



RECEP TAYYIP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA SCUBE1 DÜZEYİNİN
VE CAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sabri ÇOLAK**

Rize, 2013



RECEP TAYYIP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA SCUBE1 DÜZEYİNİN VE
CAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININDEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sabri ÇOLAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

Rize, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar olan süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan çok kıymetli hocam Doç. Dr. E. Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN'e teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim boyunca sundukları bilimsel, verimli ve destekleyici ortam için tüm değerli hocalarıma derin takdirlerimi ifade etmek isterim. Birlikte zevkle çalıştığım sevgili asistan arkadaşım Dr. Uğur ÇOBANOĞLU ve diğer asistan arkadaşlarıma, değerli ebe arkadaşlarıma en içten şekilde teşekkür ederim.

Ailemedesteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Tekrarlayan gebelik kayıplarında scube1 düzeyinin ve carotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi

Amaç: Tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta grubu ile tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmayan hasta grubu arasında scube1 düzeyinin ve carotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi

Materyal ve Metot: Prospektif ve tek merkezli çalışmaya 20-40 yaş arasında 30 tekrarlayan gebelik öyküsü olan, 30 tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmayan hasta olgusu alınmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve kontrol grubunda anatomik kalıtsal endokrin trombofilik defekti olanlar çalışma kapsamına alınmamıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında scube1 düzeyinde ve ölçülen carotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı araştırılacaktır.

Bulgular: TGK kaybı olan hastaların ortalama SCUBE1 düzeyleri (16,44±5,43)kontrol grubunun ortalama SCUBE1 düzeylerinden (10,17±5,19)istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p=0,001). TGK kaybı olan hastaların ortalama CIMT düzeyleri (0,60±0,09)kontrol grubunun ortalama CIMT düzeylerinden (0,44±0,07) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir(p=0,001). Hasta ve kontrol grubunun BMI ortalamaları arasında bir fark bulunamamıştır(p>0,05). Kontrol grubunun yaş ortalaması (30,73±2,90) ile çalışma grubunun yaş ortalaması (30,47±4,83) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,120).

Sonuç: TGK etiyojisinde iskemi ve endotelyal disfonksiyon etkili olmaktadır. Gelecekte bu konu üzerine yapılacak çalışmalar TGK 'nın tanı tedavi ve yönetimine ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan Gebelik Kayıpları SCUBE1, CIMT

ABSTRACT

Objective: Evaluation of carotid artery intima media thickness and scube1 concentration in patients having recurrent pregnancy loss and not having story of it.

Material and Methods: This case control study was performed between July 2012 and December 2012, at the Department of Obstetrics and Gynecology of Recep Tayyip Erdoğan University School of Medicine. Serum SCUBE1 concentrations and CIMT were assessed in 30 women with a history of two or more unexplained first trimester miscarriages (group 1), and 30 healthy pregnant women (group 2) in the first trimester. SCUBE1 and CIMT, adjusted SCUBE1 concentrations and CIMT were compared between the groups. Statistical analysis was performed using Student's t-test, Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test and Pearson correlation analysis. Patient having anatomic hereditary endocrine thrombophilia defects aren't included in this study.

Findings: Average SCUBE1 level ($16,44 \pm 5,43$) in RPL patients is significantly higher compared to the control group patients' SCUBE1 level ($10,17 \pm 5,19$) statistically. ($p=0,001$). Average CIMT level in RPL women ($0,60 \pm 0,09$) is significantly higher compared to control group's CIMT levels ($0,44 \pm 0,07$) statistically. ($p=0,001$). There is no difference between the BMI levels in each group. ($p>0,05$). There is no difference between the age in each group. ($p=0,120$).

Results: Ischemia and endothelial dysfunction is effective in RPL etiology. Future studies on this topic will shed light to the RPL diagnosis, treatment and management.

Keywords: RPL, SCUBE1, CIMT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ÖZET	<i>iv</i>
İNGİLİZCE ÖZET	<i>v</i>
İÇİNDEKİLER	<i>vi</i>
TABLolar DİZİNİ	<i>ix</i>
ŞEKİLLERDİZİNİ	<i>x</i>
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	<i>xi</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları	3
2.1.2. Gebelik Kaybı Epidemiyolojisi	7
2.1.3. İnsidans	7
2.1.4. Transvaginal Ultrasonografinin Prognostik Değeri	9
2.2. Kromozom Anomalileri	9
2.2.1. Anöploidi	10
2.2.2. Kromozomal Yeniden Düzenlenme	11
2.2.3. Parental Kromozomal Anormallikler	11
2.2.4. Yaşlanma ve Gamet Anöploidi	14
2.2.5. Abortus Karyotiplenmesi	16
2.2.6. Preimplantasyon Genetik Tanı ve Anöploid Taraması	18
2.3. Uterin Faktör	19
2.3.1. Konjenital Uterin Malformasyonlar	20
2.3.2. Uterin Leiomyomlar	23
2.3.3. İntrauterin Adezyonlar (Asherman Sendromu)	24
2.3.4. Endometrial Polipler	25
2.3.5. Defektif Endometrial Reseptivite	25
2.4. İmmün Mekanizmalar	26
2.4.1. Otoimmün Bozukluklar	26
2.4.1.1. Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE)	26
2.4.1.2. İmmün Modülasyon	27
2.4.1.3. Antifosfolipit Sendromu	28

2.4.1.4. Tiroid Hastalıkları ve Antikorları	31
2.5. Alloİmmün Bozukluklar	32
2.6. Koagulasyon Faktörleri	34
2.6.1. Normal Hemostaz Mekanizması ve Koagülasyon Sistemi	35
2.6.2. Faktör V Leiden mutasyonu	36
2.6.3. Protein S ve Protein C	37
2.6.4. Kalıtsal Trombofili	38
2.7. Endokrin Faktörler	41
2.7.1. Tiroid hastalıkları	41
2.7.2. Diabet	42
2.7.3. PKOS	42
2.7.4. Luteal Faz Defekti	43
2.7.5. Hiperprolaktinemi	45
2.8. Enfeksiyonlar	45
2.9. Çevresel Faktörler	47
2.10. Çölyak Hastalığı	48
2.11. Değerlendirme	48
2.11.1. Çiftlerin Değerlendirilmesi	49
2.11.2. Öykü Fizik Muayene	49
2.11.3. En Yararlı Testler	50
2.11.3.1. Karyotip	50
2.11.3.2. Uterin Değerlendirme	51
2.11.3.3. Antikardiolipin Antikorları ve Lupus Antikoagulanı	53
2.11.3.4. Tiroid Fonksiyonları	56
2.11.4 Daha Az Faydalı Testler	57
2.12. Tedavi	59
2.13. SCUBE1	60
2.14. CIMT (Carotis İntima Media Kalınlığı)	63
3. HASTALAR VE YÖNTEM	65
3.1. Çalışma Grubu	65
3.2. Çalışma Yöntemi	65
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	65
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	71

6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EK	97



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojisi	3
Tablo 2. Genç kadınlarda erken gebelik kayıp riskleri	5
Tablo 3. Trombofilinin konjenital ve akiz sınıflaması	40
Tablo 4. Konjenital trombofilinin risk sınıflaması	40
Tablo 5. TGK da değerlendirme ve tedavi seçeneklerini	55
Tablo 6. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	62
Tablo 7. Gravida, parite ve abortus sayılarına ilişkin dağılımlar	62
Tablo 8. SCUBE-1 düzeyi ve karotis intima kalınlığı dağılımı	62
Tablo 9. Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri	63
Tablo 10. Gruplara göre gravida, parite ve abortus sayılarına ilişkin Değerlendirmeler	64
Tablo 11. Gruplara göre SCUBE-1 düzeyi ve karotis intima kalınlığı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Spontan gebeliklerin prognozunu göstermektedir.	8
Şekil 2. Koagülasyon kaskadı	36
Şekil 3. Unstimule plateletlerde SCUBE1 lokalizasyonları.	57
Şekil 4. Sağ CIMT ve Sol CIMT örnekleri	59
Şekil 5. Yaşların gruplara göre dağılımı	63
Şekil 6. Gruplara göre gravida, parite ve abortus sayıları değişimi değerlendirmeleri	64
Şekil 7. Gruplara göre SCUBE-1 düzeyleri değişimi	65
Şekil 8. Gruplara göre karotis intima kalınlıkları değişimi	66
Şekil 9. Gruplara göre SCUBE-1 düzeyleri ve Karotis İntima Kalınlıkları değişimi	66

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
SCUBE1	: Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s,Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-domain-containing protein 1
CIMT	: Carotis İntima Media Thickness
DES	: Dietilstilbestrol
HCG	: Human koryonik gonadotropin
FISH	: Flörosan insitu hibridizasyon
HLA	: Human Lökosit Antijen
FSH	: Folikül stimulan hormon
E2	: Estradiol
IVF	: İn vitro fertilizasyon
HSG	: Histerosalpingografi
MR	: Magnetik Rezonans
IVP	: İntra venöz pyelografi
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozis
TNF	: Tümör nekrozis faktör
NK	: Natural Killer
APS	: Antifosfolipit Sendromu
PAI	: Plasminojen aktivatör inhibitör
TSH	: Tiroid stimulan hormon
PKOS	: Polikistik over sendromunda
LH	: Luteinizan hormon
GnRH	:Gonadotropin serbestleştirici hormon
USG	:Ultrasonografi
TVU	: Transvaginal ultrason
TPO	:Tiroid peroksidaz
ANA	:Antinükleer antikor
HMG	:Humal menopozal gonodotropin
IMA	:İskemi modifiye albümin
KVH	: Kardio vasküler hastalık
FMD	: Flow- mediated dilation

1. GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) jinekolojinin en zor ve can sıkıcı konularından biridir. Çünkü genellikle etiyojisi tespit edilemez ve kanıta dayalı tanı ve tedavi stratejileri çok azdır. TGK' nin genel olarak kabul edilen etiyojisi anatomik, immünolojik, endokrinolojik ve genetik bozukluklar, enfeksiyonlar, trombofililer ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılabilir.¹ Bu etiyojisi faktörler arasında kabul edilen bir teori; hemostatik hataların plasental yatak damarlarında tıkanıklığa yol açarak, gebelik sırasındaki koagülasyon faktörlerindeki değişiklikler sebebiyle TGK 'nın meydana gelebileceğidir.² Aynı zamanda erken gebelik döneminde plasental yatakta fizyolojik olarak iskemik bir ortam söz konusudur. Bu iskemi trofoblastları oksidatif stresin olası zararlarından koruyan bir mekanizmadır. İskemiye yatkın kişilerde bu iskemik ortamın aşırı olması da TGK etiyojisinde rol oynayan bir etkidir.³

SCUBE1 (signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-domain-containing protein 1) SCUBEgen ailesinden tanımlanmış bir hücre yüzey proteindir.⁴ Bu protein trombositlerde alfa granüllerde depolanır ve trombosit stimülasyonu veya aktivasyonunda hücre yüzeyine doğru harekete geçer.⁵ İskemik durumlarda kandaki seviyesi yükselen bir protein olduğundan TGK ve iskemi ilişkisinde rol oynaması muhtemel bir proteindir.

Vasküler yapıların işlevlerini tam ve doğru şekilde yapabilmeleri için sağlam bir endotel yapısına sahip olması gerekir.⁶ Kardiovasküler hastalıkların öngörülmesinde kullanılan bir yöntem de carotis intima media thickness (CIMT) ölçülmesidir. Bu yöntem damarsal patolojilerin erken tanınmasında kullanılan tekrarlanabilir, ucuz, hızlı ve risk taşımayan bir görüntüleme yöntemidir. Vasküler endotelyal bir bozukluk olan aterosklerozun erken tanısında kullanılan bu proinflatuar belirtecin bozulmuş endotelyal yatak sebebiyle gelişebilecek gebelik kayıplarının öngörülmesinde kullanılabilirdiği düşünülebilir.

Biz çalışmamızda iskemi ve vasküler patolojilerin TGK etiyojisindeki yerini araştırmayı hedefledik. Bu amaçla TGK öyküsü olan hastalarda SCUBE1 düzeyleri ve CIMT ölçümlerini yaparak TGK öyküsü olmayan kadınlarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

TGK klasik olarak 20 gebelik haftasından önce klinik olarak tanımlanmış 3 veya daha fazla gebeliğin kaybı olarak tanımlanır. Ektopik, molar veya biokimyasal gebelikler bu tanımlamaya dahil edilmez. Fakat bazı araştırmacılar bu tanımın farklı varyasyonlarını kullanmaktadır. Örneğin, sensitif human koryonik gonadotropin ölçümleriyle tespit edilmiş gebelikler bazı çalışmalara dahil edilmekte veya iki gebelik kaybından sonra ileri araştırma veya tedavilere başlanmaktadır. The American Society for Reproductive TGK' nı ultrason veya histopatolojik değerlendirmeyle tespit edilmiş iki veya daha fazla gebeliğin kaybı olarak tanımlamakta ve her kayıptan sonra değerlendirme ve üç veya daha fazla düşükten sonra tam bir araştırma önermektedir.⁷ Etiyolojik faktörlerle ilgili bir sınıflandırma aşağıda verilmiştir(Tablo 1).

Tablo 1. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojisi

Etiyoloji	Hastalık
Epidemiyolojik	Hastanın üreme öyküsü
	Hasta yaşı
Beslenme	Hiperhomosisteinemi
	Folat eksikliği
	Vitamin B12 eksikliği
Jinekolojik	Servikal yetmezlik
	Myoma uteri
	Uterus yapısal bozuklukları (uterin septum, uterus didelphis, bikornuat uterus)
	In utero DES maruziyeti
	Primer endometrial bozukluk (Asherman send., endometrial fibrzis)
Enfeksiyon	Ureoplasma urealyticum
	Mycoplasma hominis
	Toxoplasmosis
	Cytomegalovirus
	Listeria monocytogenes
	Parvovirus B19
	Klebsiella pneumoniae

Tablo 1'in devamı

Endokrin	Hipertroidizm
	Hipotroidizm
	Diabetes mellitus
	Hiperglisemi ve insülin rezistansı
	LH hipersekresyonu
	Hiperandrojenemi
	Hiperprolaktinemi
Polikistik over sendromu	
Genetik	Fetus veya düşük materyaline ait kromozomal anomaliler (dengeli translokasyonlar, inversiyon)
	SYCP3 gen mutasyonu
	Oosit mitokondri mutasyonu
	ABO uyumsuzluğu
	HLA G polimorfizmi
	Annexin A5 gen polimorfizmi
	Sitokin gen polimorfizmi
	TNF- α gen polimorfizmi
	IFN- γ gen polimorfizmi
	IL-1 β gen polimorfizmi
	IL-1 reseptör antagonist polimorfizmi
	IL-4 gen polimorfizmi
	IL-6 gen polimorfizmi
IL-10 gen polimorfizmi	
TGF- β gen polimorfizmi	
İmmunolojik otoimmün	Antifosfolipid antikor sendromu
	Otoimmün tiroiditis
	Romatoid Artrit
	SLE
	Sjögren hastalığı
	Psöriasis
	Çölyak hastalığı
	Behçet hastalığı
	Otoimmün trombositopenik purpura
	Otoimmün hemolitik anemi
Miyastenia Gravis	
Ig M gamopatisi	
Alloimmün	Rh uyumsuzluğu
	ABO uyumsuzluğu
Hematolojik	Trombofili (akiz ve konjenital)
	Homozigot orak hücreli anemi

TGK konusunda etiyoloji, değerlendirme ya da yönetimi üzerine yapılan çalışmalar genellikle kusurludur. Genel olarak kabul edilmiş TGK kriterlerine bağlı kalmama, bias, kontrol gruplarının uygun seçilmemesi, anöploidik fetusların çalışmalardan çıkarılmaması, kohort monitorizasyonunun dengesiz yapılması, çalışmaların erken sonlandırılması ve fetal kalp atımlarının tespitinden sonraki gebelik kayıplarının çalışmalara dahil edilmesi bu çalışmalarda en sık görülen kusurlardır.⁸

1930 ve 1940'larda popüler teori spontan gebelik kaybı riskinin her kayıptan sonra progresif olarak arttığı yönündedir. Malpas ve daha sonra Eastman'ın varsayımlarına göre yapılan hesaplamalarda ard arda 3 gebelik kaybının bir sonraki gebelik kayıp riskini %73-84 oranında arttırdığını göstermiştir.^{9,10} O tarihlerde tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavilerinin (hormonlar, vitaminler, psikoterapi) etkinliğini araştıran çalışmaların kontrolü teorik idi; tedavi edilen kadınlardaki gebelik kayıp insidansı tedavi edilmeyen veya plasebo ile tedavi gören kadınlarda görülen gerçek insidanstan çok beklenen veya tahmin edilen orana benzerdir. Maalesef bu gibi kısa süreli çalışmaların sonuçlarından biri dietilstilbestrol (DES)'ü de içeren tedavilerin gerçekte olmadığı halde etkin olduğu şeklindeki, yanlış sonuçtur.

Yıllar sonra, deneysel gözlemlere dayalı klinik çalışmalar, 3 gebelik kaybı sonrası kayıp riskinin beklenenden az olduğunu (%30-45) ve daha önceki canlı doğum sayısı ile değiştiğini göstermiştir (doğum yapmamışlarda %40~45; bir veya daha fazla doğumda %30).¹¹ Tablo 2 de daha önce meydana gelen düşük sayısı ile sonraki gebeliklerdeki düşük riski oranlarının ilişkisi gösterilmektedir.

Tablo2. Genç kadınlarda erken gebelik kayıp riskleri¹¹

	Önceki Düşük Sayısı	Sonraki Gebelikte Düşük Risk Yüzdesi
En az bir canlı doğumu olan kadınlar	0	% 12
	1	% 24
	2	% 26
	3	% 32
	4	% 26
	6	% 53
Canlı doğumu olmayan kadınlar	2 veya fazla	% 40-45

Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesini haklı çıkaran veya araştırma alanını tanımlayan belirlenmiş gebelik kayıp sayısı veya kesin olarak saptanmış kriter bulunmamaktadır. Kararlar bireyselleştirilmeli ve anne yaşı, erken gebelik kayıp zamanı, kişinin ve ailenin tıbbi öyküsü, çiftin kaygı durumu gözönüne alınmalıdır. Günümüzde tekrarlayan gebelik kaybı çoğunlukla 3 veya daha fazla gebelik kaybı (ard arda olması gerekmeden) olarak tanımlanır.¹² Çoğu araştırmacı ayrıca arka arkaya 2 spontan gebelik kaybı ve aşağıdakilerden herhangi birisinin olması durumunda klinik değerlendirme ve tedavinin uygun olacağını düşünmektedir:

- Erken gebelik kaybı öncesi gözlenmiş embriyonik kalp aktivitesi.
- Erken gebelik materyalinde normal karyotip.
- Anne yaşının 35'in üzerinde olması
- İnfertilite.

TGK primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer TGK viabilite sınırına asla ulaşamamış tekrarlayan düşükleri olan kadınları tanımlarken, sekunder TGK herhangi bir zamanda canlı bir doğum gerçekleştiren tekrarlayan düşükleri olan kadınları tanımlar. Sekonder TGK olan hastaların prognozu daha iyidir.¹³ Multipl spontan düşükleri olan bu kadınların hangilerinin canlı bir doğum gerçekleştirebileceğini gösteren spesifik bir tanı yöntemi yoktur.

Tüm erken gebelik kayıplarının çoğunluğu, sperm, yumurta veya erken embriyonik gelişim sürecindeki kromozom anormallikleri sonucu oluşur ve rastlantısal olaylardır. Düzenli tekrar eden gebelik kayıpları tek başına tesadüf sonucu oluşabilir, fakat etkilenen çiftlerin en azından bir kısmında hazırlayıcı faktör vardır. Araştırılan tüm faktörlerin içerisinde tekrarlayan gebelik kayıp nedenlerinden kesin olarak kabul edilenler; genetik (her iki partnerin dengeli kromozom translokasyonu, anne yaşı ile ilişkili artmış anöploid oosit prevalansı), anatomik (konjenital ve kazanılmış uterin anormallikler) veya immünolojik (antifosfolipit sendromunun trombotik komplikasyonları) faktörlerdir. Alloimmünopatoloji, kalıtsal trombofililer (faktör V Leiden ve diğerleri), endokrinopatiler (tiroid bozuklukları, diabet. luteal faz yetersizliği), infeksiyonlar (genital mikoplazma) ve çevresel faktörler (sigara, alkol veya kafein tüketimi) araştırılmıştır fakat tekrarlayan gebelik kayıplarının saptanmış nedenleri değildir. Ayrıntılı bir değerlendirilmeden sonra, etkilenen çiftlerin yansından fazlasında tekrarlayan gebelik kayıplarının nedeni açıklanamamıştır.

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan tüm çiftlerde, eğitim önemli bir görüş açısı sağlamaktadır; çoğu çift herhangi bir hazırlayıcı faktörün tespiti için değerlendirilmeyi kabul etmektedir. Bir neden saptanırsa, özgün değerlendirme ve tedavi başarılı bir gebelik için prognozu düzeltebilecektir. Herhangi bir neden bulunamazsa yeniden değerlendirme ve güven vermenin anlamı olmayacaktır.

