha artıq trombofiliyanın birgə təsadüf etməsi yalnız əsas qrupa daxil olan pasiyentlərdə qeyd edilmişdir.

Əsas qrupa daxil olan pasiyentlər arasında MTHFR C677T mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyası kimi iki genetik formalı trombofiliyaların müştərək şəkildə rast gəlməsi 7(8,6%) nəfərdə qeyd olunmuşdur. MTHFR C677T mutasiyası + Leyden mutasiyasının (V amilin mutasiyası) kombinasiyası 5(6,2%) nəfərdə qeydə alınmışdır. MTHFR C677T mutasiyası + AT III defisitinin müştərək forması 2(2,5%) halda qeydə alınmışdır. MTHFR

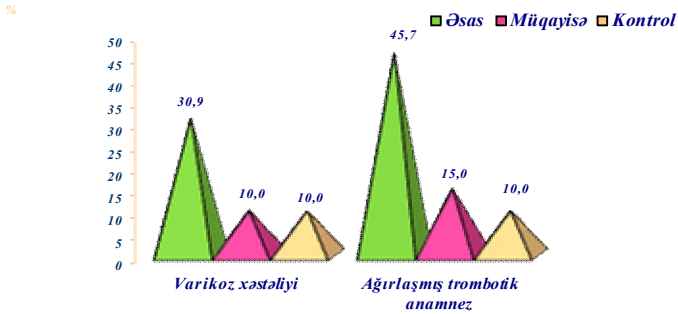
C677T mutasiyası + protein C defisiti kimi digər kombinasiya əsas qrupa daxil olan qadınlar arasında 5(6,2%) nəfərdə təyin edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, ən çox təsadüf edilən kombinasiya MTHFR C677T mutasiyası + AFS müştərək forması olmuşdur. Göstərilən forma eyni zamanda genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların kombinasiyası olmuş və əsas qrupun pasiyentləri arasında 11(13,6%) qadında qeydiyyatla alınmışdır. AFS + AT III defisiti kombinasiyası yalnız əsas qrupda müəyinə edilən 1(1,2%) pasiyentdə aşkar edilmişdir.

Daha əvvəl qeyd edildiyi kimi, üç və daha artıq formalı trombofiliyaların müştərəkliyi yalnız əsas qrupun pasiyentlərində qeyd edilmişdir. MTHFR C677T mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyası + protein C defisiti kimi üç müxtəlif formalı genetik trombofiliyaların kombinasiyası əsas qrupa daxil olan 1(1,2%) pasiyentdə aşkar edilmişdir. İki genetik formalı və qazanılma formalı trombofiliyaların kombinasiyasından ibarət olan MTHFR C677T mutasiyası + AT III defisiti + AFS kimi üç müxtəlif formalı trombofiliyaların müştərək təsadüf etməsi əsas qrupun 1(1,2%) pasiyentində qeydə alınmışdır. Əsas qrupa daxil olan 2(2,5%) pasiyentdə MTHFR C677T mutasiyası + protein C defisiti + AFS kimi iki genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların kombinasiyası aşkar edilmişdir. 1(1,2%) halda əsas qrupda müəyinə edilən qadında protein C + protein S + AFS kimi trombofiliyaların müştərək təsadüf etməsi müəyyən olunmuşdur. Əsas qrupun 1(1,2%) pasiyentində Leyden mutasiyası (V amil) + protein C defisiti + AFS kimi genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların birgə rast gəlməsi qeydiyyatla alınmışdır.

Üç genetik və qazanılmış formalı trombofiliyaların kombinasiyasından ibarət dörd müxtəlif formalı trombofiliyaların – MTHFR C677T mutasiyası + Leyden mutasiyası (V amil) + AT III defisiti + AFS müştərək təsadüf etməsi əsas qrupa daxil olan 1(1,2%) pasiyentdə aşkar edilmişdir.

