

# Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım

## Approach to Recurrent Early Pregnancy Loss

Rulin Deniz<sup>1</sup>, Yakup Baykuş<sup>1</sup>, Ebru Çelik Kavak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars; <sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

### ABSTRACT

Abortus is the most common complication of pregnancy. Recurrent pregnancy lost is the termination of the sequential termination of at least two or more pregnancies before the week 20. Early fetal lost consists of abortus before 12th week of gestation. The ones between 12-20 weeks is called late abortus.

It is a threatening state that effects 5% of the woman who wants to give birth and 1% of infertile ones. In half of the cases even after a detailed examination, the etiology can not be found. It is a disappointing situation for both the patient and clinician. Treatment and diagnosis of recurrent pregnancy lost is one of the challenging topics of the obstetric.

Today, it can be prevented to a certain extent by the usage of diagnostic and interventional studies, some biochemical markers and medical, surgical and/or observational approaches. The etiology of recurrent pregnancy lost is parental and fetal chromosomal anomalies, antiphospholipid syndrome, structural uterine anomalies, some thrombophilia, autoimmune diseases and endocrinopathies.

In this study, it is aimed to revise the etiology, current treatment and evaluation of a couple with recurrent pregnancy lost in the light of literature.

**Key words:** pregnancy; abortion; recurrent pregnancy loss

### ÖZET

Abortus gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonudur. Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır. Erken gebelik kayıpları 12. gebelik haftasından önce meydana gelen abortusları kapsamaktadır. 12.-20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini, fertil kadınların ise %1'ini etkileyen endişe verici bir durumdur. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında detaylı bir tarama sonrasında bile olguların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden

bulunmamaktadır. Hem çiftler hem de klinisyen için ümit kırıcı olan bu durumun tanı ve tedavisi üreyleme ilgilene tıp dallarının en güç konularından birini oluşturmaktadır.

Günümüzde tanınal ve girişimsel işlemlerin kullanımının yaygınlaşması, bazı biyokimyasal belirteçlerin kullanılabilmesi tıbbi, cerrahi tedavi ve veya gözlem uygulanmasıyla tekrarlayan erken gebelik kayıplarında etyolojinin tespit edilmesi ve tedavisi belli bir oranda önlenebilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisi ile ilgili olarak bilinenler parental ve fetal kromozom anomalileri, yapısal uterin anomaliler, antifosfolipid sendrom (APS), bazı trombofililer, otoimmün hastalıklar bazı endokrinopatilerdir.

Bu çalışmada TGK'lı olguların değerlendirmesi, etyolojik faktörlerin ortaya konulması ve etkinliği kanıtlanmış güncel tedavi metodlarının literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** gebelik; abortus; tekrarlayan gebelik kaybı

### Giriş

Erken gebelik kayıpları kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif döneminin sık karşılaşılan problemlerinden biridir. Abortus gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olup suprapubik ağrı ve uterin kramp- larla ortaya çıkan vajinal kanama ile beraber gebeliğin uterustan atılması, gebeliğe dair bulgu ve semptomların kaybolması olarak tariflenir<sup>1</sup>. Dünya sağlık örgütü ise gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik süreci kriter alınarak, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının uterustan atılması durumunu abortus olarak tariflenmiştir<sup>2</sup>. On ikinci gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12.-20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır.

Geniş bir yelpazeye sahip olan spontan abortus insidansı %15-40 civarındadır. Spontan abortusların %62 si 12. gebelik haftasından önce görülmektedir.

Yard. Doç. Dr. Rulin Deniz, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
Tel. 0533 550 28 46 Email. rulindeniz@hotmail.com  
Geliş Tarihi: 22.04.2016 • Kabul Tarihi: 07.05.2016

Konsepsiyonların yaklaşık %30–50'si, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %15'i düşük ile sonuçlanmaktadır<sup>3-5</sup>.

Abortus insidansı anne, baba yaşları, önceki kötü obstetrik hikaye, genetik faktörler tarafından etkilenebilmektedir<sup>2</sup>. Anne yaşının 18'den küçük veya 35'den büyük olması, önceki gebelik kayıplarının sayısı ve artmış parite ile abortus riski artmaktadır. Otuz beş yaş üstünde oosit yaşlanmasına bağlı olarak anöploidi oranının artışından dolayı gebelik kaybı riskinde keskin bir artış ortaya çıkmaktadır. Yaygın olarak kabul gören görüşe göre, bir sonraki gebeliğin de kaybedilme riski kaybedilen her gebelikle birlikte artar ve 5–6 abortus sonrasında %50'nin üzerine çıkar<sup>6</sup>.