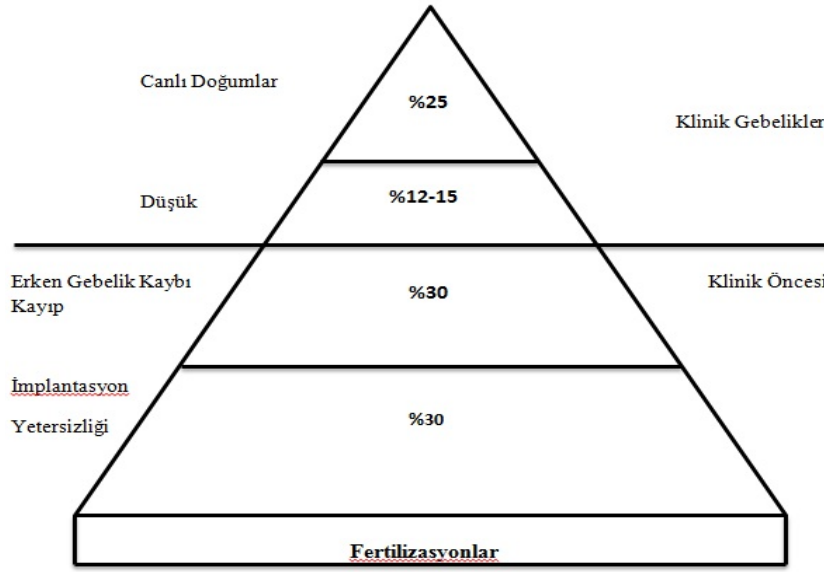
2.1.2. Gebelik Kaybı Epidemiyolojisi

Erken gebelik kaybı birçok çiftin düşündüğünden daha sık görülen bir olaydır. Kromozomal bozukluk olan gebeliklerin hemen hepsi, çoğu 10. haftadan önce olmak üzere spontan düşükle sonuçlanırken normal karyotip olan gebeliklerin %90'nın dan fazlası devam etmektedir.^{14,15} Bu yüzden gebelik kaybı kalite kontrolü için doğal bir seleksiyon olarak görülebilir. Gebelik kaybının, sık görülen, normal ve kaçınılmaz olduğunun öğrenilmesi çoğu kişide daha önceki kayıplara bağlı duygusal problemleri veya bir sonraki gebelikteki kaygıyı gidermez^{16,17} fakat doğru görüş açısı önemlidir ve faydalıdır.

2.1.3. İnsidans

Klinik olarak tespit edilmiş gebeliklerin %12-15'i 4. ve 20. gebelik haftası arasında spontan olarak kaybedilmektedir. Bununla beraber klinik olarak tespit edilmiş ve fark edilmemiş, gizli erken kayıplarla birlikte gerçek erken gebelik kayıp oranı, yaşa bağlı olarak 2-4 kat fazladır. Gebelik planlayan, sağlıklı genç bayanlarda yapılan çalışmalar farkında olmadan gebe kalıp gebeliğin sonlandığı durumlarda idrarda geçici olarak human koryonik gonadotropin (hCG) tespit edildiğini göstermiştir.¹⁸⁻²⁰ Gebeliklerin %30-60'ı ilk 12 haftada düşükle sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların en az yarısı fark edilmemektedir. İlk gecikmiş mens öncesi gebelik kaybı önemlidir.²¹ Farkedilebilen gebelik kayıplarının çoğu 8. gebelik haftasından önce olur ve 12. haftadan sonra kayıp nadirdir.²² Şekil 1 de spontan gebeliklerin canlı doğumla sonuçlanma oranı ve meydana gelen düşüklerin klinik olarak tespit edilebilme oranları gösterilmektedir.

Gebe kadınların yaklaşık %15'i bir kez spontan gebelik kaybı yaşarken, iki düşük yaşayanlar %2 ve üç ve fazla düşük yaşayanlar %0,4-1 dir.²³ Düşük prevalansı gebeliğin erken dönemlerinde ve anne yaşının artmasıyla artar. Gebelik kaybının 6 haftadan küçük gebeliklerde oluşma riski %22-57 iken 6-10 hafta arası %15, 10 haftadan büyük gebeliklerde %2-3 oranında görülür.²⁴



Şekil1. Spontan gebeliklerin prognozunu göstermektedir.

Yapılan birçok çalışma spontan gebelik kayıp riskinin geçmişteki obstetrik hikaye ile değiştiğini göstermiştir.²⁵⁻²⁷ Genellikle ilk gebeliği olanlar, daha önceki gebelikleri isteğe bağlı sonlandırılan kadınlar ve daha önceki veya son gebeliği başarılı olarak tamamlananlarda spontan gebelik kayıp riski düşüktür (%4-6). Önceki gebeliği kayıpla sonuçlanan bayanlarda bir sonraki gebelikteki kayıp riski yüksektir (% 19-24).²⁵ Başarılı bir gebelik gerçekleşmesine rağmen bir gebelik kaybı olanlarda sonraki gebelikte spontan kayıp riski artmaktadır. Beraber değerlendirildiğinde mevcut kanıtlar gebelik kaybı sayısı ile birlikte kayıp riski derece derece artmaktadır.¹¹ Ard arda 4 gebelik kaybı sonrası risk %4'ü iken 6 ve üzerindeki kayıp sayısında risk %50'yi geçmemektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olup daha önce canlı doğum hikayesi olmayanlarda risk hafif yüksek olabilir.

Obstetrik hikayesinden bağımsız olarak, klinik spontan kayıp riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşından önce risk %7-15, 30-34 yaşında %8-21 iken 35-39 yaşlarda %17-28, 40 yaş ve üzerinde ise bu %34-52'ye çıkmaktadır.²⁸⁻³³ Gebelik kaybı hikayesi olan kadınlar arasında, ileri anne yaşı riski arttırmaktadır; 40 yaş üzerinde bu oran %52 iken 30 yaş altında %25'tir. Farkedilmiş ve gizli gebelik kayıpları birlikte değerlendirildiğinde, 40 yaş üzerinde toplam risk %75'e ulaşmaktadır.³³

Özetle, klinik olarak tanı konulmuş gebeliklerin %12-15'i kayıpla sonuçlanır, fakat fark edilmemiş erken kayıplarla birlikte gerçek insidans 2-3 kat fazladır (%30-60). Daha önceki gebelik kaybı sayısı ile birlikte risk artmakla beraber bu %40-50'yi nadiren geçer.

Ayrıca 35 yaşından sonra hafif 40 yaşından sonra hızlı olmak üzere ileri anne yaşı da gebelik kayıp oranını arttırmaktadır.

Erken gebelik süresince yapılan çalışmalar, gebelik haftası arttıkça kayıp riskinin azaldığını göstermiştir. Gebelik kayıp riski progresif olarak gebelik kesesi görüldükten sonra (%12), yolk kesesi izlenirse (%8) ve embriyonik baş-makat mesafesi arttıkça (>5mm'de %7, 6-10mm'de %3, >10mm'de %1'in altında) azalmaktadır.³⁴ Kalp aktivitesinin görülmesi de (6. gebelik haftasında) diğer önemli bir prognostik göstergedir çünkü kayıpların çoğu bu haftadan önce olmaktadır fakat belirleyici değeri daha önceki obstetrik hikaye, klinik şartlar ve yaşa göre değişmektedir. Normal ve infertil asemptomatik genç bayanlarda embriyonik kalp aktivitesinin başlaması gebelik kayıp riskini %12-15'ten %3-5'e azaltmaktadır.³⁵ Daha önce tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda kalp aktivitesinin izlenmesinden sonra dahi kayıp riski 3-5 kat fazladır (%15-25).³⁶ Düşük tehlikesi olan kadınlarca da embriyonik kalp aktivitesinin izlenmesi iyi prognostik faktördür (%15 kayıp oranı), fakat anormal sonografik bulgular (düşük veya geç oluşan kalp aktivitesi, fetal boyutun gebelik haftası ile uyumsuzluğu, subkoryonik hematom)³⁷ varsa kayıp insidansı yüksek olacaktır. Sonuç olarak embriyonik kalp aktivitesinin prognostik değeri ileri anne yaşı ile azalmaktadır. 35 yaş ve altı kadınlarda bir sonraki kayıp oranı %5'in altında iken 36-39 yaş arasında yaklaşık %10 ve 40 yaş ve üzerinde %29'dur.³⁸

2.2.Kromozom Anomalileri

Geniş sayıda abortus materyallerinde yapılan kültür ve karyotip çalışmaları ilk trimester gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıpların %30'unda ve ölü doğumların %3'ünde kromozomal anormallik tespit edilmiştir.³⁹⁻⁴⁰ Bununla birlikte fark edilmemiş maternal hücre kontaminasyonu ve anne veya fetüsteki normal öploid hücrelerin kültürlerinin anormal hücreler kadar olmadığından çalışmalardaki kromozomal anormallik prevalansı tahmin edilenden az olarak bulunabilir.⁴¹ Hücre kültürlerinden bağımsız yeni tekniklerin analizi (flörosan insitu hibridizasyon, FISH, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve sitogenetik çalışmalar) erken gebelik kayıplarında gerçek kromozomal anormallik insidansının %75'e yakın olduğunu göstermektedir.⁴²

Abortuslarda tespit edilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısaldır (anöploidi, poliploidi); geri kalanlar yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir.⁴³ En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (kromozom 13-16, 21 veya 22). Daha sonra monozomi X (45X) ve poliploidiler gelmektedir.⁴⁴ Tekrarlayan gebelik kaybı

öyküsü olan 35 yaş ve altı kadınlarda normal kromozomal (öplid) abortus daha sık görülmektedir.⁴⁵ Maternal ve gestasyonel yaşa göre sınıflandırıldığında tekrarlayan gebelik kayıplarındaki kromozomal anormallik dağılımı genel popülasyonda görülenden farklı değildir.⁴⁴ Gebelik kaybı sayısı ile birlikte öplid abortus olasılığı artmaktadır.⁴⁵

Çeşitli çalışmalarda erken gebelik kayıplarının en az %50' den fazla kısmını kromozom sayısı veya yapısındaki anormalliklerin sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ TKG'nın anlamlı bir oranından kromozomların yapısal veya sayısal bir bozukluğu sorumludur (anoplidi, mozaizm, translokasyon, inversiyon, delesyon, frajil bölgeler).⁴⁷ Tek gen, X'e bağlı veya poligenik/multifaktöryel bozukluklar da sporadik veya tekrarlayan düşüklere sebep olabilirler.

TKG olan kadınların birinci derece akrabalarında da açıklanamayan TKG görülme riskinde artış görülmektedir. Bu artış benzer HLA tipleri, koagülasyon defektleri, immün disfonksiyon veya tanımlanmamış herediter faktörleri paylaşmaları sebebine bağlı olabilir.⁴⁸

2.2.1. Anöplidi

Anöplidi riskindeki artış, geçirilmiş düşük sayısındaki öyküsündeki artışla birliktelik gösterir.⁴⁹ Bazı serilerde kromozomal anomalisi sebebiyle bir düşük yapmanın sonraki gebelikte yine kromozomal anomaliye bağlı düşük yapma riskini artırdığı gösterilmiştir. Örneğin anormal karyotip sebebiyle düşük gelişmesi sonrasında diğer gebelikteki fetüsünde anormal karyotipi olma oranı %70 olarak bulunmuştur.⁵⁰ Yine de bu bulgular başka serilerle doğrulanamamıştır. Bir çalışmada parenteral karyotipin normal olduğu veya letal bir trizomisi olması durumunda bir önceki düşük materyalinin kromozomal anomalisi olmasının kromozomal anomalili fetüs sahibi olma riskinde bir artışa sebep olmadığı gösterilmiştir.⁵¹

2.2.2. Kromozomal Yeniden Düzenlenme

TKG olan çiftlerde %3-5 oranında majör kromozomal yeniden düzenlenme görüldüğü tespit edilmiştir. Bu oran genel popülasyonda %0,7'dir. Bu düzenlenme genelde dengeli bir translokasyon veya daha nadir olarak bir inversiyon olabilir.⁵² Bir veya her iki eş letal genler için heterozigot veya onları etkilemeyen dengeli bir kombinasyonuna sahip olabilirler. Fakat eğer fetüs bu genler için homozigot olduğunda veya dengesiz bir durumda ortaya çıkarsa düşük meydana gelebilir. Dengeli translokasyonlar kadınlarda erkeklerden daha sık izlenir ve anne de bu translokasyonun olması gebelik kaybı riskini daha da artırır. Örneğin X'e bağlı dominant durumlar heterozigot kadınlarda bir hastalığa sebep olmayabilir veya hafif bir hastalığa sebep olur ama erkek fetuslarda kompensatuar genlerin olmaması sebebiyle ölümcül olabilirler.⁵³

2.2.3. Parental Kromozomal Anormallikler

Şu karakteristik bulguların olması durumunda parental karyotip anormallikleri TGK etyolojisinde maternal anormalliklerden daha fazla etki göstermektedir: anne yaşının ikinci düştükte genç olması, üç veya daha fazla düşük öyküsü, kardeşlerde veya her iki partnerin kardeşlerinde veya ebeveynlerinde iki veya daha fazla düşük olması öyküsü.⁵⁴ Aile de ölü doğum veya anormal canlı doğum öyküsü olması da bir risk faktörü gibi görünmektedir. Yine de anormal parental karyotip TGK için bir sebep olmayabilirse de tam bir değerlendirme yapılmasını gerektirir.⁵⁵ Tek ya da her iki partnerde kromozomal anomali tesbit edilen çiftler genetik danışmanlığına gönderilmelidir. Çiftler gelecekte normal veya anormal karyotipli bir fetusa sahip olabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Karyotip anomalisi olan çiftler amniosentez veya koryon villus örnekleme gibi prenatal genetik çalışmalarla fetusun etkilenip etkilenmediğini öğrenmek isteyebilir. Etkilenmiş fetuslarda terminasyon bir seçenektir. Ayrıca in vitro fertilizasyon yapılacak çiftlerde implantasyon öncesi genetik tanı konulması etkilenmiş fetusun yerleştirilmesini engellemeye yardımcı olabilir.⁵⁶ İmplantasyon öncesi genetik tanı konulması TGK olan translokasyon taşıyıcılarında gebelik sonuçlarının düzelmesine yardım eder.⁵⁷

Kromozomal anormalliklerin çoğu, normal ve anormal gametin birleşmesinden veya erken embriyonik dönemde ayrılmamasından kaynaklanır. Bununla birlikte, rekürren gebelik kaybı olanların %4-8'inde çiftlerden biri veya diğesinde fetusta kromozomal dengesizliğe neden olabilecek kromozomal anormallikleri mevcuttur.⁵⁸ En sık görülen anormallikleri dengeli translokasyonlarken (resiprokal, Robertsonian) cinsiyet kromozom mosaizmi, kromozomal inversiyonlardır. Diğ yapısal anormalliklerde görülebilir.⁵⁹

Dengeli resiprokal translokasyonda iki farklı otozomal kromozom parçası arasında değişim olmaktadır. Robertsonian translokasyonda ise iki akrosentrik kromozomun (13,14,15,21,22. kromozom) sentromerleri birleşerek 2 farklı kromozomun uzun kollarını içeren tek bir kromozom oluşur; kısa kollar kaybolur. Heriki dengeli translokasyonda da taşıyıcı genetik olarak dengelidir ve fenotip normaldir. Fakat bunlar oogonia veya spermatogonian haploid sperm veya oosit oluşturmak üzere mayoz bölünmeye uğrarlarsa, gametlerin büyük bir bölümünde genetik olarak dengesizlik ve anormallik olacaktır. Mayoz sırasındaki kromozomların ayrılma durumuna göre, gametler kromozomal olarak normal (etkilenmiş iki kromozom çiftinin normal kopyasını içeren), anormal fakat dengeli (etkilenmiş

iki kromozom çiftinin transloke kısmını içeren) veya anormal ve dengesiz (etkilenmiş kromozom veya kromozom segmentinin iki kopyasını içeren veya hiçbir kopya içermeyen) olabilir. Kromozomal dengesiz gametler, etkilenmemiş çiftlerin normal gameti ile birleşirlerse, fetusta trisomi ve/veya monosomi olacaktır ve genellikle abortla sonuçlanacaktır; bazen dengesiz gebelik ürünü de yaşayabilir fakat bunlarda malformasyon ve mental retardasyon riski yüksek olacaktır.⁶⁰

Teorik olarak, resiprokal translokasyon taşıyıcı gametlerin dörtte biri normal, dörtte biri anormal fakat dengeli; yarısı anormal ve dengesizdir. Yani normal gebelik (normal veya dengeli gebelik materyali) olasılığı %50, anormal gebelik olasılığı (abortus veya anomalili fetus) olasılığı %50'dir. Benzer şekilde Robertsonian translokasyonlu kromozom ile etkilenmiş kromozom çiftine ait normal bireylerde mayoz dönemindeki sıralanma ve bölünmeyle gametlerin altıda biri normal, altıda biri anormal fakat dengeli ve kalan üçte ikisi anormal ve dengesiz olacaktır; yani %33 normal gebelik olurken %67 anormal gebelik oluşacaktır. Bununla birlikte Robertsonian translokasyon tek kromozom çiftinin her ikisini de etkilerse, taşıyıcı normal gamet üretmeyecektir çünkü hepsinde de etkilenmiş kromozomun 2 kopyası olacak veya hiç kopyası olmayacaktır.

Bazı resiprokal translokasyonlar spesifik bölünme paternlerine neden olacak ve normal, dengeli ve dengesiz gametlerde çarpık bir dağılım oluşturacaklardır.⁶¹ Başarılı bir gebelik olasılığı ve kromozomal anormalliği olup yaşayabilir bir fetus olma riski, etkilenen spesifik kromozom ve transloke segmentlerin boyutu ve yerine göre değişmektedir.⁶² Bazı kromozomlardaki anormallikler (kromozom 21) diğerlerinden daha iyi tolere edilebilmektedir ve değişen kromozom segmenti küçükse dengesiz fakat viabl fetus riski yüksek olacaktır. Resiprokal translokasyonlar genellikle tek olduklarından etkilenen kişilerde gebelik sonuçlarının doğru olarak tahmini kolay olmayacaktır. Etkilenen çiftlerin karyotipi, translokasyonun bölünme paternlerini gösterecek ve dengesiz kromozoma sahip fetuslarda risk tahmininde faydalı olacaktır. Eğer erkek partner translokasyon taşıyıcısı ise, normal, dengeli ve dengesiz sperm dağılımı ve başarılı gebelik için prognoz daha doğru tanımlanacaktır.⁶³ Dişi partner taşıyıcı ise veya gametlerin dağılımı bilinmiyorsa çiftin reproduktif hikayesi en iyi gösterge olacaktır. İstisnalardan biri spesifik olarak tekrar eden 11. ve 22. kromozom translokasyonlarıdır t(11; 22) (q23; q11) ve insanlarda en sık görülen resiprokal translokasyondur. 100'ün üzerinde etkilenmiş aile tanımlanmıştır ve taşıyıcılardaki reproduktif performans iyi olarak ifade edilmiştir.⁶⁴

Kromozomal inversiyonlar translokasyonlardan daha az görülür ve boyut ve yerleşim yerlerine göre reproduktif etkileri olmayabilir. Perisentrik inversiyonların (sentromerleri içine

alan) genellikle klinik önemi yoktur; 9. kromozomdaki perisentrik inversiyon, inv (9) (pllq13) sık görülür (genel popülasyonda %1-1, 5) ve önemi olmayan normal varyant olarak kabul edilir.⁶⁵ Bununla birlikte, perisentrik inversiyonlarla olan çaprazlamalar ve yeniden yapılanmalar (sentromere yerleşmeyen) genetik materyal fazlalığıyla birlikte olan abortus ve anomalili fetuslarla sonuçlanırlar.⁶⁶

Tahmin edildiği gibi translokasyon taşıyıcısı olan çiftlerdeki en sık görülen hikaye normal gebelik ve erken gebelik kaybıdır (%6-7), sadece spontan abortus veya anomalili çocuk, ölü doğum ve abortus birlikteliği daha az görülür (%4-5).⁶⁷ 3 veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftlerdeki dengeli kromozomal translokasyon tesbit edilme olasılığı sadece 2 kaybı olanlardan fazla değildir. Bazı çiftlerde aile hikayesi (tekrarlayan gebelik kaybı, ölü doğum veya doğum defektleri) sadece bir spontan defektten sonra bile gizli kromozomal anormallik olasılığını belirleyebilir.