Qanın laxtalanma sisteminin vəziyyətini qiymətləndirmək üçün tədqiqat qrupuna daxil olan pasiyentlərin hamısında koaquloqram müayinəsi aparılmışdır. Analiz nəticəsində əsas qrupun 29(35,8%) pasiyentində qanın tromboplastik aktivliyinin güclənməsinin və qanda trombinin yaranması tempinin artmasının əlaməti olan aktiv parsial tromboplastin zamanının qısalması aşkar edilmişdir ( $p < 0,001$ ). Qrupa daxil olan 26(32,1%) pasiyentdə protrombin indeksinin artması qeyd edilmişdir. Qanda fibrinogen səviyyəsinin yüksəlməsi əsas qrupa daxil olan 17(21,0%) pasiyentdə müəyyən olunmuşdur ( $p < 0,05$ ).

Müəyinə olunan qadınlarda ağırlaşmış trombotik anamnezin göstəriciləri şəkl. 1-də verilmişdir.



**Şəkl. 1.** Müayinə olunan qadınlarda ağırlaşmış trombotik anamnez

Əsas qrupun pasiyentləri arasında varikoz xəstəliyinin yüksək faizi 25(30,9±5,1%) müəyyən olunmuşdur ( $p<0,05$ ).

Əsas qrupun pasiyentlərinin anamnezində ağırlaşmış trombotik anamnezin yüksək faizi diqqəti cəlb edir 37(45,7±5,5%) ( $p<0,01$ ). Bu özünü xəstələrdə ağırlaşmış irsi və mamalıq anamnezi şəklində göstərir: trombozlar, infarktlar, 45 yaşına qədər olan qohumlard insult hallarının olması, yaxın qohumlarda (ana, bacı, nənə) hamiləliklərin patoloji gedişi və hamiləliklərin nəticələri (özbaşına düşüklər, dölün antenatal ölümü, preeklampsiya, eklampsiya). Qeyd etmək lazımdır ki, ağırlaşmış trombotik anamnezi olan həm əsas qrupun, eləcə də müqayisə qrupunun bütün pasiyentlərində müayinə zamanı izolə edilmiş və ya müştərək formalı trombofiliyalar aşkarlanmışdır.

Bizim tərəfimizdən pasiyentdə trombofiliya aşkar edildiyi təqdirdə hemostaz sisteminin üçmərhləli korreksiyası alqoritmi təklif olunmuşdur – preqravidar mərhələdə, EKM proqramının fertil tsiklində və embrional dövrdə. Pasiyentdə hemostazın mövcud olan defektindən asılı olaraq, aparılan profilaktik müalicənin differensasiya edilmiş xarakterə malik olmasına baxmayaraq, bazis terapiyası kimi tromboleyhinə preparatlar – aspirin, kiçikmolekullu heparinlər seçilmişdir. MTHFR C677T geninin mutasiyası olan pasiyentlərə isə əlavə olaraq, fol turşusu təyin edilmişdir.

Müayinə olunan pasiyentdə MTHFR C677T geninin mutasiyasının mövcud olduğu halda ekstrakorporal mayalanma prosedurunun aparılmasından minimum 3 ay öncə fol turşusu (gündə 4 mq dozada) təyin olunmuşdur. Eyni zamanda, embrionun uşaqlıq boşluğuna köçürülməsindən bir

gün əvvəl aspirin (gündə 100 mq dozada) və KMH təyin edilmişdir. Preparatın dozası trombofiliyanın markyorlarının səviyyəsindən, qadının çəkisindən asılı olaraq korreksiya olunmuşdur. Kontrol terapiyaya başladıqdan 10 gün sonra aparılmalıdır. Eyni zamanda bu pasiyentlərə bütün gələcək həyatı boyu fol turşusu ilə zəngin olan pəhrizə keçmək tövsiyə edilmişdir. Bu pəhrizdə gün ərzində çoxlu miqdarda (gündə 500 qramdan az olmayaraq) təzə göyertinin, tünd-yaşıl almaların, yaşıl kələmin, ispanağın, kərəvizin, paxlalı bitkilərin, həmçinin albalının, avokadonun və təzə pendirlərin istifadə olunması nəzərdə tutulub. Həmçinin pasiyentə tərkibində homosistein səviyyəsinin düşməsinə ləngidən sintetik əlavələr daxil olan həll edilən kofenin və tərkibində artıq miqdarda metionin saxlayan kəsmiyyin qida rasionundan kənarlaşdırılması tövsiyə edilmişdir.