Tekrarlayan gebelik kaybı her yıl 500.000'den fazla kadını etkileyen yaygın obstetrik bir problemdir. Tekrarlayan gebelik kayıpları spontan birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin %0,5–3'ünde görülür<sup>7</sup>. Bazı kaynaklarda TKG arka arkaya 3 veya daha fazla spontan gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır<sup>8</sup>. Tekrarlayan gebelik kayıpları çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini etkilemektedir<sup>9</sup>. Fertil kadınların ise yaklaşık %1'inde görülmektedir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisinde; koagülasyon sistemi bozuklukları, genetik faktörler, anatomik faktörler, immünolojik nedenler, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler suçlanmaktadır. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden bulunamamaktadır<sup>10</sup>. Bu çalışmada TKG'lı olguların değerlendirilmesi, etyolojik faktörlerin ortaya konulması ve etkinliği kanıtlanmış güncel tedavi yaklaşımlarına değinilmiştir.

## Koagülasyon Sistemi Bozuklukları

Normal gebelikte pıhtılaşma eğilimi bir miktar artmaktadır. Trombofili; trombozlara eğilimi arttıran edinsel ya da kalıtsal olabilen koagülasyon sistemi bozukluklarından. Kalıtsal trombofililer tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindedir. Son yıllarda saptanan kalıtsal trombofili sayısı artmıştır ve TKG ile ilişkileri arasında farklı sonuçları olan raporlar bildirilmektedir.

Kalıtsal trombofili sebepleri içinde Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülendir. Faktör V Leiden; genetik bir bozukluk olup, aktive protein C (APC)'ye bozulmuş antikoagülan cevabın olduğu durum olarak tanımlanır. Kısaca APC tarafından aktive faktör V'in

inaktivasyonu bozulmuştur. Faktör V genindeki nokta mutasyonu ile APC için klivaj bölgesi hasar görür, böylece oluşan mutant faktör V Leiden proteini normale göre 10 kat daha yavaş inaktive olup dolaşımda fazla süre kalır, trombin oluşumunu artırarak protrombotik durum yaratır. Hem homozigot (daha fazla) hem de heterozigot mutasyonlar erken ve geç ilk trimester kaybını arttırmaktadır<sup>11</sup>. Faktör V Leiden mutasyonu olmadan olan kazanılmış aktive protein C direnci (APCR); gebelikteki trombotik komplikasyonlar açısından bağımsız risk faktörüdür. Bu durumda APC'nin antikoagülan aktivitesi bozulmuştur. Açıklanamayan TKG olgularının %9–38'inde APCR pozitifdir. Normal gebelikte fizyolojik olarak APCR'de artış olur. Ancak altta yatan faktör V Leiden mutasyonu veya APCR olan olgularda bu fizyolojik değişiklik daha abartılı hale gelip fetal kayıp için daha yüksek risk oluşturur<sup>12</sup>. Faktör V Leiden mutasyonu ve TKG arasında pozitif ilişkiyi gösteren bir çok çalışma vardır<sup>13</sup>. Yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlarda canlı doğum oranını arttırmak için heparin tedavisi önerilmektedir. Daha önemlisi yayımlanan randomize kontrollü çalışmalar Faktör V Leiden mutasyonunu rutin taramayı, tekrarlayan düşüğü olan ve bu mutasyonu taşıyan kadınlara tromboprofilaksiyi önermektedir.

Kalıtsal trombofiliye yol açtığı bilinen diğer sebepler Protein C ve Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, protrombin gen mutasyonudur<sup>11,14</sup>. Tromboz ve gebelik kaybına neden olan yeni tanımlanmış diğer bir patoloji ise faktör 12 eksikliğidir<sup>15</sup>. Daha az sıklıkta görülen diğer bir mutasyonda da tromboz için bilinen bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye eğilim olmaktadır<sup>16</sup>. Çalışmalarda hiperhomosisteineminin tekrarlayan düşüklere rolü olmadığı belirtilmektedir<sup>17</sup>. Bazı çalışmalarda ise hiperhomosisteineminin TKG riskini 3–4 kat arttırdığı belirtilmektedir<sup>18</sup>. Hiperhomosisteineminin defektif koryon villus vaskularizasyonuna, endotel hasarına ve prokoagülan etkilere neden olup erken fetal kayba neden olduğuna inanılmaktadır<sup>19</sup>.