Partnerlerden her birinde de dengeli kromozomal translokasyon bulunabilir ve olasılığı belirlemek için her iki çiftte de karyotipleme yapılmalıdır. Dengeli translokasyonlar de novo oluşabilir veya taşıyıcılardan birinin anne veya babasından kalıtılmış olabilir. Eğer translokasyon kalıtılmış ise taşıyıcıların çocukları ve onların da çocuklarının etkilenme olasılığı vardır. Etkilenmiş çiftlerden olan gebeliklerde anne yaşı ve önceki gebelik hikayesinden bağımsız olarak prenatal tanısal çalışmalar yapılmalıdır. Bu sebeple, tekrarlayan gebelik kaybı olan translokasyon taşıyıcılarında değerlendirmede taşıyıcıların anne ve babası ile potansiyel olarak etkilenebilecek akrabalarda da göz önüne alınmalıdır. Taşıyıcı olabilecek küçük çocuklarda karyotipleme bilgilendirilmiş onay verebilecekleri yaşa ertelenmelidir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerdeki genetik anormallik düşük riskini artırır fakat bu defekt standart sitogenetik tekniklerle tesbit edilmeyebilir. Bunlar izole gonadal veya germ hücre mosaizmi (trisomik hücreleri de içeren) ve tek gen defektleri olabilmektedir.⁶⁶

2.2.4. Yaşlanma ve Gamet Anöploidisi

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen kanıtlar göstermiş ki yaşa bağlı gelişen mayotik iğ formasyonunu ve işlevini oluşturan hücresel mekanizmalardaki bozukluklar mayotik bölünmedeki hata oranını arttırmakta ve daha sonraki yıllarda anöploid oosit sayısında artışa neden olmaktadır. 35 yaşından önce anöploid oosit sıklığı düşükken (%10'un altında), 40 yaşında bu oran %30, 43 yaşında %50 ve 45 yaşından sonra yaklaşık % 100'dür.⁶⁸ Bu gözlemler yaşa bağlı gebelik kayıplarının artışına ve anöploidi sıklığının yüksekliğine mantıklı bir açıklama getirmektedir. Gerçekte abortuslarda görülen trisomilerin çoğu maternal

mayotik hatalara ve oosit anöploidisine bağlıdır.⁶⁹İleri anne yaşı yüksek gebelik kaybı oranlarıyla ilişkilidir. Bu durum muhtemelen bu yaş grubunda oosit kalitesinin kötü olmasından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık bir milyon hasta üzerinde yapılan bir meta analizde spontan gebelik kaybı oranı %11 olarak tespit edilmiş ve yaş gruplarındaki oranlar tespit edilmiştir. Klinik olarak tanımlanmış düşük ile gebelerin yaşları arasındaki ilişki şu şekildedir: 20-30 yaş arası %9-17, 35 yaşında %20, 40 yaşında %40 ve 45 yaşında %80.⁷⁰

Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda azalmış üreme performansını açıklayan, azalmış over rezervidir. Bu kadınlardaki over rezervini ölçen testlerdeki anormallikler diğer tanımlanmış tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerinden yüksektir ve genel infertil kadın popülasyonunda gözlenenlerle karşılaştırılabilir.⁷¹ Bu çalışmalar göstermiş ki, ileri derece overyan foliküler azalma olan kadınlarda, yaşlarından bağımsız olarak, gebelik kayıp riski yüksektir. Bunlarda yaşa bağlı spontan gebelik kaybını gösteren eğri sola kaymaktadır ve normalde 37 yaşında başlayan gebelik kaybındaki keskin artış daha erken başlamaktadır. Erken menopoza giren kadınların %10'u genetik olarak daha az foliküler havuza sahip olduklarından overyan foliküler yetmezlik erken dönemde olmaktadır.⁷²⁻⁷³ Trizomik abortusu olan kadınların menopoza daha erken yaşta girdikleri bildirilmiştir.⁷⁴ Diğer kadınlarda foliküler yetmezlik, overyan dokunun hastalık sonucu tahribatı veya alınması sonrası oluşur. Her iki yolda da sonuç aynıdır. Artmış foliküler yetmezlik, azalmış fertilitate ve normal yaştan daha erken dönemde başlayan artmış gebelik kaybı riski overyan rezervin düşük olduğu gösterilen kadınlarda, yaştan bağımsız olarak gebelik kayıp oranı yüksektir.⁷⁵

Tekrarlayan gebelik kaybını açıklayan bilgilerin yanında overyan rezerv testleri de bir sonraki gebelikte prenatal tanısız testler için aday olmayan genç kadınlarda fetal anöploidi riskinin yüksekliğini belirleyecektir.⁷⁶ Yüksek folikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde Down sendrom sıklığı artmaktadır. Yaştan ve azalmış over rezervinden bağımsız olarak, yüksek FSH doğal veya over cerrahisinden sonra oluşabilir.⁷⁷ Açıklanamayan TGK olan hastalarda sebebi bilinen TGK olan hastalara kıyasla adet üçüncü gününde artmış serum follikul stimule edici hormon(FSH) ve estradiol(E2) seviyeleri tespit edilmiştir.⁷⁸ Menstruasyonun üçüncü gündeki serum FSH seviyesinin artması oositlerin sayısı ve kalitesini azaltır. Bu sebeple artmış üçüncü gün FSH seviyesi olan kadınlar fertilizasyondan sonra gelişim kusuru olan kalitesiz oositler üretiyor olabilirler.

Bir meta analizde sitokin polimorfizmi ve TGK arasında ya bir ilişki olmadığı veya hafif bir etkinin olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ Progesteron gen polimorfizmi en az diğer gen polimorfizimleri gibi TGK gelişiminde bir rol oynarlar.⁸⁰

Çapraz X-inactivation X kromozomunun defektif görünümüyle karakterize nadir durum olup bir çalışmada TKG hastalarında %8,6 sıklıkta izlenmiş ve kontrol grubuyla istatistiksel fark olmadığı tesbit edilmiştir. Bu durum ilerleyen anne yaşıyla birlikte artar ancak TKG ile birlişkisi yok gibi görünmektedir.⁸¹

Rekürren gebelik kaybı olan kadınlarda, hücrelerdeki iki X kromozomundan birinde inaktivasyon sıklığı artmaktadır.⁸²Bu gözlem erkeklerde letal olan X'e bağlı mutasyonların kadın taşıyıcılarda X kromozom inaktivasyonuna neden olduğunu ve erkek fetuslarda abortuslarla sonuçlanırken dişi canlı doğum oranını arttırdığını belirtmektedir.⁸³Bununla birlikte bu konunun araştırılması erkek abortuslarda normal kromozom varlığını onaylanamamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda gözlenen artmış trisomik abortus prevalansı ve X kromozom inaktivasyonu, X kromozom mutasyonları veya X otozom translokasyonlarının X kromozom inaktivasyonu ile sonuçlandığını ve over folikül havuzunun azalması folikül yetmezliğinin arttığını, bunun da oosit anöploidi ve tekrarlayan gebelik kaybı riskini arttırdığı hipotezini desteklemektedir.⁸⁴

Anormal kromozoma sahip gebelikler ayrıca normal öploid oositlerin anöploid spermle fertilizasyonu sonrası da oluşabilir. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların eşlerinin spermde anormal morfoloji, kromozom anöploidi ve DNA fragmantasyonu sıklığı yüksektir.⁸⁵ Paternal yaşla birlikte sperm anöploidi insidansı artmaktadır ve yaşlı partnerleri olan genç kadınlarda gebelik kayıp sıklığı genç partneri olanlardan yüksektir.⁸⁶⁻⁸⁷ Beraber değerlendirildiğinde bu gözlemler, düşük over rezervi gibi, kötü sperm kalitesinin de infertilite ve erken gebelik kaybına neden olacağını belirtmektedir. Bununla birlikte, sperm anöploidisi nadiren %1-2'nin üzerine çıkmaktadır. Gebelik kayıp riskinde oosit anöploidisi ile karşılaştırıldığında anormal kromozomal spermde tekrarlayan gebelik kaybındaki önemi fazla değildir.

2.2.5. Abortus Karyotiplenmesi

Birçok kişi gebelik kaybı sonrası materyalin karyotiplenmesini gereksiz ve pahalı olarak görmektedir. Diğerleri bunu ayrıntılı olarak değerlendirilecek çiftlerin ayrıştırılması açısından önemli bulmaktadır. Karyotiplenme yapmadan, ardarda gerçekleşen gebelik kayıplarının gerçekte öyle olmadığı halde normal bir gebeliğin sonlanması olarak bilinmektedir. Bazıları birinci veya ikinci abortusların karyotiplenmesini, kromozomal olarak normal gebelik kayıplarının bir an önce sebebe yönelik taramaları amacıyla savunmaktadır.

Karşıt olarak, kromozomal anormal gebelik kayıplarında ampirik tedavi düşünülmesi gerekip, gereksiz ve pahalı araştırmaların da gereksiz olduğu düşünülmemektedir.

Ne yazık ki karyotipleme kesin bilgi vermemektedir. Karyotipleme yararlı olabilir fakat dikkatli değerlendirilmesi gereken sınırlamalar ve tuzaklar vardır. Erken gebelik kayıplarının çoğunda viabilite klinik semptomlardan önce kaybolmaktadır bundan dolayı kültürde büyüme olmamaktadır. Spontan olarak elde edilen doku örneklerinde kültür şansı küretajla elde edilenden daha azdır.⁴⁶

Düşük materyalinin normal karyotiplenmesi diğer olası tekrarlayan gebelik kayıp nedenleri gözönüne alınarak genetik faktörlerin sebep olamayabileceği şeklinde açıklanabilir. 46XX şeklindeki normal karyotip maternal hücre kontaminasyonunun sonucu olabilir ve hücre kültürü için koryonik villusların izolasyonunu gerektirmektedir.⁸⁸ Erken gebelik kayıplarında embriyoskopik ve sitogenetik çalışmaların sonuçları normal karyotip çıkarsa genetik nedenler dışlanmalıdır. Abortusların %75'inde kromozomal anormallik olmasına karşı kalan %25 normal karyotiplerin üçte ikisinde (toplamın %17'si) anöploid abortuslardaki kadar ağır gelişimsel anormallikler görülebilir.⁸⁹ Bu gözlemler tüm erken gebelik kayıplarının %90'nın da genetik hata olduğunu ve bunların geleneksel sitogenetik ve modern metodlarla (FISH, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) tesbit edilemeyecek yapısal genetik kusurlar sonucu meydana geldiğini göstermektedir. Tanımlanmış embriyogenez öncesi (boş gebelik kesesi veya blighted ovum) gebelik kayıplarının çoğu kromozomal anormallikten kaynaklanmaktadır.

Trizomi, monosomi veya poliploidi gösteren anormal abortus karyotipi, bunun şans sonucu olduğunu ve tekrarlama riskinin genellikle belirgin şekilde artmadığını belirtmektedir.⁹⁰ Bununla beraber bu bulgular başka incelemeye gerek olmadığını, diğer nedenli tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin anöploid gebelik şansının diğerleriyle benzer olduğunu gösterir ve sadece kromozomal olarak normal fetüslere inceleme önerildiğinde gözden kaçabilirler. Anöploid abortus ayrıca ileri anne yaşının veya azalmış over rezervini gösterebilir ve bu durumlarda bir sonraki gebelikte rekürrens riski yüksektir.⁷⁵

Dengesiz kromozomal translokasyon gösteren bir abortus, eşlerden birinin aynı translokasyon taşıyıcısı olduğunu göstermektedir. Bu her iki partnerin karyotip incelemesi sonrası belirlenmelidir. Çünkü belirli translokasyonlar her zaman düşük sonuçlanır. Örneğin 22:22 translokasyonu taşıyıcıları her zaman düşük yaparlarken, 13:14 translokasyonu taşıyıcılarında bu oran %25 tir.

2.2.6. Preimplantasyon Genetik Tanı ve Anöplid Taraması

Preimplantasyon genetik tanı, in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası oluşacak embriyoların prekonsepsiyonel genetik incelemesi için yapılan birtakım teknikleri ifade etmektedir. Preimplantasyon genetik tanı, kalıtsal tek gen defekti (kistik fibroz, talasemi, hemofili, Duchenne musküler distrofi ve diğerleri) olan oosit veya embriyoların teşhisinde sayısal (anöplid) ve yapısal kromozom anormalliklerinin (translokasyon, inversiyon) tanınması için veya cinsiyet tespitinde kullanılmaktadır.⁹¹Teknik, gelişimin farklı evrelerinde elde edilen bir veya daha fazla hücre gerektirmektedir. Oositin kromozomal düzeni elde edilen polar cisimciklerden oluşturulabilir. Embriyoların yarıma evresinden bir veya iki blastomer elde edilebilir. Trofoektoderm biyopsisi de blastokist evresinde uygulanabilir. Bölünme evresindeki embriyo biyopsisinde, oosit toplanması ve fertilizasyondan üç gün sonra, embriyo 6-8 hücreli evrede iken asidik Tyrode solüsyonu uygulanarak zona pellusida da küçük bir delik açılır ve bir veya iki hücre aspire edilir.⁹¹

FISH yöntemi, sayısal kromozom anomalilerin tespiti amacıyla belirli kromozomlar üzerindeki belirli gen dizilerine bağlanan değişik renkli florokromlarla işaretlenmiş problemlerle kullanan bir tekniktir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında bu yöntem, IVF sonrası embriyoların taranmasında abortuslarda en sık görülen anöplidlerin (XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22) teşhisi için ve ayrıca dengeli kromozomal translokasyon taşıyan çiftlerde normal, dengeli ve dengesiz kromozomlu embriyoların ayırımında kullanılmaktadır.⁹²Anöplid taramasında kullanılan FISH yönteminin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Göreceli olarak uygulaması kolay bir yöntemdir ve genetik olarak seçilmiş embriyoların transferi için embriyo biyopsisinden 2 gün sonra (oosit toplanması ve fertilizasyondan 5 gün sonra) blastokist evresinde sınırlı sayıda kromozomun incelemesi (5-9 arası) mümkün olmakta ise FISH tüm kromozomal anormalliklerin %80'ini tespit edebilmektedir. Çünkü bu, çoğu anöplidleri kapsayan kromozomların tümünü içermektedir. Problemler sadece belirli bir lokus veya sentromeri hibridize ettikleri için, FISH sadece kromozomun küçük bir segmentinin varlığı ve yokluğu hakkında bilgi vermektedir; parsiyel anöplidiler tespit edilemeyebilir. Ayrıca biyopsi uygulanan blastomerlerde nükleer fragmentasyon sık görüldüğü ve kromozomal kayıpla sonuçlanabildiği için, hatalı olarak anöplidi tanısı konulabilir.

Spontan gebelik kayıplarının %50-75'i fetus veya embriyodaki sayısal kromozomal anormallikler sonucu oluşur: bunlardan en sık görüleni trisomilerdir. Tekrarlayan gebelik kaybı görülen çiftlerin yaklaşık %5'inde karyotip dengeli kromozomal şeklindedir. Bunlardaki

gebelik kayıp nedeni etkilenen çiftlerin gametlerindeki artmış anöploid sıklığıdır. Yaşla birlikte artan gebelik kayıpları ise yüksek oosit anöploidisine bağlanmıştır. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında over rezervini ölçen testler erken reproduktif yaşlanmayı göstermiştir. Abortus materyalinin karyotiplemesi, gebelik kaybının sebebini (anöploidi), eşlerden birisinde kromozomal translokasyon varlığını (dengesiz translokasyon gözlenirse) veya genetik olmayan bir nedeni açıklayabilir. Bununla birlikte, normal karyotip, gebelik kayıp nedeni olarak genetik faktörleri tam olarak dışlamaz ve normal dişi karyotiplemesi (46XX), kültür edilmiş doku örneklerinin maternal hücre kontaminasyonu sonucu oluşmuş olabilir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında çiftlerden biri dengeli translokasyon taşıyıcısı ise preimplantasyon genetik tanı ile seçilmiş öploid embriyoların transferiyle yapılan IVF tercih edilen yöntem olmalıdır, ileri anne yaşı ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda preimplantasyon genetik tanı ile yapılan IVF implantasyon oranını arttırıp gebelik kayıp riskini azaltmaktadır.

2.3. Uterin Faktör

Gebelik kaybı riskini arttıran anatomik uterin anormallikler; konjenital malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır. Uterusun incelenmesinde temel yöntemler, histerosalpingografi (HSG), transvaginal ultrasonografi ve sonohisterografidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ve endoskopi (histeroskop ve laparaskopi), basit yöntemlerle belirlenen anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybının incelenmesindeki relatif değerleri farklıdır. İnfertil bayanlarda uterin faktörlerin değerlendirilmesinde HSG'nin ultrasonografiye üstünlükleri vardır çünkü bu yöntemle tubal yeterlilik hakkında da bilgi edinilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının araştırılmasında transvaginal ultrasonografi ve sonohisterografi daha avantajlı olmaktadır; her ikisi de dış uterin yüzeyi görüntüleyerek septalı ve bikornu uterus ayırımını yapabilmektedir.⁹³ Uygulanımı ve tolerabilitesi HSG'den kolaydır. HSG ile karşılaştırıldığında sonohisterografinin sensitivite ve spesifitesi intrakaviter lezyonların (submukoz myom, endometrial polip) tanısında yüksek iken, intrauterin adezyonların saptanmasında etkinlikleri benzerdir.⁹⁴ Salin kontrastlı veya kontrastsız uygulanan üç boyutlu transvaginal ultrasonografi MRI'ya göre daha iyi görüntü verebilmekle birlikte kullanım alanı henüz geniş değildir.⁹⁵ İnfertil bayanlardaki gibi endoskopik metodlar, basit yöntemlerle tesbit edilen kaviter kitle lezyonlar veya intrauterin septum eksizyonu için kullanılmaktadır.

2.3.1. Konjenital Uterin Malformasyonlar

Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kaybı ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Tekrarlayan gebelik kayıp öyküsü olan kadınlarda uterin malformasyon sıklığı tam metodları ve kriterlerine göre değişmektedir. Mevcut veriler majör uterin anomali sıklığının (arkuat uterus hariç) yaklaşık %2 ve tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda 3 kat fazla (%6-7) olduğunu göstermektedir. Bu, uterin malformasyonlara tekrarlayan gebelik kayıplarındaki payının küçük bir oranda olduğunu göstermektedir.⁹⁶Konjenital uterin malformasyonlarda gebelik kayıplarının patogenezi net değildir fakat genellikle azalmış intrauterin volüm ve vasküler yetersizlikle ilgili bulunmuştur.⁹⁷

Gebelik kaybına neden olan uterin anomaliler eğer mümkünse cerrahi olarak tedavi edilir. Bu anomaliler arasında uterin septum, intrauterin adhezyonlar veya submukozal myomlar sayılabilir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş uterin anomalili hastaların sonraki gebelik başarıları ile ilişkili randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak bir çalışmada operasyon sonrası abort oranının %84 den %12 ye düştüğü gösterilmiştir.⁹⁸ ikinci trimester düşük öyküsü olmayan uterin anomalili kadınlarda proflaktik servikal serklaj uygulanması ile ilgili veriler tutarsızlık göstermektedir.⁹⁹ Bu hastalarda proflaktik servikal serklaj uygulanması önerilmez.

Unikornu uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür; tanı konulan gebelerin yaklaşık yarısında gebelik kayıpla sonuçlanmaktadır.¹⁰⁰Unikornu uterusların çoğunda diğer uterin kornu ile ilişki bulunmamaktadır. Bu kornuların bazıları fonksiyonel olduğu için, ektopik gebelik riskini azaltmak amacıyla alınmalıdırlar.¹⁰¹ Unikornu uterusların yaklaşık %40'ı ipsilateral renal agenezi ile ilişkili olduğundan IVP veya renal sonografi ile ileri inceleme yapılmalıdır.¹⁰¹Cerrahi prosedürlerin hiçbirisi unikornu uterusu genişletmemektedir. Servikal serklaj sonrası başarılı gebelik bildiren birçok rapor olmakla birlikte unikornu uteruslarda serklajın etkinliği net değildir. Elde edilen kanıtlar unikornu uterus olan kadınlarda, daha önce ikinci trimester gebelik kaybı veya progresif servikal kısalması olanlarda servikal serklaj yapılabileceğini göstermektedir.¹⁰⁰

Didelfis uterus, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. Ayrı serviks ve hemiyuterus mevcuttur. Bunlarda reproduktif sonuçlar, birleşmiş iki kornu arası kollateral kan dolaşımı daha iyi olduğundan, unikornu uterusdan daha iyidir. Bununla birlikte uterin didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık %40'ı spontan kayıpla

sonuçlanmaktadır.¹⁰⁰ Genel olarak didelfis uterusunda tek cerrahi endikasyon var olan longitudinal vaginal septumun (%75 sıklıkta) rezeksiyonudur.¹⁰² Birleştirme prosedürleri genellikle gereksizdir ve uğraş gerektirir fakat birçok gebelik kaybı ve viabilite öncesi doğumu olanlarda yararları olabilmektedir. Cerrahi uygulanacaksa önerilen teknik, 2 fundusun birleştirilip servikslerin ayrı bırakılmasıdır.