Tədqiqat qrupunda daxil olan pasiyentlərdə irsi trombofiliyaların digər formalarını (protrombin G20210A mutasiyası, Leyden mutasiyası (amil V), protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti) və qazanılmış formasını (AFS) aşkar etdikdə eyni ilə, uşaqlıq boşluğuna embrionun köçürülməsindən bir gün əvvəl aspirin (gündə 100 mq dozada) və KMH təyin olunmuşdur.

Təkrar EKM cəhdi zamanı pasiyentlərdə 3 tip müxtəlif tipli superovulyasiyanın stimulyasiyası protokolu tətbiq edilmişdir: antaqonist protokol, aqonistlərlə birlikdə uzun protokol və aqonistlərlə birlikdə qısa protokol (cədvəl 2). Ia yarımqrupunda 24(37,5%) pasiyentdə antaqonistlərlə olan protokol istifadə olunmuş, lakin Ib yarımqrupunda isə bu göstərici 4 (23,5%) bərabər olmuşdur. Kontrol qrupuna daxil olan əksər qadınlarda – 17(85,0%) nəfərdə – qeyd edilən tip protokoldan istifadə edilmişdir. Aqonistlərlə olan uzun protokol Ia yarımqrupunun 15(23,5%) pasiyentində, Ib yarımqrupuna daxil olan 3(17,6%) qadında, 3(15,0%) halda isə müqayisə qrupunda tətbiq olunmuşdur. Aqonistlərlə olan qısa protokol Ia yarımqrupunda 15(23,5%) halda tətbiq edilmiş, lakin Ib yarımqrupunda bu protokoldan yarından çox pasiyentdə 10(58,8%) istifadə olunmuşdur.

## Cədvəl 2

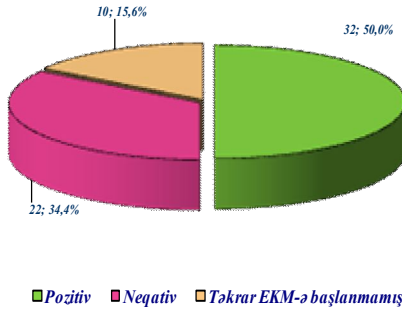
### Müayinə olunan qadınlarda tətbiq edilən EKM protokolları

Protokol	Ia (n=64)		Ib (n=17)		II (n=20)	
	n	%	n	%	n	%
Antaqonist	24	37,5±6,1%	4	23,5±10,3%	17	85,0±8,0%
Aqonistlərlə uzun protokol	15	23,4±5,3%	3	17,6±9,2%	3	15,0±8,0%
Aqonistlərlə qısa protokol	15	23,4±5,3%	10	58,8±11,9%	-	-

Pasiyentlərdə aparılan terapiyanın effektivliyi EKM proqramlarının tətbiqindən alınan nəticələrə əsasən qiymətləndirilmişdir. Hamiləlik faktı qanda təyin olunan XQ səviyyəsinə görə qeydiyyata alınmışdır.

Yuxarıda göstərilən terapiya fonunda Ia (n=64) yarımqrupunun pasiyentlərinin tam yarısında 32(50,0%) qadında hamiləlik baş vermişdir. Tətbiq olunan müalicəyə baxmayaraq, yarımqrupa daxil olan 22(34,4%) pasiyentdə hamiləlik faktı qeyd edilməmişdir. Bu yarımqrupdan olan 10 (15,6%) nəfər isə təkrari EKM proseduruna başlamamışdılar (şək.2).

Pasiyentdə hamiləlik əldə olunduğu təqdirdə, MTHFR C677T mutasiyasının mövcud olduğu qadınlarda fol turşusunun gündə 4 mq dozada qəbulu bütün hamiləlik boyu davam etdirilmişdir. Aspirin gündə 100 mq dozada hamiləliyin 28-ci həftəsinə qədər təyin edilmişdir. KMH isə bütün hamiləlik müddətində davamlı şəkildə tətbiq edilmişdir. Preparatın dozası trombofiliyanın markyorlarının səviyyəsindən, qadının çəkisindən asılı olaraq korreksiya olunmuşdur.