Kalıtsal trombofililer ve gebelik kaybı arasındaki ilişki geniş serili meta-analiz sonuçlarına göre; protein S eksikliğinde TKG riskinde 15 kat, 22 hafta sonrası geç fetal kayıp riskinde ise 7 kat artış saptanırken, protein C ve antitrombin III eksikliği ile fetal kayıp riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir<sup>11</sup>. Trombofililer ile gebelik kayıpları arası ilişki gebelik kaybı zamanı (erken, geç) ve trombofili tipi ile değişmektedir. Yapılan

bir metaanaliz sonucuna göre trombofililerin hem erken ve hem de geç gebelik kayıplarına neden olduğu halde ikinci trimester ve daha sonraki dönem gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Sekizinci gebelik haftasına kadar maternal intervillöz kan akımının oluşmadığı düşünülecek olursa trombofiliye bağlı tromboz bu yüzden erken gebelik kayıplarını açıklayamayacaktır<sup>20</sup>.

Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda trombofili tarama endikasyonları net olarak belirtilmemiştir. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda ne trombofili taraması ne de genetik polimorfizm bakılması önerilmemektedir<sup>21</sup>. Bununla birlikte tarama, 8 haftanın üzerinde veya tespit edilmiş fetal kalp aktivitesi sonrası nedeni açıklanamayan TGK olanlarda veya tromboz veya plasental yetmezliğe bağlı olabilecek gebelik komplikasyon öyküsü olanlarda (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental dekolman) uygulanabilmektedir.

Trombofili ile ilgili gebelik kayıpları olan kadınlarda tedavi endikasyonları netlik kazanamamıştır. Kontrolsüz tedavi çalışmalarında, tekrarlayan gebelik kaybı ve bir veya daha fazla trombofilik bozukluğu olan kadınlarda tek başına veya aspirinle birlikte uygulanan heparinin canlı doğum oranını düzelttiği bildirilmiştir<sup>20</sup>. Tekrarlayan erken gebelik kaybı olan kadınlarda uygulanan rutin ampirik aspirin tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur<sup>22</sup>. Aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kombine tedavisi sadece geç gebelik kaybı ve antifosfolipid sendromu (edinsel trombofili) birlikteliği olan vakalarda önerilmelidir. Bu kombinasyon tromboembolik hadisesi olmayan tekrarlayan gebelik kaybı ve genetik trombofilili hastalara profilaksi amaçlı önerilmemelidir<sup>21</sup>.

Erken ve tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olan, etyolojisinde otoimmün faktörlerin rol oynadığı; Sistemik Lupus Eritomatozus ve Antifosfolipid sendrom (APAS) en sık görülen edinsel trombofili sebepleridir<sup>14</sup>. Antifosfolipid sendromu spesifik klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün bir hastalıktır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının %5–10 kadarından sorumlu olduğu belirtilen APAS tekrarlayan gebelik kayıplarının potansiyel olarak tedavi edilebilen bir nedenidir. Çeşitli antifosfolipid antikorlar tariflenmişse de sadece Antikardiolipin antikor ve Lupus antikoagulanı yaygın kabul görmüştür. Antifosfolipid antikorlar düşük risk popülasyonundaki %2'lik orana karşın TGK'lı olgularda %15 oranında görülmektedir<sup>23</sup>. Antifosfolipid sendromu ve TGK arasında nedensel

bir ilişki tanımlanmamış olmasına rağmen düşük doz aspirin, heparin ve steroidler ile çeşitli teröpatik çalışmalar yapılmıştır<sup>24</sup>. Yapılan bir çalışmaya göre aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kombinasyonunun antifosfolipid antikorlu bulunan kadınlarda gebelik kaybını %54 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>25</sup>. Steroidlerin TGK'lı kadınlarda canlı doğum oranını arttırdığına dair ise bir kanıt bulunamamıştır<sup>24</sup>. Birçok çalışma heparinin aspirinden daha etkili, aspirin ve heparinle kombine tedavinin de ayrı ayrı uygulamalardan daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>21,26–29</sup>.