Birkornu uterus, fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Uterus dış yüzey orta hat seviyesinde füzyon anomalisinin ağırlığıyla değişen derinlik mevcuttur. Bikornu uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı %30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı %40 bulunmuştur.¹⁰⁰ Birleşik alt uterin kavite boyutu arttıkça preterm doğum riski azalmaktadır.¹⁰³ Her ne kadar birleştirme prosedürlerinin faydaları sistematik olarak araştırılmamışsa da, cerrahi genellikle gereksizdir ve sebebi açıklanamamış tekrarlayan gebelik kaybı, viabilite öncesi doğum öyküsü olanlarda düşünülmelidir.¹⁰⁰ Tercih edilen cerrahi prosedür Strassman abdominal metroplasti olmalıdır ve operasyon öncesi ve sonrası gebelik sonuçlarının karşılaştırılması seçilmiş kadınlarda yapılan cerrahide başarılı olduğunu göstermektedir.¹⁰⁴ Konjenital uterin anomaliler içerisinde bikornu uteruslarda servikal yetersizlik sıklığı yüksektir ve bunlarda servikal serklaj fetal yaşam oranını düzeltmektedir.¹⁰⁵

Uterus septus, normal olarak birleşmesi gereken 2 hemiuterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur. Normalde septum rezolüsyonu ürolojik gelişim tamamlandıktan sonra oluşmaktadır. Bu yüzden üriner sistem anomali sıklığı uterin septumu olanlarda yüksek değildir. Uteri septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda (%3,5 sıklık) ve genel popülasyonda tüm majör malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır.¹⁰⁶ Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir.¹⁰⁷ Birçok çalışmadan elde edilen veriler, uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının %65 olduğunu göstermektedir.¹⁰⁸ Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlardaki uterin septum boyu veya genişliği, normal reproduktif öyküsü olan kadınlardan büyük değildir. Bununla birlikte etkilenmemiş kavitenin boyutu (septumun alt, internal servikal açıklığın üst kısmı) tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha küçüktür. Bu, vaskülarizasyonu zayıf olan uterin septuma implantasyonun gebelik kayıp riskini arttırdığını göstermektedir. Her ne kadar uterin septum her zaman kötü gebelik sonuçları ile ilişkili değilse de TGK olan kadınlarda saptandığı zaman cerrahi onarım gerekmektedir. Histeroskopik septoplasti düşük morbitite iyi postoperatif gebelik sonuçları olan (%80 term doğum, %5 preterm doğum ve %15 gebelik kaybı) kısa süreli ve güvenilir bir endoskopik

yöntemdir. Septoplasti, küçük bıçaklar, herhangi bir elektrocerrahi alet veya laserle uygulanabilir ve tüm yöntemlerle sonuçlar iyidir.⁹³ Genellikle eksizyondan çok insizyon işlemi yapılmaktadır. Bunun sebebi insizyon yapılan septumun çok küçük bir parça kalacak şekilde retrakte olmasıdır. İşlem, her iki tubal ostium görülene kadar devam etmelidir. Arkuat uterus genellikle normalin varyantı olarak kabul edilmektedir ve 1 cm'nin altında rezidüel septumun gebelik sonuçlarına olumsuz etkisi olmamaktadır.¹⁰⁹

Uterus içi DES'e maruz kalan kadınlarda spontan gebelik kayıp oranı 2 kat (yaklaşık %24) ve ektopik gebelik oranı 9 kat artmaktadır.¹¹⁰ Servikal kollojen içeriğindeki yapısal değişiklikler etkilenen kadınlarda servikal yetmezliğe neden olabilir ve minik çalışmalardan elde edilen veriler, ikinci trimester gebelik kaybı veya preterm doğumu olanlarda servikal önermektedir.¹¹¹

Konjenital anomaliler tüm kadınlarda %7 oranında görülürken TKG olan hastalarda %10-15 oranında görülür.¹¹² Gebelik kaybının sebebi uygunsuz uterin distansiyon veya bir septumdaki azalmış vaskülariteye bağlı anormal implantasyon, inflamasyon veya steroid hormonlara karşı azalmış sensitiviteye bağlı olarak gelişebilir.¹¹³

Septat uterus en kötü reproduktif sonuçlarla ilişkili ve TKG ile ilişkili olarak en yaygın görülen uterin anomalidir.¹¹⁴ Tedavi edilmemiş septat uterusu olan hastalarda fetal survi %6-28 olup düşük oranı %60'ın üzerindedir.¹¹⁵ Septum ne kadar uzunsa prognoz o kadar kötüdür.¹¹⁶ Septat uterus ve gebelik kayıpları arasındaki ilişki net şekilde anlaşılacak şekilde birlikte kötü kan desteğinin kötü bir implantasyona yol açıyor olduğu düşünülmektedir.¹¹⁷

2.3.2. Uterin Leiomyomlar

Endometrial kaviteye protrude olan submüköz myomlar, sitokin üretimindeki artışın bozulması, myomun pozisyonu veya myomun üzerindeki desiduanın kötü endometrial reseptivitesi gibi sebeplerle normal implantasyonu engeller.¹¹⁸ Gebelik kaybı ile intramural veya submüköz myomların arasındaki ilişki yeteri kadar aydınlatılamamıştır. Eldeki kanıtlar, myomektomi sonrası reproduktif sonuçları karşılaştıran vaka serileri sonrası bulunmuş olanlardır.¹¹⁹ Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmaların tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır.¹²⁰ Uterin fibroidlerin infertiliteye etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır fakat bunların hiçbiri myomların fertil kadınlardaki gebelik sonuçlarına etkisini tam olarak açıklamamaktadır. En iyi veriler, infertil kadınlarda uterin myomların IVF'e olan etkilerini inceleyen çalışmalardan gelmiştir. Bu veriler gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçlarının da submüköz myomlarda kötü fakat 5-7 cm'nin altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmediğini göstermektedir.¹²¹

Bununla birlikte tekrarlayan gebelik kaybı ve myomları olan kadınlardaki tedavi seçenekleri myomu olan infertil kadınlarla benzer olmaktadır.

Genel olarak, submüköz myomlar tek ve küçük boyutta ise histeroskopik myomektominin faydaları risklerinden çoktur.¹²² Bu myomlar çok sayıda ve büyükse histeroskopik myomektomi teknik olarak zor olmaktadır ve ağır postoperatif intrauterin adezyonlara neden olarak steriliteye sebep olabilmektedir. Myometriuma uzanan derin submüköz myomlarda tedavi seçeneği subtotal histeroskopik myomektomi ve abdominal myomektomi olmalıdır. Myomlar uterin kaviteyi dolduracak şekilde yerleşmiş ise tedavinin ertelenmesi veya cerrahi uygulanması, hastanın yaşına, reproduktif öyküsüne, boyuta, lokalizasyonuna ve diğer tedavi seçeneklerinin zorluk derecesine bağlıdır. Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı diğer spesifik semptomlar yoksa cerrahi gereklilik yoktur.

2.3.3. İntrauterin Adezyonlar (Asherman Sendromu)

İntra uterin adezyon veya sineşiler, fetoplasental büyümeyi yeteri kadar destekleyecek endometrium olmaması sebebiyle gebelik kaybına sebep olurlar.¹²³ Gebelik komplikasyonları sebebiyle yapılan küretajlar intrauterin yapışıklıkların ana sebebidir. Özellikle postpartum ilk 4 haftada yapılan endometrial küretajlar bazal tabakayı travmatize eder ve bu bölge granülasyon dokusuyla iyileşir. Granülasyon dokusu sonunda karşısındaki uterin dokular ile kaynaşır ve yapışıklıklar meydana getirir. Bu yapışıklıklar uterin kavitede obliterasyonlara sebep olur. Bu hastalarda menstrüel düzensizlikler (hypomenore, amenore), siklik pelvik ağrı, TGK veya infertilite görülebilir. Tekrarlayan gebelik kaybı intrauterin adezyonların bir sonucu olmakla birlikte menstrüel bozukluklar (hipomenore, amenore, dismenore) ve infertilite en sık görülen klinik göstergelerdir.¹²⁴ Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir ve gebelik geçirmiş uterus hasara daha hassas olmaktadır.¹²⁵ Gebelik kayıplarının en sık görülen küretaj nedeni olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır, intrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyondur.¹²³ Bu hastalardaki gebelik sonuçları genellikle kötüdür (%40-80 spontan gebelik kaybı, %25 preterm doğum) ve adezyolizis sonrası düzelme olmaktadır (%50-90 term doğum, %7-23 gebelik kaybı). Prognoz genellikle hastalık derecesi ile ilişkilidir.¹²⁶

Histeroskopi, HSG ve sonohisterografi ile şüphelenilen adezyonların kesin tanısının konmasında yardımcı olurken aynı zamanda küretajdan daha etkili tedavi yöntemi olmaktadır.

2.3.4. Endometrial Polipler

TGK ile endometrial polipler arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur. Ancak düşük yapan kadınların endometrial örneklerinin histopatolojik incelemesinde bu kadınlardaki endometrial polip prevalansının genel popülasyonla aynı olduğu gösterilmiştir.¹²⁷

2.3.5. Defektif Endometrial Reseptivite

Östrojen ve progesteron endometriumu gebeliğe hazırlar.¹²⁸ Normal endometrial reseptörler embriyonun tutunmasına, implantasyonuna, invazyonuna ve plasenta gelişimine izin verir. Endometrial reseptivite defektif olduğunda açıklanamayan infertilite ve TGK görülebilir. Defektif endometrial reseptivitenin sebepleri ve değerlendirilmesinde kullanılabilecek biomarkerlar halen araştırılmaktadır.¹²⁹

2.4. İmmün Mekanizmalar

Alloimmün ve otoimmün mekanizmaların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni oldukları bildirilmiştir. Otoimmün bozukluklarda kişinin özel bir bölümüne karşı immün yanıt oluşmaktadır. Sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipit sendromu gibi klasik otoimmün hastalıklarda tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Alloimmün bozukluklarda fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immün yanıt oluşmaktadır. Bu yanıtlar, maternal sitotoksik antikor, maternal bloker antikorların yokluğu, "naturel killer" hücre fonksiyon ve dağılımlarındaki anormallikler şeklinde oluşmaktadır.

Normal gebeliğin herhangi aşamasında immün sistem üreme başarısızlığından sorumlu olabilir. Hem otoimmün hem de alloimmün mekanizmaların bu başarısızlıklardan sorumlu olabileceği düşünülebilir. Annenin immün sisteminin semi-allojenik konseptus materyalini nasıl tolere edebildiğiyle ilgili mekanizmalar iyi anlaşılamadığından, anormal immünolojik faktörlerin üreme başarısızlığındaki rolünün anlaşılabilmesi çok zordur.¹³⁰

Allojenik faktörler transplant reddinde görülen graft reddine benzer mekanizmalarla TGK na sebep olabilirler. Eğer blastokist gelişimi normal ve sağlamsa embriyo trofoblast

hücreleri tarafından korunur. Oysaki bazı gebeliklerde blastokist genetik olarak deforme değildir ve tamamen intakt değildir. Sonuç olarak paternal antijenler maternal immün sisteme presente olurlar ve bu durum graft rejeksiyon cevabına sebep olur. Sekonder immün cevabın rekürren spontan abortus vakalarında erken dönemde rejeksiyon reaksiyonlarından sorumlu olması beklenebilir.

2.4.1. Otoimmün Bozukluklar

2.4.1.1. Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE)

Otoimmün bozukluklardan sistemik lupus eritamatozis gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler kayıp riskinin yaklaşık %20 olduğunu belirtmektedir ve kayıplar ikinci ve üçüncü trimesterde olmaktadır.¹³¹ Genel popülasyonda sistemik lupuslu kadınlarda erken gebelik kayıpları sık görülen bir olay değildir fakat daha sonraki dönemlerde gebelik kayıp riskleri 2-4 kat (%6) yüksektir.¹³² Sistemik lupuslu kadınlarda görülen fetal ölümlerin hemen hepsi antifosfolipit antikorlarla ilişkilidir. Bu antikorlar fetal distres ve ölümden en duyarlı göstergelerdir.¹³³ Konsepsiyon sırasında aktif hastalık, gebelik sürecinde sistemik lupus eritamatozisin başlaması ve renal hastalık gebelik kayıp riskini arttırmaktadır.¹³² Dikkatli takip ve zamanında yapılan girişimler gebelik sonuçlarını düzeltmektedir.¹³⁴ Sistemik lupus ve antifosfolipit antikorlu kadınlarda gebelik kayıplarını önlemek için uygulanan tedaviler daha sonra tartışılacak olan antifosfolipit sendromuyla benzerdir. Genel olarak aktif sistemik lupus eritamatozisli kadınlarda gebelik remisyon sağlanana kadar ertelenmelidir. Orta derecede böbrek yetersizliği olan kadınlar artmış gebelik kaybı riski nedeniyle uyarılmalıdırlar. Ağır böbrek yetersizliğinde gebelik önlenmelidir ve gebelik oluşursa preeklampsi ve preterm doğum riskinin yüksek olduğu bildirilmelidir.¹³²

2.4.1.2. İmmün Modülasyon

İmmünolojik kaynaklı TKG'nın bir diğer mekanizması ise maternal immün sistemin fetusun korunması için gereken immünolojik koruma mekanizmalarında eksiklik olmasıdır. Buna örnek olarak kompleman düzenleyici proteinlerin eksik prezentasyonu verilebilir (mannoz-bağlayıcı lectin, apoptosis inducing TNF superfamily üyeleri, makrofaj inhibitör sitokin1, Th1/Th2/Th3 tipi sitokinler ve HLA-DR, HLA-G, HLA-E).¹³⁵⁻¹³⁶⁻¹³⁷ Normal immün sistem mekanizmalarının bozuklukları muhtemelen maternal fetal yüzeyde faaliyet

göstermekte ve uterin natüral killer (NK) hücrelerinin artmış aktivitesi ise trofoblast invazyonunun kontrolü, lokal immünmodülasyon, ve plasental trofoblastik invazyon gelişimin kontrolünde rol oynuyor gibi görünmektedir.¹³⁸ Halen immünolojik olaylarla alakalı infertilite tam olarak tanımlanamamıştır.

TGK da nadir bir immünolojik sistem aracılı neden ise kan grubu P antijenlerine karşı gelişen alloimmünizasyondur. P,VE ,PK antijenlerini hedef alan sitotoksik IgM ve IgG3 antikoru etkilenmiş gebelerin %50 sinden fazlasında düşüğe sebep olduğu gibi devam eden gebeliklerde de fetal gelişim kısıtlılığına yol açabilir. Bu gebelerde erken plazmaferezin terapötik olabileceği ile ilgili spekülasyonlar vardır.¹³⁹

İmmünoterapi ile açıklanamayan TGK 'nın tedavisi alanında yapılan çalışmalar umut kırıcı sonuçlar vermiştir. Yapılmış bir çalışmada immünoterapinin TGK tedavisinde etkisiz olduğunu göstermiştir.¹⁴⁰ Bir diğer çalışma da glukokortikoidler ve aspirin ile placebo karşılaştırılmış canlı doğum oranlarında bir iyileşme sağlanamadığı gösterilmiştir. TGK tedavisinde glukokortikoidlerin oral uygulanması, etkisinin belirsiz olması ve membranların preterm prematüre rüptürü, gestasyonel diabetes, ve maternal hipertansiyon gibi komplikasyonları artırması sebebiyle önerilmez.¹⁴¹

2.4.1.3. Antifosfolipit Sendromu

Çeşitli oto-immun hastalıklar kötü obstetrik sonuçlarla bağlantılı olsa da, gebelik kaybının tanı kriterlerinden biri olduğu tek hastalık antifosfolipit sendromudur(APS). Bu sendrom TGK hastalarının %5-15 inde görülebilir. Heparin ve aspirin gibi ilaçlar bu sendroma sahip kadınların gebelik başarısını düzeltebilir.¹⁴² Antifosfolipid sendrom spesifik klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün bir hastalıktır ve bu özelliklerden tanı koyabilmek için en az birer tanesi gerekir.¹⁴³ Antifosfolipid Antikor Sendromu için uluslararası konsensüs tanımlamasına göre tanı kriterlerinden biri ve laboratuvar bulgularından biri gerekmektedir.¹⁴⁴

Tablo3. Antifosfolipit Sendromunun tanı kriterleri

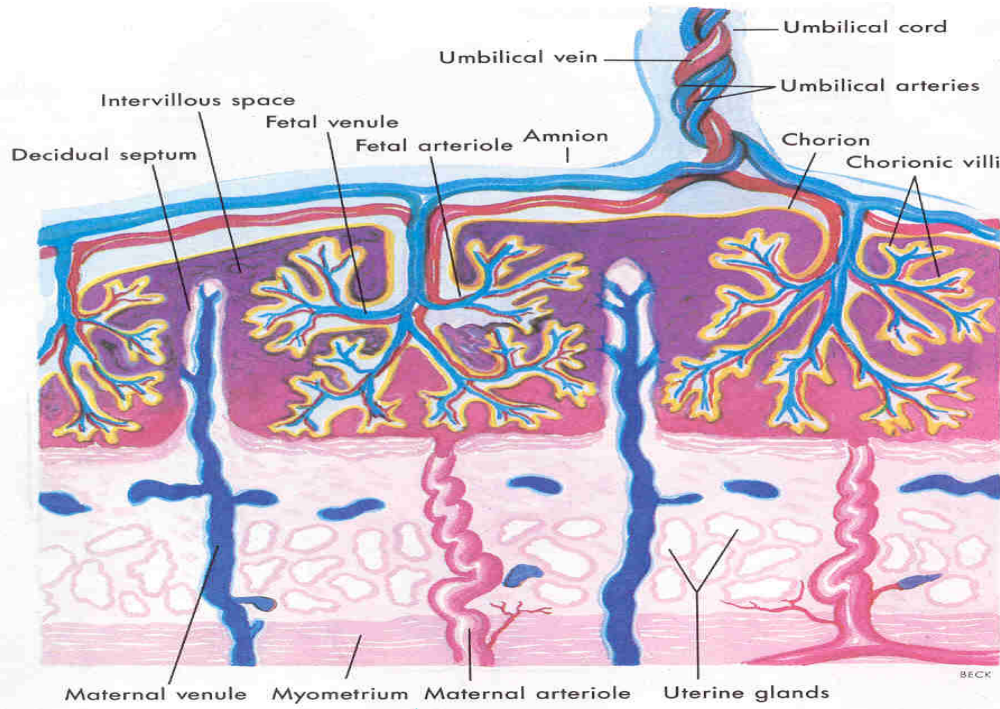
KLİNİK KRİTERLER
<p>1.Vasküler Tromboz</p> <p>2.Gebelik Morbiditesi</p> <p>A.Bir veya daha fazla morfolojik olarak normal bir fetüsün 10. haftadan sonra kaybı</p> <p>B.Preeklampsi veya eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. haftadan önce bir veya daha fazla normal bir yenidoğanın prematüre doğumu</p> <p>C.Açıklanamayan ardışık üç veya daha fazla erken gebelik kaybı</p>
LABORATUVAR TESTLERİ
<p>1.En az 12 hafta ara ile iki veya daha fazla Lupus antikoagülan varlığı</p> <p>2.En az 12 hafta ara ile iki veya daha fazla IgG veya IgM izotipinde Anti kardiyolipin antikorun orta ve yüksek titresi</p> <p>3.En az 12 hafta ara ile iki veya daha fazla IgG veya IgM izotipinde Anti-β2glikoprotein 1 antikorunun 99 persentil titresi</p>

Her ne kadar tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlar arasında antifosfolipit sendrom sıklığı az ise de (%3-5) bu bozukluk tekrarlayan gebelik kayıplarının potansiyel olarak tedavi edilebilen bir nedenidir.¹⁴⁵ Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorlarını tesbit eden testler minimal invaziv yöntemlerdir, ucuzdur ve bundan dolayı araştırmalarda

tercih edilen metod olmalıdır.¹⁴⁶ Diğer antifosfolipit antikorların (anti-P2 glikoprotein, antiannexin, antifosfotidilserin, antifosfotidil etanolamin ve diğerleri) ölçümü tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda önerilebilir fakat ek olarak önemli bilgi sağlamamaktadır.¹³² Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikor harici antifosfolipit antikorların incelenmesi standardize edilmemiş ve yeteri kadar çalışılmamıştır, klinik önemleri belirlenmemiştir ve birçok sağlıklı kadınlarda düşük düzeylerde antifosfolipit antikorlara rastlanabilmektedir.¹⁴⁷

Tekrarlayan gebelik kayıplarında antifosfolipit antikorların hazırlayıcı faktör olduğunun kanıtları oldukça çok sayıdadır fakat hala tartışmalı konular vardır. Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların az ama önemli sayılabilecek kısmında dolaşımda antifosfolipit antikorlar bulunmaktadır.¹³² Erken gebelik döneminde yapılan taramalarda dolaşımda antifosfolipit antikor tesbit edilen kadınlarda gebelik kayıp oranı artmaktadır.¹⁴⁸ Bunlar aynı zamanda, tedavi olsalar da bir sonraki gebelik kaybının yüksek oranda olacağının göstergesidirler.¹⁴⁹ Bununla ilgili başka kanıtlar hayvan modelleriyle yapılan çalışmalardan gelmektedir; antifosfolipit sendromlu kadınlardan elde edilen Ig G antifosfolipit antikorlarla pasif immunizasyon farelerde düşükle sonuçlanmıştır. Antifosfolipit sendrom, sistemik lupus eritematozisle ilişkili olabileceği gibi otoimmün hastalıklarla ilgisi olmayan kadınlarda da görülebilmektedir.¹⁵⁰

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda yapılan birçok çalışmadan elde edilen gözlemlerin aksine antifosfolipit sendromla ilişkili gebelik kayıplarının 1/3 - 3/4 arasında fetal ölüm olmaktadır (10. gebelik haftasından sonra). Fetal ölüm, plasental yetmezlik sonrası hipokseminin göstergesi olan, yetersiz fetal büyüme, oligohidramnios ve kalp atım anormallikleri sonrası olmaktadır. Kanıtlar, antifosfolipit antikorların, tromboza neden olabilecek şekilde trombositlere (adezyonu sağlayacak şekilde) ve damar endoteline (prostosiklin/tromboksan metabolizmasında değişikliklerle vazokonstriksiyon) karşı olduğunu göstermektedir.¹⁵¹⁻¹⁵² Dolaşımdaki antifosfolipit antikorlar, trofoblastların ve endotel hücrelerin yüzeyindeki (annexin 5) antitrombotik fosfolipit bağlayıcı protein düzeylerinde azalmayla ilişkilidir.¹⁵³⁻¹⁵⁴ Spiral arteriollerde vaskülopati veya ağır vakalarda plasental infarktüs de görülebilmektedir.¹⁵⁵ Şekil 2 de fetomaternal dolaşımı göstermektedir.



Şekil 2. Plasental kan dolaşımı şematik görünümü.