Şək. 2. Ia yarımqrupunda EKM-in nəticəsi

Qazanılmış və genetik formalı trombofiliyaların digər formalarının mövcudluğu zamanı eyni qaydada hamiləliyin 28 həftəsinə qədər gündə 100 mq dozada aspirin təyin edilmişdir. Eyni zamanda KMH tətbiqi bütün hamiləlik boyu davam etdirilmişdir.

KMH planlaşdırılan cərrahi doğuşdan 24 saat öncə dayandırılmış və əməliyyatdan 8 saat sonra yenidən təyin edilmişdir. KMH-in təyini doğuşdan sonrakı dövrdə 5 gün müddətində davam etdirilmiş və daha sonra 6 həftə ərzində İNR-in səviyyəsini 0,85-1,27 həddində saxlaya bilən dozada varfarinin təyininə keçilmişdir.

KMH-in tətbiqinə (müvəqqəti olaraq) əks-göstərişlər aşağıdakı əlamətlər: uşaqlıq yolundan qanlı ifrazatın olması, USM göstəricilərinə əsasən, normal yerləşmiş ciftin və ya xorionun ayrılma sahəsinin əlamətlərinin olması, KMH-nin tətbiqini 5-7-ci günündə trombositopeniya olmuşdur.

Beləliklə, əsas qrupda trombofiliya aşkar edilən hamilə qalan pasiyentlərdə davam etdirilən terapiya fonunda 26(81,25%) qadında hamiləlik vaxtında doğuşla nəticələnmişdir. Bütün uşaqlar kafi vəziyyətdə anadan olaraq, Apqar şkalası ilə 7/8 bal göstəricisi ilə qiymətləndirilmişdilər. Ia yarımqrupundan olan 2(6,25%) hamilə qadında vaxtından əvvəl doğuş qeyd edilmişdir. Aparılmış terapiyaya baxmayaraq, bu yarımqrupa daxil olan 4(12,5%) pasiyentdə hamiləlik düşüklə nəticələnmişdir.

Aparılmış tədqiqat çərçivəsində əsas Ia qrupuna daxil olan hamilə qadınlar arasında hamiləyin nəticələrinin təhlili aparılmışdır. Ia yarımqrupuna daxil müsbət hamiləlik nəticəsi olan, lakin aparılmış terapiyaya baxmayaraq, bu fonda düşüklər baş verən 4(12,5%) pasiyentin arasında 1(3,125%) halda izolyasiya olunmuş formada MTHFR C677T geninin mutasiyası heteroziqot formada, 1(3,125%) pasiyentdə protein C defisiti təyin edilmişdir. Bu göstərici ilə olan 1(3,125%) qadında MTHFR C677T mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyası kimi iki genetik formalı trombofiliyanın müştərək forması, 1(3,125%) pasiyentdə isə protein C defisiti + protein S defisiti + AFS kimi üç müxtəlif formalı trombofiliyanın kombinasiyası qeyd edilmişdir.

Vaxtından əvvəl doğuşlar baş verən 2(6,25%) qadının arasından 1(3,125%) nəfərdə izolyasiya olunmuş şəkildə Leyden mutasiyası ( V amil) heteroziqot formada, 1(3,125%) nəfərdə isə MTHFR C677T geninin mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyasının kombinasiyası müəyyən olunmuşdur.

Hamiləlik sonunda vaxtında doğuşlar qeyd edilən 26(81,25%) qadının arasında 7(21,88%) halda MTHFR C677T geninin mutasiyası izolyasiya edilmiş formada (onlardan 5(15,63%) homoziqot, 2(6,25%) heteroziqot formada), (3,125%) pasiyentdə protein C defisiti, 3(9,38%) qadında isə trombofiliyanın qazanılmış forması – AFS, 7(21,88%) pasiyentdə genetik və qazanılmış formalı trombofiliyanın kombinasiyası – MTHFR C677T geninin mutasiyası + AFS, 3(9,38%) pasiyentdə iki genetik formalı trombofiliyanın – MTHFR C677T mutasiyası + protein C defisiti müştərək təsadüf etməsi, 2(6,25%) halda MTHFR C677T mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyasının kombinasiyası, 1(3,125%) qadında MTHFR C677T mutasiyası + Leyden mutasiyası (V amil) müştərək forması, 1(3,125%) halda MTHFR C677T mutasiyası + AT III defisitinin birgə

təsadüf etməsi və 1(3,125%) qadında isə üç genetik formalı müxtəlif trombofiliyaların – MTHFR C677T geninin mutasiyası + protrombin G20210A mutasiyası + protein C defisitinin müştərək kombinasiyası qeydə alınmışdır.