Bu bilgiler ışığında trombofililere bağlı gebelik kayıpları erken gebelik dönemi yanında daha çok ikinci-üçüncü trimester kayıplarına neden olmaktadır<sup>30</sup>. Sonuç olarak seçilmiş TGK olgularında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu için DNA analizi, protein S eksikliği ve Antikardiolipin antikor ve Lupus antikoagulanı taraması yapılmalıdır.

## Genetik Faktörler

Kromozom bozuklukları, erken dönem gebelik kayıplarının en sık rastlanan nedenidir. Birçok düşüğün altında yatan neden embriyonun anormal karyotipe sahip olmasıdır. Erken gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının %30'unda kromozomal anomali tespit edilmektedir<sup>31,32</sup>. Abortuslarda tespit edilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısaldır (anöploidi, poliploidi), kalanlar yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir<sup>33</sup>. En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (kromozom 13, 16, 22, 23). Daha sonra monozomi X (45X) ve poliploidiler gelmektedir<sup>31</sup>. Maternal ve gestasyonel yaşa göre sınıflandırıldığında TGK'lardaki kromozom anormallik dağılımı genel popülasyonda görülenden farklıdır<sup>34</sup>. Bununla birlikte, TGK olanların %4–8'inde çiftlerden biri veya diğerinde fetüste kromozomal dengesizliğe neden olabilecek parental kromozomal anormallikleri mevcuttur<sup>35</sup>. Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili parental kromozom anomalilerinden en sık görüleni dengeli translokasyonlardır<sup>36</sup>.

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftlerin %10'undan fazlasında önceki çocuk ve yakınlarında nöral tüp defektleri, diyafragma hernisi, omfalosel, yarık damak ve yarık dudak gibi multifaktöryel patolojiler gözlenmiştir<sup>1</sup>. Bu hastalarda çiftlerin dikkatli bir hikayesi alınmalı, soy ağacı çıkarılmalıdır. Hem çiftlerin hem de abortus materyalinin karyotipik incelemesi yapılmalıdır. Paternal defekt varsa tedavide artifisyonel inseminasyon, maternal defekte ise oosit donasyonu gerekebilir<sup>1</sup>.

Çiftlerin karyotip analizi ve konsepsiyon ürününün sitogenetik analizi üçüncü erken gebelik kaybında önerilmelidir<sup>21</sup>.

## Anatomik Nedenler

Anatomik nedenler TGK'ların %15'inden sorumludur. Abortuslara yol açan anatomik nedenler; müllerian kanal defektleri gibi konjenital nedenler, uterin leiomyomlar, küretaj ya da enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar, endometrial polipler gibi edinsel nedenlerdir. Konjenital nedenlerin edinsel faktörlere göre TGK etyolojisinde daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir. Erken gebelik kayıplarından ziyade 2.-3. trimester gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkilidir. Konjenital uterin anomalilerin klasifikasyonunun netleştirilmesi, sadece obstetrik sonuçların, TGK etyolojisi açısından değil, yapılacak cerrahi girişimin seçimi ve sonuçları açısından da son derece önemlidir. Kayıplar genelde ya implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması yüzünden erken dönemde, ya da yapısal defektlere bağlı ikinci trimesterde görülür<sup>37</sup>. Vakaların %70'inde cerrahi tedavi başarılı olmaktadır<sup>17</sup>.

Uterin septum en sık görülen konjenital uterin gelişim anomalisi olup TGK'lı olgularda (%3,5 sıklık) ve genel popülasyonda tüm majör malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır<sup>38</sup>. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomali<sup>39</sup> olup ve en kolay düzeltilebilen bozukluktur. Uterin septum her zaman kötü gebelik sonuçlarıyla birlikte olmayıp özellikle TGK nedeni ise cerrahi onarım olarak histeroskopik septoplasti uygulanmasının uygun olduğu kabul görmektedir. Bikornuat veya unikornuat uterusu olan çoğu kadında obstetrik prognoz iyi olduğundan ve bu anomalilerin onarımı daha invaziv, komplikasyon riski yüksek olduğundan bu anomalilerin onarılması önerilmemektedir.