Plasental dolaşımdaki tromboz, antifosfolipit sendromu olan kadınlardaki geç gebelik kayıplarının mekanizmasını açıklayabilmektedir, fakat bu maternal arteryel dolaşımın intervillöz aralıkla birleştiği 10. gebelik haftası öncesi gebelik kayıplarını açıklayamamaktadır. Elde edilen yeni kanıtlar, erken trofoblastik invazyon anormallikleriyle ilişkili diğer mekanizmanın erken ve geç gebelik kayıplarına neden olabileceğini göstermektedir.¹⁵⁶ Erken gebelikte normalde ekstravillöz trofoblastlar desidual damarları invaze ederek, daha sonra maternal arteryel dolaşıma ilerleyecek olan trofoblastları oluşturacak plakları meydana getirir. Böylece uteroplasental damarlar düşük dirençli dolaşıma sahip olurlar.¹⁵⁷ Uteroplasental arterlerin bozuk trofoblast invazyonu, geç gebelik dönemlerinde preeklampsi ve gelişme geriliğini de içeren komplikasyonlarla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Trofoblast veya maternal damar duvarlarının üzerindeki antifosfolipit antikorları endovasküler trofoblast invazyonuna engel olur. Intervillöz kan akımını sınırlayan plakların oluşumunu önler ve erken plasental gelişimde trofoblastların basınçlı veya oksidatif hasarına engel olur. Ek olarak antifosfolipit antikorları trofoblastları direkt hasara uğratabilmektedirler. Her iki yolda da anormal endovasküler trofoblast invazyonu antifosfolipit sendromu olan kadınlarda erken gebelik kaybını ve daha hafif vakalarda uteroplasental vasküler yetmezliğe bağlı geç gebelik komplikasyonlarını açıklayabilmektedir.¹⁵⁶

Antifosfolipit sendromu için uygulanan tedavi, antitrombosit ajanları (aspirin), antikoagülan (heparin) ve immünsupresif tedavileri (prednizon, intravenöz immünglobulinler) içermektedir. Bir çok çalışma heparinin aspirinden daha etkili, aspirin ve heparinle kombine tedavinin de ayrı ayrı uygulamalardan daha etkili olduğunu göstermiştir.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Çalışmalardan birisi de heparinle tedavinin aspirin kadar etkili olmadığını göstermiştir.¹⁶¹ Kombine tedavi rejiminde, gebeliğe hazırlık aşamasında aspirin (75-85 mg/gün) başlanır ve ilk gebelik tesbit edildiği zaman da heparin (5000-10000U cilt altı günde 2 kez) ilave edilir. Kombine tedavi ile canlı doğum oranları %70-80 iken aspirin alan veya tedavi almayanlarda bu oran %20-40'tır.¹⁶⁰ Bununla birlikte, uygulanan tedavi yüksek gebelik komplikasyonlarını (erken doğum, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm, preeklampsi ve plasental ayrılma) önleyememekte ve anne için ek riskler (mide kanaması, osteopeni) getirebilmektedir.¹⁶²

Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı normal, parçalanmamış heparinden daha avantajlıdır. Bunların yüksek antitrombotik oranı (düşük kanama yan etkileriyle birlikte anormal pıhtılaşmaya engel olan) ve düşük trombositopeni ve osteopeni riskleri vardır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin yarı ömürleri yüksek olduğundan kullanılan doz ve takip aralıkları hasta uyumunu arttıracak şekilde az olmaktadır.¹⁶³ Her ne kadar düşük moleküler ağırlıklı heparinin gebelerde kullanım deneyimi sınırlı olsa da, tekrarlayan gebelik kaybı, antifosfolipit sendromu ve kazanılmış trombofilili kadınlarda yapılan çalışmalar tedavinin güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir.¹⁶⁴ Tekrarlayan gebelik kaybı ve antifosfolipit sendromu olan kadınlarda prednizonun bazı etkileri olabilir fakat bu tedavinin riskleri (diabet, hipertansiyon, erken doğum) yararlarından fazladır;¹⁶⁵ Aspirin ve heparinle kombine tedavi daha etkili ve daha güvenilir olmaktadır. Tedavide intravenöz immünglobulinler de kullanılmış fakat heparin/aspirin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin/aspirin tedavileriyle karşılaştırılmamıştır.¹⁶⁶

2.4.1.4. Tiroid Hastalıkları ve Antikorları

Bazı çalışmalarda serum tiroid antikorları (tiroid peroksidaz veya tiroglobulin) yüksek olan hastalarda ötiroidik dahi olsalar fetal kayıp riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁷ Tiroid oto-immünitesi aynı zamanda açıklanamayan infertilite ve implantasyon başarısızlığıyla da ilişkilidir.¹⁶⁸ Kötü kontrollü tiroid hastalıkları (hipo veya hiper tiroidizm) infertilite ve gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Aşırı tiroid hormonları salınımı annenin metabolik disfonksiyonuna bağlı olarak düşük riskinde artışa yol açar.¹⁶⁹

Her ne kadar tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda antitiroid antikor ve antinükleer antikor sıklığı yüksek ise de bunların önemi net değildir çünkü bir sonraki gebelik sonuçlarını göstermezler. Yasal ve kanıtlanmış etkili tedavi önerileri bulunmamaktadır.¹⁷⁰ Tekrarlayan gebelik kaybı olan ötiroid kadınlarda antinükleer ve antitiroid antikor testlerinin klinik önemi yoktur.

2.5. Alloimmün Bozukluklar

Teorik olarak normal gebelik, embriyonik dokulardaki paternal orijinli antijenlere karşı maternal immünolojik tanıma ve yanıt gerektirir ve maternal alloimmün yanıtta anormallikler tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. İleri sürülen mekanizmalar, maternal sitotoksik antikor üretimi, maternal hücre aracılığıyla immün yanıtı önleyen bloke edici antikor üretiminin yetersizliği (anne ve baba antijenlerinin ileri derecede benzer olması), ve maternal fetal yüzeyde işlem gören immün mekanizmalardaki sitokin regülasyonunun bozukluğudur.

Antipaternal lenfositotoksik antikorlar, tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak görülmektedir.¹⁷¹ Bununla birlikte normal gebeliklerde de bu antikorlar mevcut olabilmektedir ve tekrarlayan gebelik kayıplarından çok fertil çiftlerde daha sık görülmektedirler. Bütün bu gözlemler lenfositotoksik antikorların gebeliklerin sayısı ve süresini belirlediğini ve bir sonraki gebelik sonuçlarına etkisi olmadığını göstermektedir.¹⁷²

Sitotoksik antikor teorisine karşı olarak, tekrarlayan gebelik kayıplanndaki maternal bloke edici antikor teorisinde, maternal bloke edici antikorlarla fetal antijenlere karşı maternal tanıma ve yanıtta bozukluk olmakta ve embriyo hücre aracılı immün rejeksiyona uğramaktadır.¹⁷³ Karıştırılmış hücre kültüründe paternal hücrelere karşı azalmış maternal yanıt, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda immün yetersizliği kanıtı olmuştur.¹⁷⁴ Bununla birlikte, bloke edici antikorlar normal gebelikte her zaman tespit edilmemekle birlikte,¹⁷⁴ tekrarlayan gebelik kayıplarında sık olarak tespit edilmektedirler ve bunların varlığı bir sonraki gebelik sonuçları için tam olarak belirleyici değildir.¹⁷⁵ Bu etkiler bir sonraki gebeliklerin sonuçlarını açıklamaktan çok sebeplerini yansıtabilmektedir.

Anne ve baba arasındaki majör histokompatibilite kompleks insan lökosit antijenlerinin (HLA) artmış benzerliği, paternal kaynaklı fetal antijenlerin anne tarafından tanınmasını engellemekte ve bazı bloke edici antikorların üretimine neden olmaktadır.¹⁷³ Çeşitli çalışmalar, tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde HLA benzerliklerini incelemiştir fakat sonuçlar çok değişken çıkmıştır.¹⁷⁵ Yüksek HLA benzerliğinin artmış

tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğunun en iyi kanıtları kapalı dini toplumlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bunlarda yüksek HLA benzerlikleri tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Buna karşı dışa açık olan topluluklarda HLA homojenitesi yüksek değildir. HLA benzerliklerinin tespiti gebelik sonuçlarını belirlemez ve bunlar için yapılan testlerin klinik uygulanabilirliği yoktur.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷

Başarılı bir gebelik için bazı tip maternal immün baskılatmanın gerekliliği fikri ilginçtir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenleri arasında en yeni görüş maternal fetal yüzeydeki lokal immün fonksiyonlardaki düzensizliktir. Araştırmalar, desiduada doğal öldürücü hücrelerle ilişkili büyük granüler lenfositlerin varlığı ve trofoblast antijenlerine karşı maternal immün hücrelerin sitokin paternleri salımını üzerine yoğunlaşmıştır.

Erken gebelik desiduasında büyük granüler lenfositlerin varlığı hormonal değişimler ve trofoblast invazyonuyla düzenlenmektedir.¹⁷⁸ Artmış doğal öldürücü hücrelerin varlığı tekrarlayan gebelik kayıpları olan fare modellerinde gösterilmiştir ve bunlarda düşük oranı, doğal öldürücü hücreler arttıkça artmakta, azaldıkça da azalmaktadır.¹⁷⁸

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak trofoblast antijenlerine karşı anormal maternal hücresel veya hümorale immün yanıt fikri, sebebi açıklanamamış ve alloimmün olduğu düşünülen tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda iki farklı immünoterapi yönteminin gelişmesine olanak vermiştir. Birisi immünstimulan (paternal lökosit immunizasyon), diğeri immünsupresif (intravenöz immunglobulinler) yöntemidir.

Kalıtımsal trombofililer, kazanılmış trombofililerden antifosfolipit sendromundan sonra ortaya çıkmış tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindedir. Her iki trombofilinin patofizyolojileri benzerdir: tekrarlayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler kişide varolan pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırmaktadır ve böylece uteroplasental kan akımında azalma, plasental tromboz ve gebelik kaybı olmaktadır. Araştırmalar sonucu elde edilen sonuçlar hipotezi desteklemekle birlikte hala yanıt bekleyen sorular bulunmaktadır. Gebeliğin trombojenik bir olay olduğunu gösteren deliller olmakla birlikte, tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtımsal trombofililerin önemi, araştırma için endikasyonlar ve tedavinin yararları ve riskleri henüz netlik kazanmamıştır.

Basit olarak, patolojik tromboz, pıhtılaşma faktörleri, antikoagulan proteinler (protein C, protein S, antitrombin III) ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki dengesizliği gösteren koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki uyumsuzluk sonucu oluşmaktadır. Normal gebelik, faktör 5, 7, 8, 10 ve fibrinojen düzeylerinin arttığı, protein S seviyesinin azaldığı, aktive

protein C'ye karşı direncin arttığı, plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) konsantrasyonunun arttığı ve trombosit agregasyonuna eğilimin arttığı hiperkoagulabl bir durumdur.

2.6. Koagülasyon Faktörleri

Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler Fibrinojen, Faktör 7, 8,10 dir. Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler ise Antitrombin III Protein C Protein S dir.

Fibrinoliz Faktörleri: Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler Plazminojen Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) dir. Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler ise Antiplazmindir.

2.6.1. Normal Hemostaz Mekanizması ve Koagülasyon Sistemi

Bir kanama durumunda 3 hemostatik mekanizma çalışır;

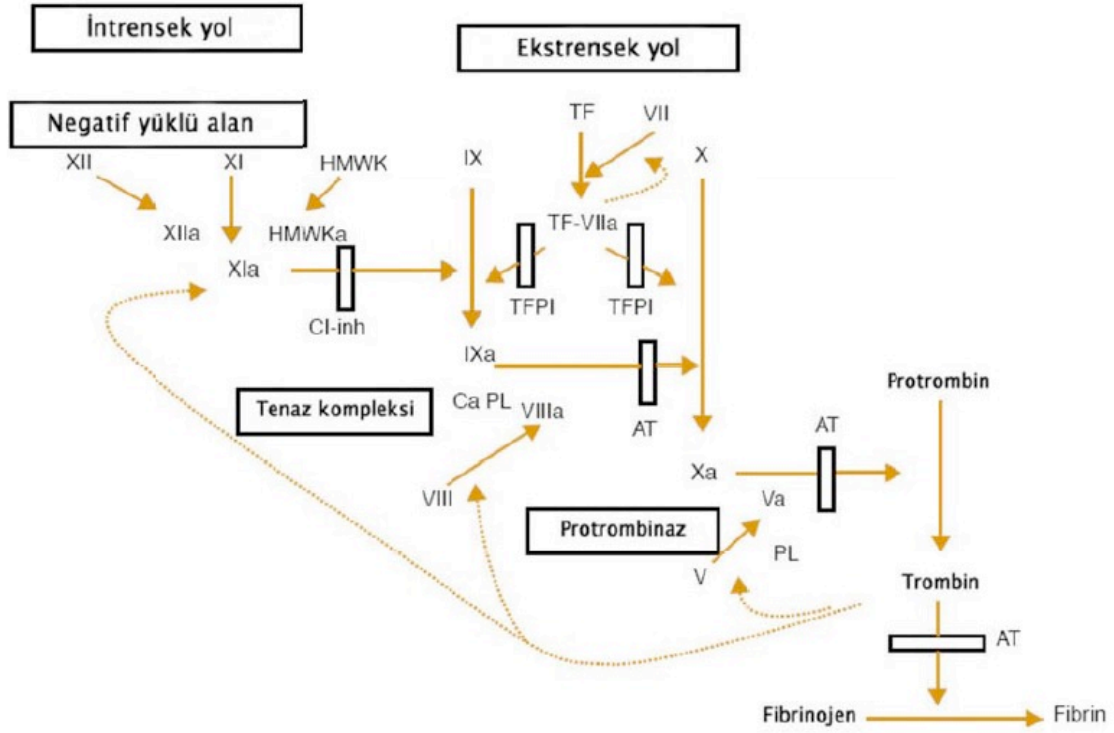
1. Kan damarlarının kasılması (vazokonstrüksiyon)
2. Trombositlerin bir araya toplanıp tıkaç oluşturması-trombosit tıkaçı(agregasyon)
3. Kanın pıhtılaşması (koagülasyon)

Koagülasyon

- Koagülasyon sisteminin son ürünü plazma proteini olan fibrinojenin fibrineçevrilmesidir.
- Bu reaksiyonda trombin adı verilen enzime gereksinim duyulur.
- Fibrin kan hücreleri ile birlikte pıhtıyı oluşturur.
- Koagülasyon ekstrensek ve intrensek yollar ile gerçekleşir.
- Koagülasyon; Ekstrensek ve intrensek yol
- Ekstrensek yol kan damarı yırtılıp doku hasar gördüğünde pıhtılaşma mekanizması hızlı bir şekilde aktive olur.
- İntrensek yol ise damarın iç duvarı zarar gördüğünde ya da düzensizleştiğinde aktive olur.

- Fibrinojenin fibrine çevrilmesi her iki yolda kullanılabilir. (ortak yol)

Pıhtılaşmanın kontrolü, herbiri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan pıhtılaşma başlatıcı (protrombotik-prokoagülan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik-antikoagülan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller. Şekil 3 de koagülasyon kaskadı özetlenmiştir.



Şekil 3. Koagülasyon kaskadı

2.6.2. Faktör V Leiden mutasyonu

Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu (1691. nükleotidde G→A) ve protrombin geninin etkilenmesi (20210. nükleotidde G→A) en sık görülenlerdir.¹⁷⁹ Üçüncü sıklıkta görülen diğer bir mutasyon, metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimini kodlayan geni (677. nükleotidde C→T) etkilemektedir; burada homozigot olanlarda tromboz için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosistinemiye eğilim olmaktadır.¹⁷⁹ Diğer tanımlanmış kalıtsal trombofililer, antitrombin III, protein C, protein S eksikliğidir. Tromboz ve gebelik kaybına neden olan yeni tanımlanmış diğer bir anormallik faktör 12 (koagülasyon ve fibrinolizisi içeren) eksikliğidir.¹⁷⁹

2.6.3. Protein S ve Protein C

Antikoagulasyon yolunda protein C anahtar role sahiptir ve aktive olduğu zaman faktör 5 ve 8'in etkilerini inhibe eder. Protein S ise, aktive protein C'nin etkilerini kolaylaştıran kofaktör olarak rol almaktadır. Aktive protein C'nin antikoagülan özelliklerine direnç kazanılmış veya kalıtsal olabilir ve her iki durumda da trombin oluşumunda ve koagülasyonda artış olmaktadır. Aktive protein C'ye direnç vakalarının yaklaşık %95'i Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkilidir.¹⁵⁶Batı toplumlarında Faktör V Leiden mutasyon sıklığı %2-10 arasındadır. Mutasyon olanlarda sistemik tromboz riski heterozigotlarda 5 kat, homozigotlarda 80 kat artmaktadır.¹⁵⁶ Bazı kişilerde aktive protein C'ye direnç kazanılmış olmaktadır.

Pıhtılaşmayla ilgili tüm risk faktörleri, abort, preeklampsi, plasental ayrılma, intrauterin gelişme geriliği ve ölü doğum gibi trombozla ilişkili gebelik komplikasyon riskini arttırmaktadır. Trombofililer ile gebelik kayıpları arası ilişki gebelik kaybı zamanı (erken, geç) ve trombofilisi ile değişmektedir. Trombofililer ve gebelik kaybı arasındaki ilişki aynı zamanda Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliğinde de kuvvetlidir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan ve normal doğum yapan kadınlardaki trombofilisi sıklığını karşılaştıran çeşitli çalışmalardan çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Bazılarında tekrarlayan gebelik kayıplarında artmış trombofilisi sıklığı görülürken diğerlerinde görülmemiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan 1000 kadında yapılan bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu, erken gebelik kaybı olanlarda %3,3 iken geç gebelik kaybı olanlarda %3,9 ve normal doğum yapan kontrol grubunda %4'tür. Bununla birlikte kazanılmış aktive protein C rezistansı erken gebelik kayıplarında %8,8, geç kayıplarda %8,7 iken normal kontrol grubunda %3,3'tür.¹⁸⁰Bu gözlemler, tekrarlayan gebelik kayıplarında kazanılmış trombofililerin kalıtsal defektler kadar veya onlardan daha önemli olduğunu belirtmektedir. Diğer çalışma grubunda, trombofilisi taşıyıcılığı düşünülen kadınlarda geçmişe yönelik reproduktif performansı incelenmiş ve genel olarak maternal trombofilik defektlerle geç gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.¹⁸¹Yapılan prospektif bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu olup tedavi edilmemiş tekrarlayan veya geç gebelik kayıp öyküsü olan kadınlarda gözlenen canlı doğum oranı %38 iken benzer öyküsü olan ve normal Faktör V genotipi bulunanlarda bu oran %69 bulunmuştur¹⁸²Her ne kadar tekrarlayan gebelik kaybı ve

Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlarda erken ve geç dönemde olabilse de trombofilili olmayan kadınlardaki gebelik kayıplarının tümü 12. gebelik haftasından önce olmaktadır. Eldeki mevcut kanıtlar, trombofililerin hem erken hem geç gebelik kayıplarına neden olabildiklerini belirtmektedir. Bununla birlikte yine aynı veriler trombofilili taşıyıcılığı olan birçok kadında reproduktif trombofilili taşıyıcılığı olanlarda gebelik kayıp riskinin gerçek anlamda arttığı söylenemez.

2.6.4. Kalıtsal Trombofilili

Birden fazla kalıtsal trombofilisi olanlarda sistemik tromboz riski artmaktadır ve benzer ilişki maternal trombofililerle olumsuz gebelik sonuçları için de söylenebilmektedir.¹⁸³ Embriyo veya fetal genotipinde trombofilisi olan kadınlarda tekrarlayan gebelik kaybı riskinin belirlenmesinde önemli rolü vardır; Faktör V Leiden alleli taşıyan fetuslarda plasental infarktüsün normal genotipli fetuslardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁸⁴

Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda trombofilili için tarama endikasyonları net olarak belirtilmemiştir. Bununla birlikte tarama 8. haftanın üzerinde veya tespit edilmiş fetal kalp aktivitesi sonrası nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda veya tromboz veya plasental yetmezliğe bağlı olabilecek gebelik komplikasyon öyküsü olanlarda (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental ayrılma) uygulanabilmektedir. Antifosfolipit sendromunun (kazanılmış trombofilili) tanısında, lupus antikoagülan ve antikardiyolipine ek olarak taramada Faktör V Leiden ve G20210A protrombin gen mutasyonları da araştırılmalıdır. Bunlar en sık görülen olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili kalıtsal venöz tromboemboli ve trombofilili nedenleridir, fakat ırk da gözönüne alınmalıdır. Sıklık, Avrupalılarda yüksek iken, Asya, Afrika ve Amerikalılarda çok düşüktür.¹⁸⁵ Her iki kazanılmış ve kalıtsal aktive protein C rezistansın tanısında aktive protein C rezistansının ölçülmesi sık kullanılan bir testtir. Metilen tetrahidrofolat redükraz mutasyonu (serum homosistein) ve antitrombin III, protein S ve protein C yetersizliği için yapılan tarama, özgeçmiş ve ailenin medikal öyküsüne göre yapılmalıdır.

Trombofilili ile ilgili tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda tedavi endikasyonları netlik kazanmamıştır. 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.¹⁸⁶ Daha seçici ve hedefe yönelik tromboprolaksi kriterleri randomize kontrollü çalışmalar sonucu belirlenmelidir.

Tekrarlayan erken gebelik kaybı olan kadınlarda uygulanan rutin ampirik aspirin tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur.

Spiral arterlerin ve plasentanın anne tarafındaki intervillous alanının trombozu, plasental perfüzyonu bozabilir. Uteroplasental sirkülasyonun anormallikleri geç fetal kayıp, erken intrauterin gelişme kısıtlılığı, plasental ablasyon veya preeklampsiye neden olabilir. Erken gebelik kayıplarıyla trombofili defektlerinin arasındaki ilişki daha az anlaşılmıştır. Fibrinolitik defektlerle TGK arasındaki ilişkiyi araştıran sistematik bir reviewda faktör XII bozukluğunun anlamlı bir ilişkisinin olduğunu gösterilmiştir. Plazminojen aktivatör inhibitörü 4G/5G polimorfizmi, artmış plazminojen aktivatörü aktivitesi, faktör XII C46T polimorfizmi veya faktör XIII polimorfizmi ile TGK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.¹⁸⁷

Prokoagülan mikropartiküller hiperkoagülasyon durumuna katkıda bulunarak başarılı bir implantasyon ve fetal büyümenin olmasına katkı da bulunuyor olabilirler. Bu mikro partiküller bir pilot çalışma da erken ve geç açıklanamayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olarak tespit edilmişlerdir.¹⁸⁸

Plasental mekanizmalar TGK da rol oynayabilirler. Bazı veriler ortak haplotip M2 nin annexin A5 geni (annexin A5 plasental bir antikoagulan proeindir) ekspresyonunun TGK ile ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁸⁹ Örneğin paternal M2 taşıyıcılığının ve maternal M2 taşıyıcılığının TGK da oynadığı rolü gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.¹⁹⁰

TGK 'nın etiolojisinde önemli bir yere sahip olan trombofililer konjenital ve akkiz olarak iki grupta incelenebilir. Tablo 3'de trombofililerin konjenital ve akkiz sebepleri özetlenmiştir.