Bütün hamilə qadınların doğuşu ağırlaşmış mamalıq-ginekoloji anamnez səbəbindən cərrahi yolla aparılmışdır. Bütün cərrahi Kesar kəsiyi əməliyyatları tipik, ağırlaşmalar olmadan keçmişdir. İstər erkən, istərsə də gec doğuşdan sonrakı dövrdə trombotik və hemorragik ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir.

## NƏTİCƏLƏR

1. Anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan pasiyentlərdə 79,0% hallarda trombofiliyanın mövcud olması faktı müəyyən edilmişdir. Bu zaman qazanılmış formalı trombofiliya olan antifosfolipid sindromunun tezliyi  $25,9 \pm 4,9\%$ , genetik formalı trombofiliyaların tezliyi isə  $75,3 \pm 4,8\%$  olmuşdur. Göstərilən strukturda müştərək formalı trombofiliyalar üstünlük təşkil edərək  $46,9\%$  halda, izolyasiya olunmuş formalı trombofiliyalar isə  $32,1\%$  halda aşkar edilmişdir.

2. Aşkar edilmiş trombofiliyalar arasında ən geniş yayılmış forma MTHFR C677T geninin mutasiyası olmuşdur. Bu forma  $61,7 \pm 5,4\%$  pasiyentdə rast gəlinmişdir. Trombofiliyanın qazanılmış forması olan – antifosfolipid sindromu ( $25,9 \pm 4,9\%$ ) ən çox aşkar edilmiş formalar arasında olmuşdur.

3. Anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan pasiyentlərin  $45,7\%$ -də ağırlaşmış ailəvi trombotik anamnezin olduğu müəyyənləşdirilmişdir. Ağırlaşmış trombotik anamnezi olan qadınların hamısında müayinə zamanı müxtəlif formalı trombofiliyalar müəyyənləşdirilmişdir.

4. Anamnezində uğursuz EKM cəhdləri olan və müayinə zamanı trombofiliya aşkar edilən qadınların dinamik klinik-laborator monitoring fonunda kiçik dozalı antiaqreqantlarla müştərək şəkildə kiçikmolekullu heparinlərlə profilaktik/müalicəvi məqsədlə kompleks şəkildə differensasiya olunmuş hazırlığı fonunda təkrari EKM proqramında  $50,0\%$  qadınlarda müsbət hamiləlik nəticəsini əldə etmək mümkün olmuşdur.

5. Hamilə qalan pasiyentlərdə davam etdirilmiş terapiya fonunda  $81,25\%$  qadında hamiləlik vaxtında doğuşla,  $6,25\%$  qadında vaxtından əvvəl doğuşla,  $12,5\%$  halda isə düşüklərlə nəticələnmişdir.



## PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Anamnezlərində uğursuz EKM cəhdləri olan pasiyentlərə ekstrakorporal mayalanma proqramına başlamamışdan öncə gizli genetik formalı trombofiliyaların (Leyden mutasiyası (V factor), protrombin G20210A mutasiyası, MTHFR C677T geninin mutasiyası, protein C defisiti, protein S defisiti, antitrombin III defisiti) və qazanılmış formalı trombofiliyaların aşkar edilməsinə yönəldilmiş müayinələrin aparılması, eləcə də şəxsi və ailəvi trombotik və mamalıq anamnezinin ətraflı şəkildə toplanılması tövsiyə olunur. Belə ki, göstərilən amillər reproduktiv itkilərə və trombotik ağrılaşmaların inkişafına səbəb ola bilər.