Servikal yetmezlik spontan abortusların %0.2'sinden, 2. ve 3. trimester gebelik kayıplarının %16-20'sinden<sup>40</sup> ve TGK'ların %8-15'inden sorumludur<sup>41</sup>. Preterm doğumların yaklaşık %10'unundan servikal yetmezlik sorumludur<sup>42</sup>. Cerrahi tedavisinde transvajinal veya abdominal serklaj uygulanmaktadır. Cerrahi risklerinden dolayı serklaj daha önceden 2. trimester gebelik kaybı olan seçilmiş kadınlara uygulanması önerilmektedir.

Uterin myomların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olduğunu gösteren kesinleşmiş kanıtlar yoktur. Genel olarak submüköz myomlar tek ve küçük boyutta ise

histeroskopik myomektominin faydası riskinden çok olması dolayısıyla önerilmemektedir<sup>43</sup>.

İntrauterin adezyonlar TGK'lara neden olmakla birlikte, daha sık görülen klinik prezentasyonu menstruel bozukluklar ve infertilitedir<sup>44</sup>. İntrauterin adezyonlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür ancak adezyolizis sonrası düzelme olmaktadır. Prognoz genellikle hastalık derecesiyle ilgilidir.

## Hormonal Nedenler

Gebelik kayıplarının yaklaşık %10'u endokrinolojik faktörlerle ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, luteal faz defekti, diabetes mellitus (DM), polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik problemler abortus etyolojisinde yer alır.

Regüle DM'lerde abortus oranının artmadığı, kontrolsüz DM'lerin ise abortuslara neden olabileceği bildirilmektedir<sup>45</sup>. Kontrolsüz DM varlığında spontan abortus riski 3 kat artmaktadır. Erken gebelik döneminde HbA1c düzeylerinde yükseklik olan olgularda fetal ölüm ve spontan abortus ihtimalinin arttığı bildirilmektedir<sup>37</sup>. Sonuç olarak TGK'lı kadınlarda, kan glukoz ve HbA1C düzeylerinin ölçümü bilinen veya klinik olarak tahmin edilen diyabeti olan kadınlarda yapılmalıdır, fakat bunların dışında tarama rutin olarak önerilmemektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olup yüksek HbA1C konsantrasyonu olan diyabetik kadınlara, düzeyler normal seviyeye gelinceye kadar gebe kalmamaları önerilmelidir.

Luteal faz yetmezliği TGK'ların tartışmalı nedenleri arasındadır<sup>46</sup>. Uterusta implantasyon öncesi hazırlıklar dönemindeki bazı endokrinolojik değişiklikler TGK'ya neden olabilir. Corpus luteumunun özellikle ilk 8 haftadaki yetersiz progesteron üretimi, anormal luteinizan hormon sekresyonu veya mevcut progesterona endometriyumun kötü yanıtı durumları luteal faz yetmezliği sebepleri arasındadır. Bu durum TGK'lı olguların %23'ü ile 60'ı arasında değişen oranlarda bildirilmektedir<sup>47</sup>. Serum progesteron seviyesi midluteal fazda 12 ng/ml altında olduğunda gebeliğin kaybedilme riski artar<sup>21</sup>.

Tedavide progesteron içeren vajinal suppozituarlar veya korpus luteum fonksiyonunu destekleyen progesteron preparatları, eksojen hCG, gonodotrin ve klomifen sitrat uygulamaları mevcuttur. Ancak etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Literatürde luteal faz yetmezliğinin patolojik bir durum olduğunu destekleyen sınırlı sayıda veri vardır. Bu



nedenle TGK olgularının değerlendirilmesinde luteal faz yetmezliği tanısı ile ilgili testlerin kullanılması önerilmemektedir<sup>48</sup>.

Hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarının her ikisi de üreme fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir. Son çalışmalarda tiroid stimulan hormonu (TSH) düzeylerinin gebelik kayıpları ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. TSH seviyesinin 6 mIU/ml üzerinde olmasının yüksek oranda ölü doğumla ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>49,50</sup>. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı çok düşük rapor edilmiştir. Fakat tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi olan ve belirgin hipotiroidi olup da yeterli egzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek TSH düzeylerinde belirgin olarak artmış risk bildirilmiştir<sup>51-55</sup>. Kolay tedavi edilebilir patolojiler olduğundan, tedavi sonuçları da gebelik prognozunu düzelttiğinden dolayı TGK tetkikleri arasına TSH da dahil edilmelidir. Bazı araştırmalarda antitiroid antikorlarının da gebelik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak randomize çalışmaların sonuçlarına göre, antitiroid antikorlarının TGK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir ve ayrıca antitiroid antikor pozitifliğinin günümüzde etkin tedavisi de mevcut değildir<sup>53,54</sup>. Bu nedenle tiroid otoantikor taramasının da TGK değerlendirmesi güncel algoritmasında yeri yoktur.

Polikistik over sendromu olgularının %36-56'sında TGK saptanmaktadır. Polikistik over sendromu olgularında gebelik kaybı lüteinize hormon (LH), hiperandrojenemi ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında PKOS olmadan insülin rezistansı ve obezitenin birlikte tekrarlayan düşükle ilgili olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>. Çalışmalarda metforminin özellikle anormal glukoz tolerans testi olanlarda gebelik kaybı oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Polikistik over sendromu ve insülin direnci olgularına metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur<sup>57,58</sup>. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda abortus oranlarında klomifen sitrat ve metformin arasında bir fark olmadığı belirtilmektedir. Obez PKOS'lu kadınlarda kilo verme basit ve başlangıçta önerilmesi gereken yöntemdir. Sonuç olarak seçilmiş TGK olgularında klinik ve laboratuvar olarak PKOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir.

Hiperprolaktineminin ovaryan granüloza hücrelerinden progesteron salınımını inhibe ederek (luteal faz

defektine neden olarak) endometriyal defektlere sebep olabileceği düşünülse de TGK'larda ki rolü net değildir<sup>49,59</sup>. Bazı çalışmalarda bromokriptin tedavisiyle başarılı gebelik oranları bildirilmektedir. Bunun için hiperprolaktinemili TGK'lı olguda tedavi sonrası gebelik önerilmesi düşünülebilir.

Nedeni açıklanamamış TGK'lı olan kadınlarda nedeni bilinen olgulara göre adetın üçüncü günü foliküler stimulan hormon (FSH) ve estradiol (E2) değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada olguların %58'inde TGK nedeni olarak adetın 3. gününde FSH veya E2 yüksekliği gösterilmiştir<sup>60</sup>. Menstrasyonun 3. günü FSH, E2 düzeyi arttıkça oosit kalitesi ve sayısı azalacaktır ve bu kötü kaliteli oositlerden oluşacak embriyolarda kromozom anomalisi ve dolayısıyla düşük insidansı da artmaktadır. Her TGK olgusunda yaşına bakılmadan adetın üçüncü günü FSH düzeyine bakılmalıdır.

## İmmünolojik Faktörler

Otoimmün immünolojik faktörlerden APAS'a yukarıda değinilmiştir. İnsanlarda TGK'nın alloimmün nedeni konusunda veriler çelişkilidir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının oluşmasında öne sürülen alloimmün mekanizmalar içinde; anne-baba arasındaki HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir<sup>61</sup>. Ancak öne sürülen alloimmün mekanizmalardan hiçbiri kesin olarak gösterilememiştir. Annenin babaya karşı immün yanıtı için HLA tiplmesi veya lökosit popülasyonunun belirlenmesi gibi immünolojik testler bazı klinisyenler tarafından önerilmektedir. Bu görüş gebelik ürününün semiallojenik graft olarak maternal immünolojik reddinin TGK nedeni olduğu hipotezine dayanmaktadır. Ancak çoğu araştırma bu testleri desteklememektedir. Alloimmünizasyon taraması ve buna bağlı tedavinin klinik prognozu iyileştireceğine ilişkin kanıt yoktur. Birçok ampirik tedavi yöntemi tarif edilmiş olup bunlar arasında en popüler yöntemlerden biri annenin paternal lökositlerle immünizasyonudur. 183 hastanın katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada lökosit immünoterapisi verilmesinin klinikte katkısı olmadığı belirtilmiştir<sup>62</sup>. Lökosit immünoterapisi günümüzdeki bilgilere göre TGK tedavisinde önerilmemektedir. Lökosit immünoterapisinin yerine önerilen intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin etkinliğini gösteren iyi planlanmış geniş serili çalışmalar da bulunmamaktadır. Antifosfolipid sendrom hariç, immünolojik nedenlerin TGK ile ilişkileri çok zayıftır.