Tablo 3. Trombofilinin konjenital ve akkiz sınıflaması

Konjenital Trombofili	Akkiz Trombofili
Faktör V Leiden mutasyonu	Malignite
Protrombin gen mutasyonu	Santral venöz kateter varlığı
Protein S eksikliği	Cerrahi (özellikle ortopedi)
Protein C eksikliği	Travma
Antitrombin eksikliği	Gebelik
Disfibrinojenemi	Oral kontraseptif
Hiperhomosisteinemi	Hormon replasman tedavisi
Nadir hastalıklar	Tamoksifen, Talidomid, Lenalidomid
	İmmobilizasyon
	Konjestif yetmezlik
	Antifosfolipid antikor sendromu
	Miyeloproliferatif hastalıklar
	Polisitemi vera
	Esansiyel trombositemi
	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
	İnflamatuvar barsak hastalıkları
	Nefrotik sendrom

Tablo 3 te ise konjenital trombofilinin risk sınıflaması içeren bilgiler verilmiştir.

Tablo 4. Konjenital trombofilinin risk sınıflaması

Düşük riskli trombofililer	Yüksek riskli trombofililer
Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu	Antitrombin eksikliği
Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu	Protrombin G20210A double heterozigot mutasyonu
Protein C eksikliği	Faktör V Leiden double heterozigot mutasyonu
Protein S eksikliği	Faktör V Leiden homozigot mutasyonu
	Protrombin G20210A homozigot mutasyonu

2.7. Endokrin Faktörler

2.7.1. Tiroid hastalıkları

Tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kayıp riski artmaktadır.¹⁹¹ Hafif veya subklinik hastalıkların genellikle ciddi klinik sonuçlara neden olmadığı düşünülmektedir.¹⁹²Bununla birlikte, hipotiroidizimli kadınlarda gebelik sonuçlarını bildiren bir çalışma bu görüşü değiştirmiştir. Gebelik kayıp insidansı normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroid kadınlarda çok düşük iken tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikar hastalarda tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyiyle birlikte gebelik kayıp riski belirgin şekilde yüksektir.¹⁹¹Bu gözlemler subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda TSH taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir. Geçmiş dönemdeki öneriler üreme çağındaki kadınlarda düşük test maliyeti ve yüksek tiroid hastalık üzerine belirlenmiştir, fakat gizli tiroid hastalığını tanı ve tedavisinde tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda önemli prognostik değeri vardır.

2.7.2. Diabet

Metabolik kontrolü iyi olan diabetik kadınlardaki gebelik kayıp riski diabetik olmayan kadınlardan farklı değildir fakat ilk trimesterde yüksek kan glikoz ve HbA1C düzeyleri spontan gebelik kayıp riskini arttırmaktadır. Kontrolü kötü olan kadınlarda gebelik kayıp riski artmış hemoglobin A1C düzeyiyle artmaktadır.¹⁹³Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda, kan glikoz ve hemoglobin A1C düzeylerinin ölçümü bilinen veya tahmin edilen diabeti olan kadınlarda yapılmalıdır, fakat bunların dışında rutin olarak kullanılmamalıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı olup yüksek hemoglobin A1C konsantrasyonu olan diabetik kadınlara, düzeyler normale dönene kadar gebe kalmamaları önerilmelidir. Nadiren de olsa kontrolsüz diabet erken gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar yüksek hemoglobinin A1C seviyelerinin (özellikle 8'in üzerinde ki değerlerde) düşük sıklığı ve konjenital malformasyon gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁹⁴ Kontrolsüz diabeti olan bu kadınlarda artan bu riskin hiperglisemi, maternal vasküler hastalıklar ve muhtemel immünolojik faktörlere sekonder geliştiği düşünülmektedir. İyi kontrollü diabetes mellitusu olan kadınlarda düşük riskinde artış yoktur.¹⁹⁵ Polikistik over sendromunda (PKOS) olduğu gibi insülin rezistansı da gebelik kaybı ile ilişkili olabilir.

2.7.3. PKOS

Birçok çalışma artmış luteinizan hormon (LH) düzeyleri ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi göstermiştir.¹⁹⁶ Geçmişte bu gözlem, PCOS'nda LH'nın yan etkilerini veya LH aşırı salınımına bağlı hiperandrojenizme dayandırılmıştır.¹⁹⁷ Bununla birlikte düşük doz ekzojen gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonundan önce gonadotropin serbestleştirici hormonla (GnRH) LH salınımının baskılanmasının PCOS'lu kadınlarda gebelik sonuçlarına etkisi olmamaktadır.¹⁹⁸ PCOS'lu kadınlarda hiperinsulinemi ve artmış PAI aktivite düzeylerinin artmış gebelik kayıp sıklığının (%30-50) sebebi olduğu belirtilmiştir.¹⁹⁹ Metformin, PCOS'lu anovuluar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için klinik kullanımı kanıtlanmış insulin duyarlaştırıcı bir ilaçtır²⁰⁰ ve aynı zamanda PAI aktivitesini de azalttığı belirtilmiştir.²⁰¹ Bundan dolayı, gebelik öncesi ve gebelik boyunca metformin tedavisinin PCOS'lu kadınlarda gebelik kayıp riskini azaltabileceği bildirilmiştir.

Yapılmış retrospektif çalışmalardan ikisinin sonucu PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisinin artmış gebelik kayıp riskini azalttığını veya ortadan kaldırdığını bildirmektedir. Birisinde, gebelik öncesi ve gebelik boyunca metformin tedavisi almış PCOS'lu kadınlarda gebelik kayıp sıklığının (%26) aynı grubun daha önceki gebeliklerindeki oranından (%62) belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur; ayrıca insulin düzeyleri ve PAI-1 aktivitesinde de azalma izlenmiştir.²⁰² Diğer çalışmada, PCOS'lu kadınlar arasında tüm gebelik kayıplarının oranı metformin tedavisi alanlarda (%9), tedavi almayanlardan (%42) belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir; tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlar arasında da gebelik kayıp oranları tedavi alanlarda %11 iken tedavi almayanlarda %58 bulunmuştur.²⁰³ Ek olarak, her iki grupta gebelik öncesi ve gebelik boyunca yapılan oral glikoz tolerans testlerinde insülin düzeyleri tedavi edilen grupta düzelmiş olarak bulunmuştur. Bu gözlemler, PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisiyle azalmış insülin direnci ve PAI-1 aktivitesinin gebelik kayıp riskini azalttığını göstermektedir.

Hastalığın artmış gebelik kayıp riskiyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde, PCOS'lu hiperinsülinemik ve tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ovülasyon indüksiyon için ilk tedavi metformin olmalıdır²⁰⁴ Metforminin tek başına normal ovüluar fonksiyonu sağlayamadığı durumlarda klomifen sitrat tedaviye eklenmelidir. Tedavi gebelikte veya ilk trimester sonunda kesilebilmekle birlikte gestasyonel diabet riskini azaltması açısından gebelik boyunca da kullanılabilir.²⁰⁵ Metformin kategori B ilaç olarak sınıflandırılmaktadır (hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilmemiş) ve kadınlarda yapılan sınırlı çalışmada teratojenik veya ağır yan etkiler gösterilememiştir.²⁰⁶

2.7.4. Luteal Faz Defekti

Birçok kanıt, başarılı bir erken gebeliğin yaklaşık 7. gebelik haftasına (menstruasyona göre) kadar korpus luteumdan progesteron desteğe bağlı olduğunu göstermektedir.

Normal ve anormal erken gebeliklerdeki progesteron konsantrasyonları, korpus luteum ve gelişmekte olan trofoblast katkılarını yansıtmaktadır.²⁰⁷ Erken gebelik döneminde luteal fonksiyon kalitesini değerlendirmek için yapılan serum progesteron ölçümleri ve risk altındaki gebeliklerin ekzojen progesteron desteği ile kurtarılması sonuçsuz kalmıştır. Erken gebelikteki düşük progesteron konsantrasyonu yetersiz korpus luteumu, anormal gebelik ürününü veya her ikisinin de göstergesi olabilmektedir. Diğer bir yaklaşım normal siklusta tanı konulması ve gebelik öncesi luteal faz yetersizliği için tedavi başlanmasıdır fakat uygulanan tanı metodlarındaki kısıtlama ve tuzaklar bu uygulamayı sınırlandırmaktadır. Serum progesteron konsantrasyonları geniş değişim aralığı göstermektedir ve güvenilir sonuç alınamamaktadır çünkü korpus luteumdan progesteron sekresyonu ritmikdir.²⁰⁸ Geleneksel histolojik tanı hala geçerli olmakla birlikte endometrial biyopsi invaziv, ağrılı ve maliyeti yüksek bir yöntemdir.²⁰⁹ Sonuç olarak anormal kısa luteal faz dönemi (13 günden az) en iyi LH artışı ile menstruasyonun başlangıcı arası süre ile tanımlanır ve geçerli olan tanı kriteridir. Bu kriterle karşılaştığı zaman hiperprolaktinemi ve tedavi seçimi için serum prolaktin seviyesi ölçülmelidir. Tanı metodlarının çeşitliliği ile birlikte tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda luteal faz yetersizliğinin sıklığı değişmektedir ve tekrarlayan gebelik kaybı açısından gerçek önemi bilinmemekle beraber %10'un altında olduğu bilinmektedir.²¹⁰

Luteal faz yetersizliği olan kadınlarda zayıf da olsa ovulasyon gerçekleştiği düşünülürse bunlarda agresif tedavi gerekmemektedir. Prolaktin ve TSH ölçümü yapılmalıdır ve bu değerler normal olan kadınlara klomifen sitrat uygulanması mantıklı bir seçim olacaktır. Kısa luteal fazı olan kadınlarda foliküler faz FSH düzeylerinin düşük olduğunu gösteren birçok deneysel ve klinik kanıt vardır.²¹¹ Klomifen varolan bozukluğu etkili bir şekilde düzeltmektedir.²¹² Bazıları luteal faz yetersizliğini, ovulasyonun 2 veya 3. günü başlanan ekzojen progesteronla tedaviyi önermektedir fakat bu yaklaşım genellikle menstruasyonu geciktirir, yanlılıkla gebelik şüphesi doğurur, stresi artırır ve hayal kırıklığı yaratır.

Progesteron başarılı bir implantasyon ve gebeliğin devamı için gereklidir. Bu sebeple progesteron üretimi veya etkilerinin oluşumunda görülen bozukluklar gebelik başarısını etkiler. Luteal faz defekti gibi corpus luteum fonksiyon bozuklukları bozulmuş progesteron üretiminin potansiyel bir sebebi olarak düşünülebilir.²¹³ Ancak gerçekten böyle bir defektin

var olup olmadığı ve düşük gelişimiyle ilişkili olup olmadığı halen tartışmalıdır. Aynı zamanda tedavi ve tanının en iyi yöntemi hakkında da konsensus yoktur.²¹⁴ Çeşitli çalışmalarda endometrial biopsi ile tanısı konmuş luteal faz defektlerinin infertilitenin öngörülmesinde kullanılmayacağını göstermiştir. Aynı zamanda fertil kadınların %25'inin endometrial biopsi materyallerinde luteal faz defekti tespit edilmiştir. Serum progesteron seviyeleri de gebelik sonucunun öngörülmesinde kullanılamaz.²¹⁵ Ekzojen progesteron desteği sağlanmasının erken dönemde gelişen düşüklere önleme de etkili olduğunu gösteren yeterli derece de kaliteli kanıt da yoktur.²¹⁶

Lüteal faz defekti olan hastalarda önerilmiş çeşitli tedavi yaklaşımları vardır. Bu tedavi yaklaşımları şöyle özetlenebilir.

Human Koryonik Gonadotropin (hCG): TGK'lı hastaların hCG ile tedavisinin düşük riskinin azalttığını gösterilmiştir.²¹⁷ Ancak bahsi geçen sistematik reviewların konu aldığı çalışmaların ciddi metodolojik zayıflıkları vardır. O sebeple şu an için TGK hastalarının hCG ile tedavi edilmesinin önermeye yetecek yeterli kanıt yoktur.

Human Menopozal Gonadotropin(hMG): Gözlemsel bir çalışmada hMG ile kontrollü ovaryen stimülasyon yapılmasının endometrial defekti olan açıklanamayan TGK 'lı hastaların gebelik başarılarının artırdığı gösterilmiştir.²¹⁸

Klomifen Sitrata: Klomifen sitrat serum FSH seviyelerini artırarak serum estradiol seviyesini ve follikül sayısını artırır. Bu durum corpus luteum sayısını artırır ve midluteal progesterone konsantrasyonunu yükseltir.²¹⁹ Progesteron kullanımı ve klomifen sitratı karşılaştıran bir çalışmada benzer gebelik oranları elde edilmiştir.²²⁰

Prolaktinin normal sirküle olan seviyeleri erken gebeliğin idame ettirilmesinde önemli bir rol oynuyor olabilir. Bir çalışma da TGK olan hiperprolaktinematik hastaların tedavi ile düşük prolaktin seviyelerine ulaşması sonrasında başarılı gebelik oranında artma olduğu tespit edilmiştir.²²¹

Endokrin faktörler, tekrarlayan gebelik kaybının göreceli az karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Tiroid bozukluklarının tanısı ve tedavisi kolaydır. TSH ölçümüyle tanıdan uzaklaşılabilir. Bilinen veya şüphelenilen diabeti olan kadınlarda kan glikoz ve hemoglobin A1C düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir fakat bu endikasyonlar dışında kullanılmamalıdır. Gebelik kayıp riski polikistik overli olan kadınlarda yüksektir ve metformin tedavisiyle bu oran azaltılabilmektedir. Ovülasyon indüksiyonu gereken polikistik overli ve hiperinsülinematik kadınlarda metformin en iyi başlangıç tedavisidir. Gebelik süresince luteal faz yetersizliği tanısı konulamaz; kısa luteal faz süresi en geçerli tanı kriteridir.

Luteal faz yetersizliğinde klomifen sitrat etkili bir tedaviyi olmakla beraber ekzojen progesteron tedavisiyle oluşabilecek karışıklık, kaygı ve hayal kırıklığını önlemektedir.

2.8. Enfeksiyonlar

Erken gebelik kayıplarının nedeni olarak servikovajinal enfeksiyonların olasılığını bildiren veriler yetersizdir. Gebelik kayıpları için spesifik bulaşıcı ajanları risk faktörü olarak gösteren çeşitli raporlar olmakla birlikte bakteriyel veya viral enfeksiyonların tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenlerinden birisi olduğunu belirten kesin kanıt bulunmamaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıp nedeni olarak *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonunu gösteren çalışmaların birisinde yüksek anti-*Chlamydia* antikor organizmaya karşı artmış maternal immünolojik reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir,²²² fakat daha sonra yapılan prospektif bir çalışmada anti-*Chlamydia* antikor ile spontan gebelik kaybı arasında bir ilişki bulunamamıştır.²²³ Diğer çalışmalarda spontan gebelik kaybı ile genital *Ureaplasma* (*U. urealyticum*) veya *Mycoplasma* (*M. hominis*) enfeksiyonları arasındaki ilişki rapor edilmiştir.²²⁴ Ayrıca *Toxoplasma gondii*, *L. monoeytogeneze*, *Campylobacter* çeşitleri, herpes virüs ve sitomegalovirüs de neden olarak bildirilmiştir.

Son zamanlarda, bakteriyel vaginozis ile gebelik kaybı arası ilişki gösterilmiştir. Yapılan geniş katılımlı bir çalışmada, 14. gebelik haftasından önce konulmuş bakteriyel vaginozis tanısının 20. gebelik haftasından önce 5 kat artmış gebelik kayıp riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.²²⁵ İnfertil kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada IVF sonrası gebelik oranlarının bakteriyel vaginozis olan ve olmayan kadınlar arasında fark etmediği, gebe olan bakteriyel vaginozisli kadınlarda ise gebelik kayıp riskinin iki kat fazla olduğu bulunmuştur.²²⁶ Üçüncü bir çalışmada, bakteriyel vaginozin erken gebelik kaybı göstergesi olmadığı fakat 13. gebelik haftasından sonra gebelik kayıp riskini hafif oranda arttırdığı bildirilmiştir.²²⁷ Servisit ve bakteriyel vaginozisi de içeren alt genital sistem enfeksiyonları olan kadınlarda kronik subklinik endometritisin sık olduğunu bildiren kanıt, bakteriyel vaginozisle gebelik arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmayı desteklemektedir.²²⁸

Mevcut bilgiler, tekrarlayan gebelik kayıplarının incelenmesinde rutin serolojik *Candida* testlerini, servikal kültürleri ve endometrial biyopsiyi önermemektedir. Bununla birlikte infertil kadınlarda olduğu gibi, klinik servisit, kronik veya tekrarlayan bakteriyel vaginozis veya pelvik enfeksiyon düşündürülen diğer semptomları mevcut tekrarlayan gebelik kayıpları olanlarda ileri inceleme ve tedavi gerekli olmaktadır. Yapılan kontrolsüz çalışmalardan bazıları genital *Mycoplasma* ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda

ampirik antibiyotik tedavisinin gebelik kayıp riskini azalttığını belirtmiştir.²²⁹ Düşük maliyet ve kabul edilebilir riskleri göz önüne alındığında 2 haftalık ampirik antibiyotik tedavisi (azitromisin, eritromisin veya doksisisiklin) tekrarlayan kültürlerden daha geçerli olabilmektedir.

2.9. Çevresel Faktörler

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi, gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak bilinmektedir.

Birçok çalışma sigara ile gebelik kayıp riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir.²³⁰ Sigara tüketiminin doza bağımlı olarak gebelik kayıp riskini arttırdığı;²³¹ sigaranın yan etkilerinin günde 10 sigara ile bile görülebildiği belirtilmiştir.²³⁰ Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte, nikotin, karbondioksit ve siyanid gibi sigara komponentlerinin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileriyle plasental yetersizliğe yol açtığı şeklinde değerlendirilmektedir.

Alkol, doza bağımlı yan etkileri olduğu bilinen bir teratojendir.²³² Günde 2 kadehin üzerinde alkol tüketimi spontan gebelik kayıp riskini ikiye katlamaktadır.²³⁰ Her ne kadar düşük alkol tüketiminin gebelik kayıp riskine etkisi olmasa da, net olarak belirlenmiş bir sınır değeri yoktur. Alkole bağlı yan etkiler sigara tüketimiyle artabilmektedir.²³³

Maternal kafein tüketimi ile gebelik kayıp riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan çoğu, aşırı kafein kullanımının (300mg/gün'den fazla veya 3 bardak kahve) spontan gebelik kaybını hafif oranda (2 katın altında) arttırdığını göstermiştir.²³⁴

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftler, çevresel toksinlerin üreme potansiyellerini etkilediklerinden kaygılanabilmektedirler. Sorularına yanıt, potansiyel toksinlerin gebelik üzerine etkileri net olmadığından kolay olmamaktadır. Anestetik gazlar, perklor etilen (kuru temizleme solventi) ve diğer organik çözücüler²³⁵ ve ağır metallere (civa, kurşun) maruz kalmak gebelik kayıp nedenleri olarak bildirilmiştir.²³² Video terminalleriyle temas etkili bir faktör değildir.²³⁶ Egzersiz programları riski arttırmaz iken, yatak istirahati tekrarlayan gebelik kayıp riskini azaltmamaktadır. Isotretinoin (Accutane) ile spontan gebelik kayıp sıklığı artmaktadır.²³⁷ Yine artmış gebelik kayıp riski ressam ve fabrika işçilerinde görülürken dış teknisyenleri, laboratuvar veya bahçe işçilerinde artış olmamaktadır.²³⁸ Elektrikli battaniyelerle, ısıtmalı su yataklarının spontan gebelik kayıplarıyla ilişkisi gösterilememiştir.²³⁹

2.10. Çölyak Hastalığı

Tedavi edilmemiş Çölyak Hastalığı subklinik bile olsa infertilite, gebelik kaybı ve adet düzensizlikleriyle ilişkilidir. Çölyak Hastalığı'nın tedavisi bu problemleri önüyor gibi görünmektedir.²⁴⁰

Tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı ve gebelik kaybı arasındaki ilişki yeteri kadar aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar Çölyak Hastalığı ile kötü reproduktif performans arasında anlamlı bir ilişkiyi işaret etse de²⁴¹ başka çalışmalar bu bulguyu konfirme edememiştir.²⁴² Ek olarak Çölyak hastalığı ve TKG kaybı arasındaki ilişkiyi kanıtlayan bir çalışma da yoktur. Yine de bu hastalığın genel sağlığa etkileri ve tedavisinin muhtemel pozitif etkileri sebebiyle TKG olan kadınlarda Çölyak hastalığı için tarama yapılabilir.