2. Anamnezlərində EKM uğursuzluqları olan qadınlar arasında trombofiliyaların dürrüst dərəcədə fərqlənən yüksək faiz dərəcəsində aşkarlanması ilə əlaqədar, növbəti EKM proqramına hazırlıq mərhələsində trombofiliyası olan pasiyentlərə hemostaz sisteminin üç mərhələli korreksiyası alqoritmi təklif olunur: preqravidar mərhələdə, EKM proqramının fertil tsiklində və embrional periodda.

3. MTHFR C677T geninin mutasiyasının mövcudluğu şəraitində ekstrakorporal mayalanma prosedurunun aparılmasından minimum 3 ay öncə fol turşusu gündə 4 mq dozada təyin olunmalıdır. Eyni zamanda, embrion köçürülməsindən bir gün əvvəl gündə 100 mq dozada aspirin və KMH təyin edilməlidir. Preparatın dozası trombofiliyanın markyorlarının səviyyəsindən, qadının çəkisindən asılı olaraq korreksiya olunur. Eyni zamanda bu pasiyentlərə bütün həyat boyu fol turşusu ilə zəngin yaşıl pəhrizə keçmək tövsiyə edilir. Müsbət hamiləlik nəticəsi əldə olduğu təqdirdə, terapiya (fol turşusu, KMH) bütün hamiləlik müddətində davam etdirilməlidir.

4. Genetik trombofiliyaların digər formaları (protrombin G20210 mutasiyası, Leyden mutasiyası, protein C defisiti, protein S defisiti, AT III defisiti) və qazanılmış formalı trombofiliya (AFS) aşkar olduğu təqdirdə eyni qaydada embrionun köçürülməsindən bir gün öncə kiçikmolekulu heparinlər və gündə 100 mq dozada aspirinlə trombəleyhinə terapiya təyin edilməlidir. Hamiləlik əldə olduğu zaman, aspirin qəbulu hamiləliyin 28 həftəsinə qədər, KMH təyini isə bütün hamiləlik boyunca davam etdirilməlidir.

5. KMH planlaşdırılan cərrahi doğuşdan 24 saat öncə dayandırılmalı və Kesar kəsiyi əməliyyatından 8 saat sonra təyin olunmalıdır. Doğuşdan sonrakı dövrdə KMH 5 gün müddətində davam etdirilməli, daha sonra isə İNR kontrolu altında qeyri-düz antikoagulyantlara (varfarin) keçid təyin edilməlidir.

## **DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI**

1. Клинико-диагностическое значение тромбофилии при бесплодии неясного генеза и неудачах ЭКО / Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 2008, с.16-17 (həmmüəl.: Баймурадова С.М., Макацария А.Д.).
2. Trombofiliya – ekstrakorporal mayalanmanın uğursuzluqlarının bir səbəbi kimi // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı, 2011, №3, səh.102-105.
3. İrsi və qazanılmış formalı trombofiliyaların EKM uğursuzluqlarında rolu // Sağlamlıq, Bakı, 2011, №3, səh 168-170 (həmmüəl.: Əliyeva F.K.).
4. Ekstrakorporal mayalanmadan sonrakı embrionik itkilərdə trombofiliyaların rolu // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı, 2011, №4, səh. 37-40 (həmmüəl.: Əliyeva F.K.).
5. Ekstrakorporal mayalanma uğursuzluqlarının proqnozunun müəyyənləşdirilməsində trombofiliyanın tədqiqinin rolu // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2012, №1, səh. 121-124.
6. Клиническое значение выявления тромбофилии при неудачах вспомогательных репродуктивных технологий // Sağlamlıq, Bakı, 2012, №5, səh. 59-64.
7. Влияние тромбофилии на неудачи ЭКО // Проблемы репродукции, Москва, 2012, №6, с. 40-42 (həmmüəl.: Алиева Ф.К.).
8. EKM uğursuzluqlarında trombofiliyanın rastgəlmə tezliyi / Əziz Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın məcmuəsi, Bakı, 2015, səh. 324-326.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ТРОМБОФИЛИЙ У ЖЕНЩИН С НЕУДАЧАМИ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования было определение диагностического значения наследственной (мутация MTHFR C677T, мутация Лейдена, протромбина G20210A, дефицит протеина C, дефицит протеина S, дефицит АТ III) и приобретенной формы тромбофилии у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе, составление алгоритма подготовки к следующей процедуре ЭКО и ведения беременности. Обследована 131 женщина, из них 81 женщина с одной или более неудачной попыткой ЭКО в анамнезе составили основную группу, которая была подразделена на 2 подгруппы: в подгруппу 1a включены 64 женщины с неудачной попыткой ЭКО в анамнезе с диагностированной тромбофилией; в 1b подгруппу вошли 17 пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, у которых не было выявлено тромбофилии. II группу сравнения составили 20 женщин с бесплодием, впервые приступившие к программе ЭКО. III контрольная группа (30 женщин) с физиологическим течением беременности.

У пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе в 79,0% процентах случаях обнаружено наличие тромбофилии. В данной структуре преобладают сочетанные формы тромбофилии, которые зафиксированы в 46,9%, изолированные формы обнаружены в 32,1%. Самая распространенная форма – мутация гена MTHFR C677T у 61,7%, антифосфолипидный синдром был обнаружен у 25,9% пациенток. Семейный тромботический анамнез был отягощен у 45,7% пациенток. Комплексная дифференцированная подготовка низкомолекулярными гепаринами в профилактических/лечебных целях в сочетании с малыми дозами антиагрегантов позволило достигнуть беременности у 50,0% женщин, имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

На фоне проводимой терапии у 81,25% женщин исход беременности закончился своевременными родами, у 6,25% – преждевременными родами, у 12,5% – выкидышами.

**FATMA YASHAR GAHRAMANLI**

**CLINICAL IMPORTANCE OF DETERMINING  
THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH FAILURE  
OF IN VITRO FERTILIZATION**

**SUMMARY**

The aim of this study was to determine the diagnostic significance of the inherited (MTHFR C677T mutation, a mutation of Leiden, prothrombin G20210A, protein C deficiency, protein S deficiency, AT III deficiency) and acquired forms of thrombophilia in women with failed IVF attempts in anamnesis, to create a preparatory algorithm for the next IVF procedure and, pregnancy control and management. We have examined 131 women, 81 of whom with one or more unsuccessful IVF attempt in anamnesis formed the main group, which was divided into two subgroups: a subgroup 1a includes 64 women with a failed IVF attempt in anamnesis with diagnosed thrombophilia; a 1b subgroup includes 17 patients with failed IVF attempts in anamnesis who did not have thrombophilia. The second comparison group consists of 20 infertile women, who started the IVF program for the first time. The third control group has 30 women with physiological pregnancy.

In 79% of cases, the presence of thrombophilia has been revealed in patients with failed IVF attempts in anamnesis. In this structure, the combined forms of thrombophilia, 46,9% of which were recorded, prevail. The isolated forms were detected in 32,1% of cases. The most common forms-MTHFR C677T gene mutation was found in 61,7% and APS in 25,9% of patients. Familial thrombotic anamnesis was burdened in 45,7% of patients. Complex differentiated training in LMWH for prophylactic / therapeutic purposes in combination with low-dose antiplatelet agents, under a dynamic clinical and laboratory monitoring has enabled 50% of women with failed IVF attempts in anamnesis, to achieve pregnancy.

Against the background of the given therapy, pregnancy outcomes are the following: timely delivery in 81,25% of women, preterm delivery in 6.25% of women, miscarriage in 12,5 % of women.

## ŞƏRTİ İXTİSARLAR

AFS	– antifosfolipid sindromu
AT III	– antitrombin III
EKM	– ekstrakorporal mayalanma
MTHFR	– metilentetrahidrofolatreduktaza
LH	– lüteinləşdirici hormon
KMH	– kiçikmolekullu heparinlər
TSH	– tiroidstimuləedici hormon
FSH	– follikulstimuləedici hormon
YRT	– yardımçı reproduktiv texnologiyalar
ÜST	– Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı



Kağız formatı 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Sifariş 468 Tiraj 100.

---

Azərbaycan Tibb Universitetinin  
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**ФАТЬМА ЯШАР кызы ГАХРАМАНЛЫ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ТРОМБОФИЛИЙ У ЖЕНЩИН С НЕУДАЧАМИ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

3215.01 – Акушерство и гинекология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора философии по медицине

Баку – 2015