## Enfeksiyonlar

Herhangi bir bakteriyel veya viral enfeksiyon uterusu yayılarak sporadik abortusa neden olabilir. Ancak ileri sürülen periyodik raporlarda enfeksiyon ajanlarının TGK'ya neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Sonuç olarak güncel literatür bilgilerine göre TGK'lı olgularda enfeksiyon taramasının rutinde yeri yoktur.

## Çevresel Faktörler

Güncel verilere göre çevresel ajanların tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur.

Diyetteki herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri yoktur.

Sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan düşük riskini attırdığı belirtilmiştir. Sorumlu mekanizmalar net değildir fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabilir<sup>63</sup>.

Gebeliğin ilk 8 haftasında alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilir<sup>64</sup>. Beş yüz kırk altı kişi ile yapılan başka bir prospektif çalışmada gebelik süresince düşük düzeyde alkol tüketiminin anlamlı abortus riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir<sup>65</sup>.

Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışmada ağır kafein tüketiminin, spontan düşük riskinde 2 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>66</sup>.

İsotretinoin yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir<sup>67</sup>.

Son kanıtlar ışığında, 5 Rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk yoktur. Brent'e göre 20 Rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmecektir<sup>68</sup>.

## Sonuç

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan olguların değerlendirme sürecine öncelikle ayrıntılı hikaye, fizik muayene ile başlanmalıdır. Tüm gebelik kayıplarının hangi dönemde (preembriyonik, embriyonik) olduğu, düşük

öncesi fetal kalp atımının görülüp görülmediği ve abortus şekli ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Erken dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında; yapılan geniş serili çalışmalarda en sık nedenin genetik anomaliler olduğu ortaya konulmuş olup, bu olguların taranmasında öncelikle hem parental kromozom analizi hem de fetal ürünlerden direkt veya anne periferik kan örneklerinden indirekt kromozom analizi yapılması önerilmektedir.

Geç dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında ise özellikle anatomik sebepler, immünolojik nedenler daha olasıdır. Bu olgularda anatomik sebeplerin taramasında detaylı pelvik muayene, ultrasonografi, sonohistografi, histeroskopi, seçilmiş olgularda ise magnetik rezonans yapılmalıdır. İmmünolojik patolojilerin taranmasında tarama endikasyonları net olarak belirtilmemişse de seçilmiş olgularda (özellikle 8 haftanın üzerinde veya tespit edilmiş fetal kalp aktivitesi sonrası nedeni açıklanamayan TGK'lı olgular ve tromboz veya plasental yetmezliğe bağlı olabilecek gebelik komplikasyon öyküsü olanlarda) otoimmünitenin değerlendirilmesi için antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülanı, trombofili değerlendirilmesi için faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, protein S düzeyi ve protrombin gen mutasyonu taraması yapılması önerilmektedir.

Kontrolsüz DM'nin ve subklinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidinin TGK ile olan ilişkisi nedeniyle anamnez ve fizik muayenede şüphelenilen bu tip olgularda glukoz, HbA1c, TSH değerleri kontrol edilmelidir. Seçilmiş TGK olgularında klinik laboratuvar olarak PKOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir. Nedeni açıklanamamış TGK'lı olgularda over rezervinin değerlendirilmesi için adetün üçüncü günü FSH ve E2 düzeylerine bakılması önerilmektedir.

Herhangi bir çevresel toksin, radyasyon, ilaç maruziyeti ve bilinen jinekolojik obstetrik enfeksiyon sorgulanmalıdır. Ancak güncel literatür bilgilerine göre tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda enfeksiyon taramasının ve çevresel nedenlerin taranmasının rutinde yeri yoktur. Diğer tetkikler ise sadece klinik olarak şüphe duyulan olgularda yapılmalıdır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları, çiftler ve bu durumun tanısı ve tedavisiyle ilgilenen klinisyenler için yıpratıcı bir durumdur. Aileye danışmanlık hizmeti verilmesi ve gerekirse profesyonel psikolojik destek almaları sağlanmalıdır. Hastaların yarısında belirgin neden bulunamayacağı bilinmesine rağmen yine de bu gruptaki

hastalara tedavi edilmeden bile başarılı gebelik elde edilebileceği bilgisi verilmelidir. Bu olgularda amaç gebelik arzulan kadınlarda sağlıklı, komplikasyonsuz ya da minimum komplikasyonla gebeliğin devamı ve sonlanmasına katkıda bulunabilmektir.