2.11. Değerlendirme

Doğru ve sistematik incelemelerden sonra bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yansından fazlasında reproduktif öyküsünü açıklayabilen bir neden saptanamamaktadır. Çoğunda bir sonraki gebelikte aynı şekilde sonuçlanmaktadır. Daha önceki gebeliği ikinci trimester kayıpla sonuçlanan kadınlarda prognoz kötüdür ve preterm doğum, ölü doğum ve yeni doğan ölüm riskleri yüksek olmaktadır.²⁴³ Gebeliğin ilk trimesterinde sık antenatal takip, iyimser olmak ve duygusal desteğin ayrı tedavi değeri vardır. Tarif edilen yöntemlerle nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların %70-75'inde başarılı bir gebelik oluşacaktır. Tekrarlayan gebelik kayıpları artmış dış gebelik riskiyle birlikte olduğundan dikkatli izlem gerekmektedir.²⁴⁴

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlara birçok klinisyen erken gebelik boyunca ampirik olarak ekzojen progesteron desteği önermektedir. Klinisyen başarılı bir gebelik için tüm şansları kullanmak ister. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların üçte ikisi veya daha fazlasının bir sonraki gebeliğinin başarılı olacağı düşünüldüğünde tedavi olsun veya olmasın etkinliği kanıtlanmadığı halde neden tedavinin değerli olduğunun inandırılmasını anlamak güç olmamaktadır.²⁴⁵ Diğer bir sık önerilen tedavi yöntemi düşük doz aspirindir. Genellikle kullanılan dozlarda ekzojen progesteron ve düşük doz aspirinin riskleri azdır fakat etkinlikleri konusunda net bir kanıt olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

2.11.1. Çiftlerin Değerlendirilmesi

Genel görüş şudur ki sağlıklı kadın 1.trimester ya da erken 2. trimester gebeliklerindeki spontan abortlarında geniş çaplı değerlendirme yapılmamalıdır. Çünkü bunlar oldukça fazla görülmektedir. Bu sporadik vakalar 20. gestasyonel haftanın altında %10-15 oranında görülür.²⁴⁶ Şu göz önünde tutulmalıdır ki TGK olan çoğu kadın da kesin tanı konulmamış ve bir tedavi başlanmamış olsa bile bir sonraki gebeliği sağlıklı sonuçlanabilir. Yapılan bir çalışmada TGK olan altında etiyolojik nedeni bulunmayan ile bulunanın değerlendirilmesinde bir sonraki gebeliklerinde canlı doğum oranları %77-%71 olarak görülmüştür.²⁴⁷

2.11.2. Öykü Fizik Muayene

TGK olan çiftlerin minimum tanısal değerlendirmesi medikal, cerrahi,genetik,aile öyküsü ve fiziksel muayeneyi içermelidir.

Öykü gestasyonel yaşını ve önceki gebeliklerinin özelliklerini (anembriyonik gebelik, canlı gebelik) içermelidir. Gestasyonel yaş önemlidir çünkü TGK'ları benzer gestasyonel yaşlarda oluşmaktadır. TGK en sık nedenleri trimestrlara göre değişkenlik gösterir Örneğin kromozomal ve endokrin defektlere bağlı kayıplar, anatomik ya da immünolojik anormalliklere bağlı kayıplardan daha erken ortaya çıkma eğilimdedirler.

Göz önünde bulundurulması gereken bilgilere baktığımızda;

İntrauterin adezyonlara neden olan uterin girişim öyküsü var mı?

Menstrual sikluslar normal mi? Siklus uzunluğundaki anormallikler endokrin disfonksiyonu gösterebilmektedir (galaktore hiperprolaktinemi gibi).

Hereditör kaynaklı olabilecek konjenital anomali ve defektif karyotip öyküsü var mı? Daha önce embriyo da hiç fetal kardiyak aktivite görüldü mü? TGK'ından önceki gebeliğindeki embriyoda fetal kardiyak aktivite varlığı kromozomal anormallikleri akla getirir. Aile öyküsünde TGK olanlarda genetik etkisi olan hastalık paternini gösterir mi?

Embriyo gelişimi için toksik etkisi olabilecek çevresel faktörler var mı?

Antifosfolipid sendromu bulgusu olan arteriyel venöz trombozis öyküsü var mı?

Bilgi verebilecek daha önceden saptanmış patolojik laboratuvar ve görüntüleme bulgusu var mı?

Fizik muayene genel sağlık değerlendirilmesi yapılmalı ve özellikle endokrinopati (hirsutizm, galaktore gibi) işareleri ve pelvik organ anormalliklerine (uterin malformasyon, servikal laserasyon gibi) özellikle dikkat edilmelidir.

2.11.3. En Yararlı Testler

2.11.3.1. Karyotip

Anormallik tespit edilme olasılığının ve prognostik değerinin düşük olmasına rağmen karyotipleme TGK 'nın değerlendirilmesinin bir parçasıdır.²⁴⁸ TGK lı hastaların anormal karyotipli olma olasılığının az olması sebebiyle bu test diğer değerlendirme yöntemlerinin negatif olarak tespit edilmesinden sonra en son test olarak kullanılmalıdır.²⁴⁹ Karyotip anormalliklerinin yaklaşık yarısı dengeli resiprokal translokasyonlardan oluşurken, dörtte bir oranında Robertsonian translokasyonu, onda biri kadındaki sex kromozom mozaizmi ve geri kalanı da diğer sporadik anormallikler olarak tespit edilir.²⁵⁰

Ebeveynlerin periferal kanakımında tespit edilen kromozom anomalilerinin fetal karyotipin tespitindeki gücü sınırlıdır.²⁵¹ Yine de çoğu uzman konsepsiyon materyalinin veya abort materyalinin karyotip analizinin yapılmasını önerir. Normal bir karyotip maternal çevresel faktörlerin düşükten sorumlu olduğunu ispatlamasa da düşündürürken anormal bir karyotip non-viabl bir gebeliğin tatmin edici bir açıklaması olarak kabul edilebilir.²⁵²

Eğer abort spesmeni kültürde üremezse konvansiyonel karyotipleme yapılamaz. Kromozomal anormalliği olan abort materyallerinin hücreleri özellikle trizomi 7 ve triploidi varlığında kültürlerde üreme şansı azdır.²⁵³ Komparative genomik hibridizasyon kültürde üreme olmayan fetal materyallerinin karyotiplendirilmesinde faydalı olabilir.²⁵⁴

2.11.3.2. Uterin Değerlendirme

TGK'nın anatomik sebepleri tipik olarak histeresalpingografi (HSG) veya sonohisterografi ile yapılır. Sonohisterografi HSG 'den veya tek başına sonografiden daha fazla bilgi verir.²⁵⁵ Histereskopi, laparaskopi veya manyetik rezonans imaging (MRI) diğer görüntüleme seçeneklerdir ama daha pahalı ve invaziv işlemlerdir. Yine de bu testler ikinci basamak test olarak kullanılırlar. Ultrasonografi (USG) özellikle gebe hastaların değerlendirilmesinde diğer testlerin göreceli veya kesin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır.

Sonohisterografi: Sonohisterografi uterin kavitenin internal sınırlarını çizer ve uterin duvarların sonografik olarak görüntülenmesine olanak sağlar.²⁵⁶

Histerosalpingografi (HSG):HSG Sonohisterografi ile benzer bilgileri sağlar. Tubal anatomi ve durumu hakkında daha fazla bilgi verse de uterusun dış konturları hakkında bilgi vermez ve septat ve bikornuat uterus ayırımında yeterli bilgi veremez.²⁵⁷

Histereskopi: Histereskopi intrauterine anomalilerin tanısında standart yöntem olarak kabul edilir.²⁵⁸ Ek olarak bazı anomaliler prosedür esnasında tedavi de edilebilir. Septat ve bikornual uterusun ayırımında ise laparaskopiye ihtiyaç duyan bir yöntemdir. Bu yöntemin maliyeti ve invaziv olması sebebiyle tanı konulamayan TGK vakalarına veya muhtemel intrauterine patolojiler için operatif histereskopi adayı olan hastalar için saklanmalıdır.

Ultrasound: Transvajinal ultrason (TVU) ve transabdominal ultrason septat uterus ve renal anomalilerin tanısında faydalıdır. Ayrıca myomların varlığı ve lokalizasyonu hakkında da bilgi verir.²⁵⁹

Three-dimensional ultrasound (Üç Boyutlu USG), uterin anomalilerin tanısında etkilidir.²⁶⁰

MRI: Ultrason veya HSG ile şüphelenilmiş septat veya bikornuat uterusun ayırıcı tanısının yapılmasında MRI etkili bir yöntemdir. Laparaskopiden daha ucuz ve daha az invaziv bir yöntemdir. Septat uterusun tanısında MRI iki boyutlu USG 'den daha etkindir.²⁶¹

2.11.3.3. Antikardiolipin Antikorları ve Lupus Antikoagulanı

TGK olan kadınlardaki minimum immünolojik değerlendirme antikardiolipin antikorları (IgG ve IgM) ve lupus antikoagulanını içermelidir. Her iki test de 6-8hafta arayla iki kez tekrarlanmalıdır. Çünkü düşük ya da orta pozitif değerler viral enfeksiyona sekonder olabilir ve normale dönebilir. Antikardiolipin antikorlarının hem IgG ve hem de IgM izotiplerinin orta ve yüksek değerleripozitif kabul edilmelidir.²⁶²

2.11.3.4. Tiroid Fonksiyonları

Tiroid fonksiyonları klinik bulguları olan veya tiroid hastalığı öyküsü olan kadınlara yapılmalıdır. Asemptomatik kadınları subklinik tiroid disfonksiyonu için taranması tartışmalıdır. Yine de subklinik hipotiroidisi olan kadınların düşük riskinde artış olduğunu gösteren kanıtlar sebebiyle bu tarama mantıklı olabilir.²⁶³

Bir metaanalizde TPO antikoru varlığı tespit edilen ötiroidik kadınların bu antikorumları olamayan kadınlara kıyasla spontan düşük riskinin iki ya da üç kez daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu kadınlarda tiroid replasman tedavisi ile gebelik başarıları istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksektir.²⁶⁴

2.11.4 Daha Az Faydalı Testler

Ovaryen Rezervin Değerlendirilmesi: Ovaryen rezerv antral follikül sayımı, bazal serum FSH, anti mullerian hormone veya inhibin B seviyelerinin ölçülmesiyle yapılabilir. Menstruasyonun üçüncü günündeki FSH herhangi bir yaştaki TGK olan kadının ovaryen rezervinin tespit edilmesi için kullanılabilir.²⁶⁵

Genel Medikal Değerlendirme: Herhangi bir medikal durumu işaret eden bulguların varlığında ek değerlendirme yöntemleri kullanılabilir. Ancak bu yöntemler çok fazla olduğundan tüm TGK öyküsü olan kadınlara rutin olarak yapılması mümkün değildir.

Hiperkoagulabilite Durumu: Daha önce de bahsedildiği gibi kalıtsal trombofililerle tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok yayın vardır. O sebeple tekrar eden, açıklanamayan, geç (9haftadan sonra) TGK vakalarında kalıtsal trombofililerin araştırılması düşünülebilir.

Kültür ve Seroloji: Klamidya sp. veya Mycoplasma sp. için rutin servikal kültür alınması veya vajinal değerlendirme için bakteriyel vajinozis ve toxoplasmosis serolojisine bakılmasının tekrarlayan gebelik kaybı'nın değerlendirilmesinde gösterilmiş bir faydası yoktur.²⁶⁶

Otoimmün Antikorlar ve İmmün Fonksiyon: Pek çok TGK olan kadınlarda oto immün antikorların varlığına işaret etmektedir.²⁶⁷ Ancak sadece antikardiolipin antikorları ve lupus antikoagulanı açıkça gebelik kaybıyla ilişkilidir. Antinükleer antikor (ANA)pozitif ve negatif olan kadınların gebelik sonuçları benzerlik gösterdiğinden TGK olan hastalardarutin ANA bakılması önerilmez.²⁶⁸

Diabet Taraması: Sadece kötü kontrollü diabet düşükle ilişkili bulunduğundan TGK olan hastalarda rutin tarama önerilmez.

Progesteron Seviyesi: Serum progesterone seviyeleri gelecekteki gebelik sonucunu öngörmede faydalı değildir.²⁶⁹

Endometrial Biopsi: Luteal faz defektlerinin tanısı endometrial biopsi temel alınarak yapılır. Yine de yüksek kaliteli veriler bu testin fertilitte durumunu öngörme de kullanılmayacağını göstermektedir.²⁷⁰

2.12. Tedavi

Açıklanamayan TGK olan çiftlerin tedavisinde düşük riskli yöntemlerden daha riskli yöntemlere doğru bir rejim seçilmeli, basit olmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Luteal faz defekti olan hastaların tedavi yaklaşımları daha önce anlatılmıştı.(bakınız :Luteal Faz Defekti) diğer tedavi yaklaşımları şu şekilde özetlenebilir.

Hayat Şeklinin Modifikasyonu: Tütün,alkol ve kafein tüketiminin azaltılmasının fertilité potansiyelini artırdığı düşünülse de bu kanıyı destekleyen yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.

Progesteron: Randomize ve semi randomize çalışmaların metaanalizinde TGK nın tedavisinde progesterone kullanılmasının plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁷¹

Aspirin ve /veya Heparin: Bu ilaçlar özellikle APS veya kalıtsal trombofilili tesbit edilen ve açıklanamayan TGK olan hastalarda canlı doğum oranının artırmak amacıyla sıklıkla reçete edilen ilaçlardır. Oysa ki TGK olan hastalarda heparin ve aspirin kullanımı konusunda halen bir fikir birliği yoktur. TGK olan hastaların kan dolaşımalarında prokoagulan mikropartiküllerin yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir.²⁷²Bu sebeple antikoagulan ilaçların TGK olan hastalarda tedavi edici özellikleri olması sürpriz olmayacaktır. Bir randomize çalışma enoksaparin kullanılan TGK olan hastaların kullanılmayan hastalara oranla canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir.²⁷³Birdiğer çalışma ise enoksiparin verilen TGK lı hastaların daha düşük bir abort oranı olduğunu göstermiştir.²⁷⁴Bu iki çalışma her ne kadar TGK olan hastalarda heparin kullanımının faydalı olabileceğini gösteriyor olsa da literatürde yayınlanmış bir diğer çalışmada, ne tek başına aspirin kullanımının ne de aspirin ve heparin kombinasyonu kullanımının canlı doğum oranlarını artırmadığı gösterilmiştir.²⁷⁵

Taşıyıcı Annelik: TGK veya tekrar eden IVF implantasyon başarısızlığı olan kadınlar için taşıyıcı annelik bir yol olabilir.

Oosit Donasyonu: Kötü kalitede oosit gebelik kayıplarının yaklaşık %25 'inden sorumludur. Ovum donasyonu bu sorunu aşabilir ve % 88 canlı doğum oranına sahip olduğu gösterilmiştir.²⁷⁶

Kombinasyon Tedavisi: Gözlemsel bir çalışmada TGK öyküsü olan 50 kadın gebelikten önce ve gebelikte prednizone(20 mg/gün), progesterone(20 mg/gün), aspirin (100

mg/gün) ve folat(5 mg gūnaşırı) kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve tedavi almayan 52 kadınla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma da tedavi grubunda birinci trimester gebelik kaybı oranı%19 iken kontrol grubunda bu oran %63 idi. Çalışma grubunun canlı doğum oranı %77 ve kontrol grubunun ise %35 olarak tespit edildi.²⁷⁷ Bu çalışmanın hasta sayısı az olduğundan kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca hangi ilacın faydalı olduğu da belirli değildir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların yansından fazlasında doğru bir değerlendirilmeden sonra hazırlayıcı faktör için kanıt bulunamamaktadır. Bu gibi durumlarda başarılı bir gebelik durumu için uzun dönem prognoz iyidir. Gebeliğin ilk yarısında duygusal destek ve dikkatli monitörizasyon gebelik sonuçlarını düzeltecektir. Ekzojen progesteron veya aspirin ile ampirik tedavinin kanıtlanmış bir değeri yoktur.

Aşağıdaki tablo, tekrarlayan gebelik kayıplarında bilinen hazırlayıcı faktörler için bizim önerdiğimiz değerlendirme ve tedavileri özetlemektedir. Önerilen testler ve tedaviler koyu harflerle belirtilmiştir. Seçici olarak ve henüz yeterince uygulamaya geçmemiş test ve tedavi yöntemleri normal tipte gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5.TGK da değerlendirme ve tedavi seçeneklerini

Kategori	Değerlendirme	Tedavi
GENETİK	Anne ve baba karyotipi	Danışmanlık
	Ovaryan rezerv testi	Uygunsa donör gametleri
	Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon	Preimplantasyon genetik tanı
ANATOMİK	Sonohisterografi veya HSG	Histeroskopik septoplasti
	MRI	Histeroskopik myomektomi
	IVP veya Renal USG	Histeroskopikadezyolizis
		Abdominal metroplasti
		Abdominal myomektomi
İMMÜNOLOJİK	Lupus antikoagulan	Aspirin ve heparin
	Antikardiyolipin antikor	
	Anti Beta 2 glikoprotein 1 antikor	
TROMBOFİLİLER	Faktör V Leiden	Heparin
	Protrombin gen mutasyonu	
	Aktive protein C direnci	
	Homosistein	
	Protein C	
	Protein S	
ENDOKRİN	Antitrombin III	
	TSH	Tiroksin
	Luteal faz süresi	Klomifen sitrat
	Kan glikoz, HbA1C	Metformin
ENFEKSİYÖZ	Prolaktin	Dopamin agonistleri
	Semptomlara göre	Ampirik antibiyotik
ÇEVRESEL	Öykü	Davranışsal modifikasyon

2.13. SCUBE1

Vasküler endotel hücreler anjiogenez, inflamasyon, kanser metastazı ve vasküler hastalıkların patofizyolojisinde anahtar rol oynar. İlk kez vasküler endotel hücrelerden izole edilmiş bir proteinin çeşitli iskemik olaylarda bir marker olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir. SCUBE1 (signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-domain-containing protein 1) SCUBE gen ailesine üye olan bir hücre yüzey proteindir.²⁷⁸

SCUBE gen ailesinin SCUBE1-2-3 olarak adlandırılan 3 farklı üyesi vardır. Bu gen ailesi üyeleri farklı dokularda prezente olurlar. Şekil 3 unstimüle plateletlerde SCUBE1 lokalizasyonlarını göstermektedir.

SCUBE1 ve SCUBE2 hücre yüzeyinde stabil oligomerler olarak bulunan glikoproteinlerdir. Endotel interlokin1 beta veya TNF alfa ile aktive olduğunda bu glikoproteinler down regüle olurlar.²⁷⁸ Bu durum SCUBE gen ailesinin inflamatuvar olaylardaki potansiyel rolünü göstermektedir. SCUBE2 endotel hücrelerden olduğu kadar pek çok farklı hücre tiplerinde de salgılanmaktadır. SCUBE3 ise sadece kemik dokuda izole edilmiştir.²⁷⁹

SCUBE1 farelerin embriyogenезisi esnasında bu proteinlerin özellikle gonadlar, santral sinir sistemi, dermomyotomlar ve bacak tomurcukları gibi gelişen dokularda eksprese edildiği gösterilmiştir.²⁸⁰ Bu sebeple ilk başlarda bu proteinin özellikle embriyogenезde önemli roller üstlendiği düşünülmüştür. Buna ek olarak endotelium ve plateletlerden de sekrete edilmektedir. Platelet matrix etkileşimi ve platelet aglutinasyonunda rol oynar.²⁸¹ SCUBE1 plateletlerin alfa granüllerinde depolanır ve plateletlerin aktivasyonu ve stimülasyonu ile hücre yüzeyine hareket eder.⁵ SCUBE1 düzeylerinin akut koroner sendrom ve akut iskemik inme gibi akut iskemik durumlarda yükseldiğini gösteren çeşitli çalışmalar da literatürde bildirilmiştir.²⁸¹ SCUBE1 proteini predominant trombositlerde depolanır ve proteolitik aktivite ile daha küçük aktif fragmanlara parçalanır. Bu aktif fragmanlar aterosklerotik plakların subendotelial matriksinde lokalize olur ve trombüs formasyonu ile ilişkilidir. Moleküler ve biyokimyasal araştırmalar bu proteinin adhezive bir molekül olduğunu ve platelet matriks etkileşimi ve ristocetin ile indüklenen platelet aglutinasyonunda bir rol oynadığını da göstermiştir.⁵ Dai ve ark. yaptığı bir çalışmada akut koroner sendromu olan hastalarda SCUBE1 seviyesinin yükseldiği tesbit edilmiş ve akut iskemik olaylarda rol

oynayan potansiyel bir iskemi markerı olarak kabul edilebileceği önerilmiştir.²⁸¹ Venöz tromboembolisi olan hastalarda yapılmış bir çalışmada ise bu hastaların SCUBE1 düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.²⁸² hipertansif hastalarda da SCUBE 1 düzeyi yüksektir.²⁸³

şekil 4 te unstimule plateletlerde SCUBE1 lokalizasyonları gösterilmektedir.



(A) Hücrelerin alt kısımlarında dağılım gösteren SCUBE1 membran sistemlerinde lokalizedir.(B) Yüksek güçlü büyütmede intraselluler yapılar da etiketlenme. SCUBE1 granullerin membranlarında (ok başları)(G) ve OCS (open canalicular system)plateletlerin membran kanallarında (ok) tesbit edilmiştir.(C). OCS kanallarında yoğun şekilde etiketlenen SCUBE1 yapışık 2 plateletde gösterilmiştir.(D). Etiketlenme göstermeyen eşdeğer izotop matched kontrol deneğin görünümü.

şekil 4. Unstimule plateletlerde SCUBE1 lokalizasyonları.