Gelecekte TGK'lı olgularda etyolojik nedenlerinin belirlenmesi ve üzerinde fikirbirliği sağlanabilmiş standart tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için randomize, kontrollü ve geniş hasta popülasyonlu yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

- Atasü T, Şahmay Ş. Abortus. Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001;37:533-45.
- Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. Obstetrik, Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal & Nobel, Ankara, 2001;1076-85.
- Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 1982;38:447-53.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988;319:189-94.
- Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, eds. Human Genetics. Berlin: Springer-Verlag; 1987;233-44.
- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997;12:387-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin 2001;24:1-8.
- Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F (eds), Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment. London, UK. RCOG Press, 1988;9-17.
- Roman E. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. J Epidemiol Community Health 1984;38:29-35.
- Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. Fertil Steril 1996;66:24-9.
- Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. Lancet 2003;361:901-8.
- Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. Hum Reprod 2001;16:961-5.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thromb Haemost 1997;77:822-4.
- Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N. Gebelik ve Hiperkoagülabilité. Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel, 1. Baskı, İstanbul, 2002;20:277-91.
- Pauner HU, Burfeind P, Kosterling H, et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. Fertil Steril 2003;80:590-4.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111-3.
- Foka ZJ, Lambropoulos AF. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. Hum Reprod, 2000;15:458-62.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. Fertil Steril 2000;74:1196-9.
- Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. Hum Reprod 2000;15:954-60.
- Younis JS, Ohel G, Brenner B, et al. The effect of thrombophilia on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. BJOG 2000;107:415-9.
- Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;201:18-26.
- Rai R, Backos M, Baxter N, et al. Recurrent miscarriage: aspirin a day? Hum Reprod 2000;15:2220-3.
- Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod 1995;10:2001-5.
- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1318-23.
- Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol 2002;99:135-44.
- Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. Br J Obstet Gynecol 1993;100:909-13.
- Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996;14:131-6.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss; treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1584-9.
- Tulppala M, Marttunen M, Söderström-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. Hum Reprod 1997;12:1567-72.
- Sarig G, Younis JS, Hoffman R, et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. Fertil Steril 2002;77:342-7.
- Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet 1985;70:11-7.

32. Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions, In: Porter IH, ed. *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment*, Academic Press, New York 1986, 133.
33. Philipp T, Philipp K, Reiner A, et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of development defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18:1724–32.
34. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
35. Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979;32:389–95.
36. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 1989;33:14–53.
37. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:33–9.
38. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
39. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–74.
40. Stromme WB, Haywa EW. Intrauterine fetal death in second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1963;85:223–33.
41. Jewelewicz R. Incompetent cervix. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Semin Perinatol* 1991;15:156–61.
42. Iams JD, Jhonson FF, Sonek J, et al. Cervical incompetence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097–106.
43. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1489–92.
44. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:986–93.
45. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, et al. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39:225–31.
46. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1975;122:262–3.
47. Tulppala M, Björnsen UM, Stenman UH. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva, *Fertil Steril* 1991;56:41–4.
48. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:85–101.
49. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res* 2016;6:79–83.
50. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
51. Abalowich M, Gutierrez S, Alceraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
52. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid auto-antibodies. *JAMA* 1990;264:1422–5.
53. Rushworth FH, Backos M, Rai R, et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid antibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
54. Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
55. Kuttteh WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843–8.
56. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res* 2002;10:551–4.
57. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951–3.
58. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, et al. Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:118–27.
59. Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of prolactin on follicle-stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. *Fertil Steril* 2000;73:99–105.
60. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000;74:335–7.
61. Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time of, appearance of, significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:294–8.
62. Ober C, Karrison T, Odem RR, et al. Mononuclear cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:365–9.
63. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996;66:679–89.
64. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol used prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999;17:101–7.
65. Cavallo F, Russo R, Zotti C, et al. Ruggeni AM. moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol* 1995;30:195–201.
66. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
67. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, et al. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1991;324:727–33.
68. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59:182–204.