2.14. CIMT (Carotis İntima Media Kalınlığı)

Ateroskleroz kronik, çokfaktörlü ve genel olarak tüm arteryel sistemi etkileyen bir hastalıktır.²⁸⁴Bu nedenle, arteryel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteryel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Bu ilişkide özellikle koroner arterler, karotis arterler ve femoral arterler arasındaki ilişki daha ön plandadır. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteryel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi verebilir.²⁸⁵

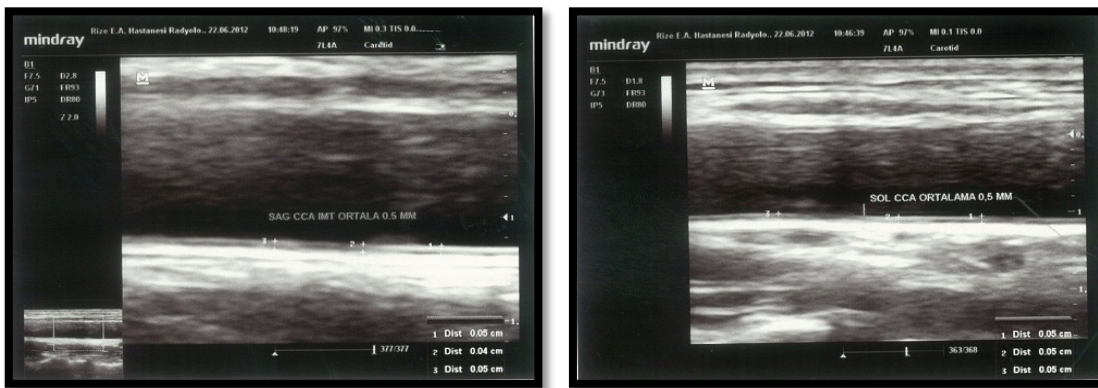
Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir.²⁸⁴Vasküler yataktaki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği öne sürülmektedir. Genel olarak CIMT'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.²⁸⁵⁻²⁸⁶Bunun yanında CIMT'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur.²⁸⁷

Çalışmalarda CIMT ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak CIMT ölçülebildiği gibi, sadece her iki ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir.²⁸⁶⁻²⁸⁸ İnternal karotis arterin ve bifurkasyonun görüntülenmesinde teknik sorunlar daha sık olduğundan, ana karotis arterden CIMT ölçümü diğerlerine göre daha pratik ve tekrarlanabilirdir.²⁸⁸ Önemli bir teknik konu da CIMT ölçümünün yakın veya uzak duvardan yapılmasıdır. Yakın duvarda intima, media ve adventisya geçiş hatlarının belirlenmesinin zor olması ve iyi görüntülense bile, görüntülerin kazanç (gain) bağımlı olmasından dolayı, genel kabul gören görüş CIMT ölçümlerinde uzak duvar yönteminin kullanılmasıdır.²⁸⁷ Ayrıca, ölçümlerin noktadan noktaya en yüksek CIMT ya da 1 cm'lik segment boyunca en yüksek ve ortalama CIMT ölçümü şeklinde yapılması arasında ölçüm değerleri açısından anlamlı farklılık olmasa da, ikinci durumda CIMT ölçümlerinin daha

tekrarlanabilir olduğu belirlenmiştir.²⁸⁸ Çalışmamızda uzak kenar ölçüm yöntemiyle ana karotis arterden CIMT ölçümü tercih edilmiştir. Ayrıca, kullanılan özel bilgisayar yazılımı, yarı otomatik olarak uygulanan kenar belirleme algoritması sayesinde intima-media kalınlığının daha doğru ölçülebilmesini, dolayısıyla ölçümlerin tutarlılık ve tekrarlanabilirlik yönünden görece daha ideal koşullarda yapılabilmesini ve çalışma içi standardizasyonu sağlamıştır.

Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama CIMT değeri erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmış ve yıllık artış hızının sırasıyla 0.034 ve 0.018 mm olduğu belirlenmiştir.²⁸⁹ Popülasyon tabanlı başka bir çalışmada ise ana karotis arter CIMT değerinde yıllık 0.04 mm artış olduğu saptanmıştır.²⁹⁰ Yaşa paralel olarak artan CIMT için henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda CIMT'nin "gençlerde" 0.75 mm'nin üzerinde çıkması ya da ilgili nüfusa göre belirlenen ortalama değerlerin 1-2 standart sapma üzerinde bulunması anormallik ölçütü olarak kullanılmıştır.²⁸⁸⁻²⁸⁹ Konuyla ilgili çalışmaları ele alan bir derlemede, anormal ve normal gruplar karşılaştırıldığında, anormal gruptaki ortalama CIMT değerlerinin, normal bireylerdeki değerlerin %75 persantil üzerinde olduğu saptanmıştır.²⁹¹ Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan CIMT'nin >0.9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir.²⁹²

Çalışmaya alınmış bazı hastaların CIMT örnekleri Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 5. Sağ CIMT ve Sol CIMT örnekleri

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Tek merkezli, prospektif klinik çalışmamıza, Temmuz 2012 –Aralık 2012 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğine başvuran 20–40 yaş arasındaki 30 tekrarlayan gebelik kaybı olan 30 tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmayan olgu alınmıştır. Çalışmaya katılanlar hasta bilgilendirme ve onam formunu imzaladılar ve çalışma için Yerel Etik Kuruldan 2012/163 nolu onay alındı.

Çalışmamıza; TKG öyküsü olan hasta grubu ile TKG öyküsü olmayan kontrol grubunda iskemik hastalık öyküsü olanlar, kalp hastalığı, Tip I-II Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hipotiroidizm olguları anatomik, kalıtsal, endokrin, hematolojik defekti olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamız, çalışma ölçütlerine uyan 30 olgu hasta ve 30 olgu kontrol grubu ile tamamlandı.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmamız prospektif, tek merkezli olarak planlandı. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan ile TKG öyküsü olmayan olgularda SCUBE1 ve CIMT kalınlıkları değerlendirildi. TKG öyküsü olan 30 hasta TKG öyküsü olmayan 30 kontrol olgusunun izlem formu yüzyüze görüşülerek doldurulmuştur. Gravide parite abort sayıları, abortların öyküsü ve gestasyonel haftası, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle oranı (BMI) (kg/m²) gibi antropometrik ölçümler maternal anamnezi, endokrin, anatomik, kalıtsal, hematolojik değerlendirilmesi, paternal anamnezi yapılmış olup, olgulara aynı gün Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde kardiyolog tarafından non invaziv B-mode ultrasonografik olarak bilateral (sağ ve sol) carotis intima media kalınlığı değerlendirilmiştir. Ayrıca Scube1 düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla alınan 10 ml antekubital venden kan örnekleri sabah saat 08.00 ve 10.00 arasında alındı. Biyokimya parametreleri için, jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 1 saat boyunca 1000 devirde 15 dakikada bir santrifüj edilerek serumlara ayrılmış ve eksi 80 santigrat derecede saklanmıştır. SCUBE1 (Serum levels of human signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing

protein 1) mevcut olan antikorlarla ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)yöntemi ile ölçülmüştür. İntra ve inter analiz varyant katsayıları sırasıyla %8,0 ve %10,0 çıkmıştır. Hassasiyet 0.156ng/ml olarak hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi

4.BULGULAR

Çalışma, Temmuz 2012 –Aralık 2012 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğine Kliniği'nde toplam 60 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 21 ile 38 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $32,10\pm 4,28$ yıldır. Hasta veya kontrol grubundakikatılımcılarınhiçbirinde trombofili, endokrinopati, kromozom anomalisi ve antifosfolipit sendromu bulguları tesbit edilmedi.

Tablo 6.Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Min-Mak	Ort±SD
Yaş (yıl)	21-38	32,10±4,28
Kilo (kg)	58-80	65,25±4,60
Boy (cm)	155-170	162,07±3,26
BMI (kg/cm ²)	21,83-29,38	24,86±1,89

Olguların kilo ölçümleri 58 ile 80 kg arasında değişmekte olup, ortalama $65,07 \pm 4,62$ kg; boy ölçümleri 155 ile 170 cm arasında değişmekte olup, ortalama $162,70 \pm 3,22$ cm'dir. Beden Kitle İndeksi ölçümleri ise 21,83 ile 29,38 kg/cm² arasında değişmekte olup, ortalama $24,59 \pm 1,73$ kg/cm²'dir.

Tablo 7.gravida, parite ve abortus sayılarına ilişkin dağılımlar

	Min-Mak	Ort±SD	Medyan
Gravida	2-6	3,03±0,90	3,0
Parite	0-4	1,52±1,37	2,0
Abortus	0-4	1,52±1,57	1,5

Olguların Gravida sayıları 2 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama $3,03 \pm 0,90$ ve medyanı 3 iken; parite sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama $1,52 \pm 1,37$ ve medyanı 2; Abortus sayıları da 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama $1,52 \pm 1,57$ ve medyanı 1,5'tur.

Tablo 8.SCUBE-1 düzeyi ve karotis intima kalınlığı dağılımı

	Min-Mak	Ort±SD
Scube-1 Düzeyi	2,26-29,76	13,30±6,14
Karotis İntima Kalınlığı	0,30-0,70	0,52±0,11

Olguların Scube-1 düzeyleri 2,26 ile 29,76 arasında değişmekte olup, ortalama $13,30 \pm 6,14$; Karotis intima kalınlıkları ise 0,30 ile 0,70 arasında değişmekte olup, ortalama $0,52 \pm 0,11$ 'dir.

Tablo 9.Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri

	Habituel Abort (n=30)	Kontrol(n=30)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	30,47±4,83	30,73±2,90	0,120
Kilo (kg)	66,13±5,65	64,37±3,04	0,140
Boy (cm)	161,83±3,41	162,30±3,13	0,583
BMI (kg/cm ²)	25,25±2,05	24,47±1,66	0,108

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.($p > 0,05$)

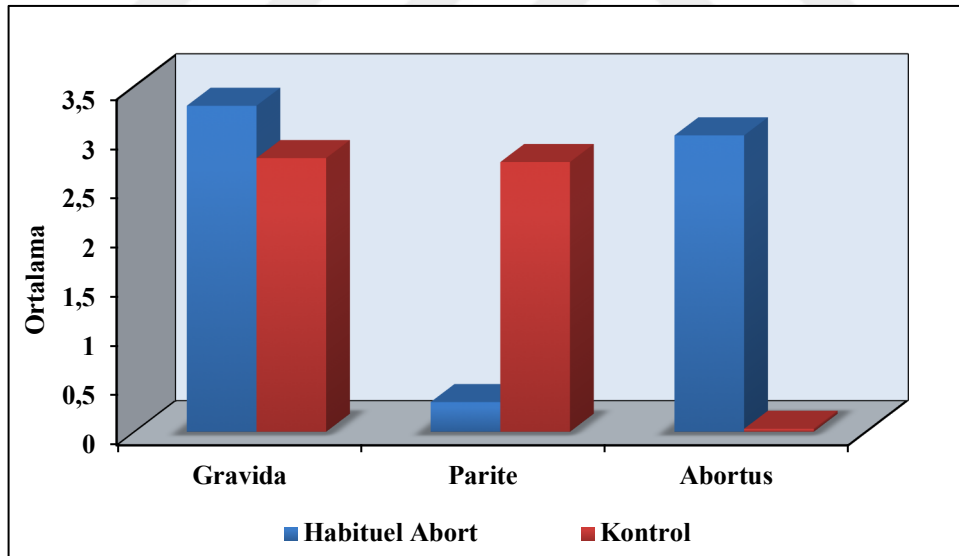
Gruplara göre olguların kilo, boy ve BMI ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 10: gruplara göre gravida, parite ve abortus sayılarına ilişkin değerlendirmeler

	Habituel Abort (n=30)	Kontrol(n=30)	^a p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Gravida	3,30±1,02 (3,0)	2,77±0,68 (3,0)	0,038*
Parite	0,30±0,60 (0,0)	2,73±0,64 (3,0)	0,001**
Abortus	3,00±0,64 (3,0)	0,03±0,18 (0,0)	0,001**

^aMann Whitney U Test * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Gruplara göre olguların Gravida, Parite ve Abortus sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Habituel abort hastası olguların, Gravida ve Abortus sayıları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekken; Parite sayıları kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktür.



Şekil 6.Gruplara göre gravida, parite ve abortus sayıları değişimi

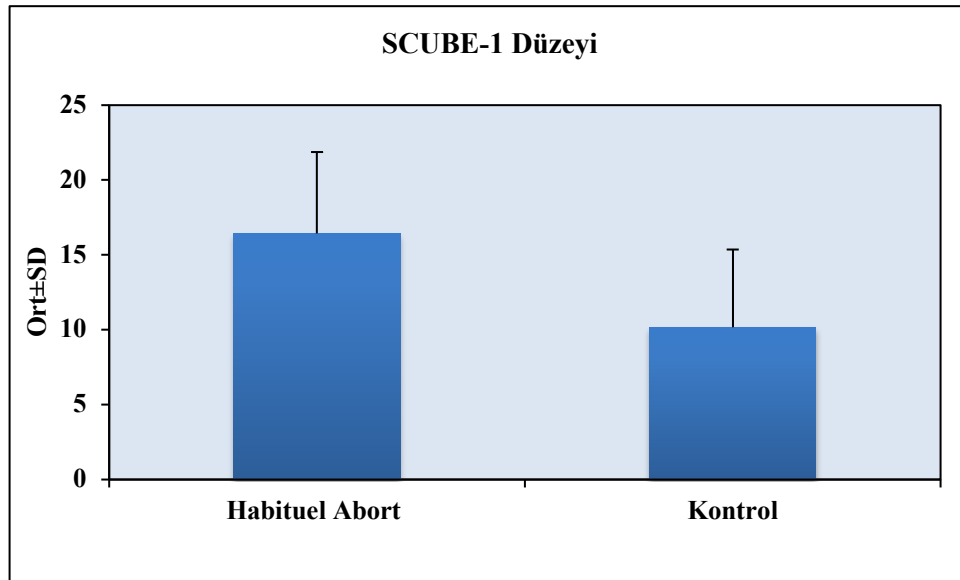
Tablo 11.Gruplara göre SCUBE-1 düzeyi ve karotis intima kalınlığı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

	Habituel Abort (n=30)	Kontrol(n=30)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
SCUBE-1 Düzeyi	16,44±5,43	10,17±5,19	0,001**
Karotis İntima Kalınlığı	0,60±0,09	0,44±0,07	0,001**
r	-0,205	-0,093	
^b p	0,276	0,624	

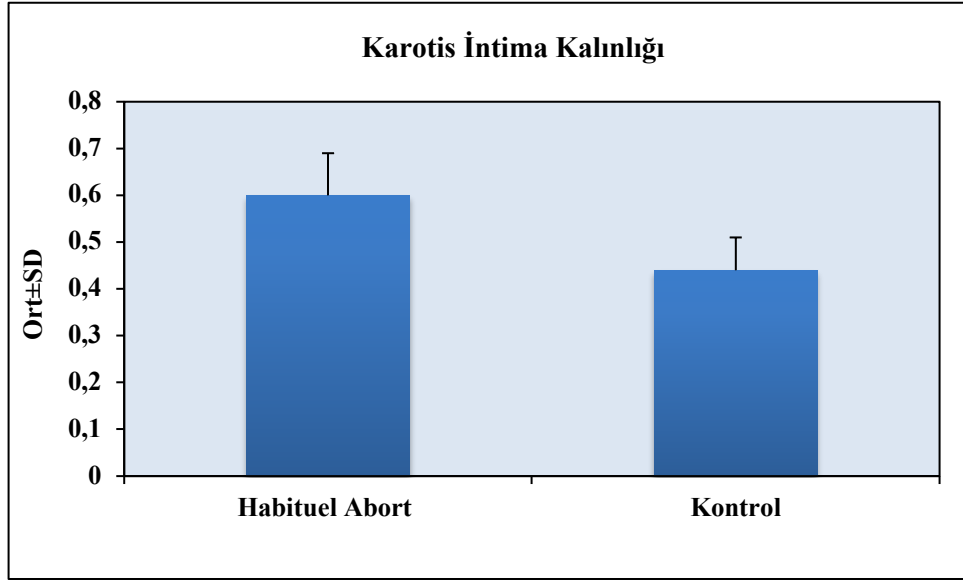
^aStudent t Test ^bPearson Korelasyon anlamlılığı r:Pearson Korelasyon Katsayısı **p<0,01

Habituel abort hastası olguların Scube-1 düzeyleri ortalaması 16,44±5,43 iken, kontrol grubu olguların ortalaması 10,17±5,19'dur. Buna göre olguların Scube-1 düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Habituel abort hastası olguların Scube-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

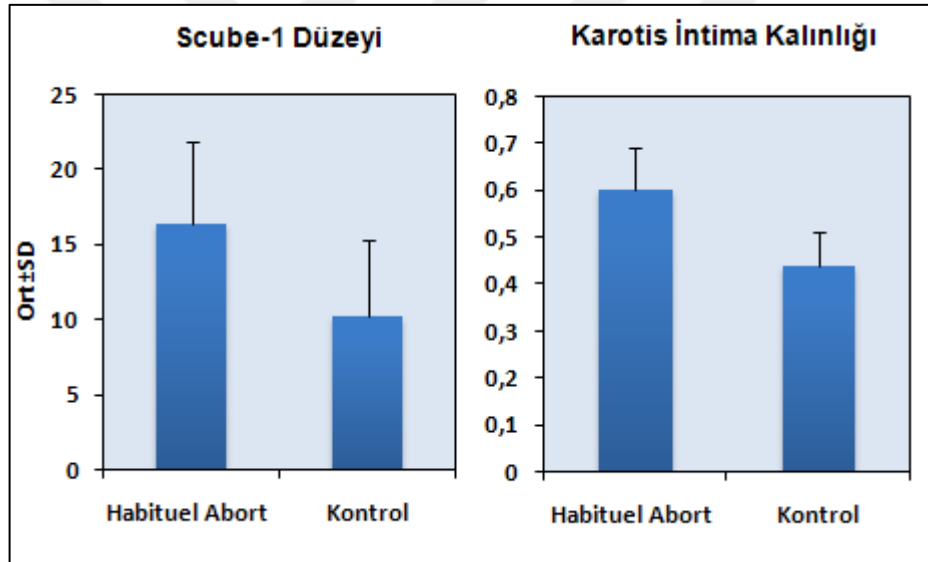
Habituel abort hastası olguların Karotis İntima Kalınlığı ortalaması 0,60±0,09 iken, kontrol grubu olguların ortalaması 0,44±0,07'dir. Buna göre olguların Karotis İntima Kalınlıkları gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Habituel abort hastası olguların Karotis İntima Kalınlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 7. Gruplara göre SCUBE-1 düzeyleri değişimi



Şekil 8.Gruplara göre karotis intima kalınlıkları değişimi



Şekil 9.Gruplara göre SCUBE-1 düzeyleri ve Karotis İntima Kalınlıkları değişimi

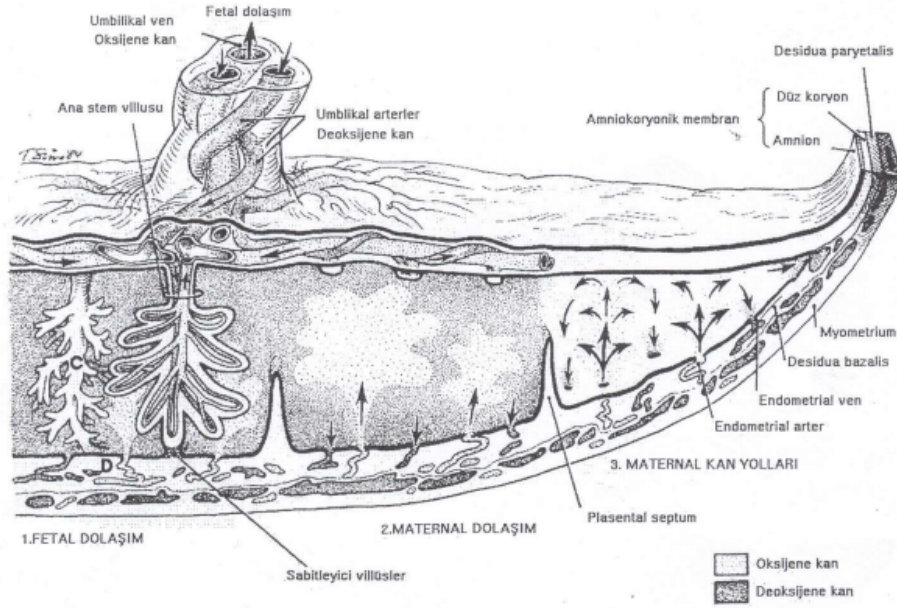
Habituel abort hastası olguların; Scube-1 düzeyleri ile Karotis İntima Kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,205$; $p>0,05$).

Kontrol grubu olguların; Scube-1 düzeyleri ile Karotis İntima Kalınlıkları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r:-0,093$; $p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TKG öyküsü olan hastalarla en az 2 canlı doğum yapmış kontrol grubunu karşılaştırdığımızda SCUBE1 ve CIMT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Genel kabul edilen görüşe göre maternal intra plesental sirkülasyon implantasyondan hemen sonra başlar.²⁹³ Gebelik erken dönemlerin de endovasküler trofoblast hücreleri tarafından desidual damarların tıkanması rölatif olarak hipoksik bir uterin çevre oluşturur. Bu hipoksik uterin çevrenin trofoblastlarınormo-oksemik çevrenin sebep olduğu oksitativ stresle indüklenen zararlanmadan koruduğu düşünülür²⁹⁴Reaktif oksijen radikallerinin, vücudun intrinsik anti-oksidan savunma sistemlerinin nötralize edebileceği seviyeden daha fazla olması durumunda ise oksidatif stres oluşur. Reaktif oksijen radikalleri hücrel hemostazı ve mikro çevreyi düzenlemeyi hedef alan pek çok intraselluler sinyal kaskadında ikinci haberci olarak rol oynarlar. Yüksek seviyelerde olduklarında ise hücre ölümüne veya fonksiyon kaybına neden olacak biyolojik moleküllerin hasarlanmasına yol açarlar.çok hızlı bir büyüme ve gelişme göstermekte olan trofoblast hücrelerinin oksidatif strese maruz kalması bu hücrelerin fonksiyonlarının bozulması veya ölümüyle sonuçlanarak düşüğe sebep olabilir.Erken gebelikte sinsityotrofoblastların aşırı oksidatif zararlanmaya maruz kalmasının düşük için majör bir kolaylaştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir.²⁹⁴Erken gebelik kayıplarının yaklaşık 3de 2sinde defektif plesantasyonla karakterize incelenmiş trofoblast tabakası ve spiral arterler azalmış sitotrofoblastik invazyonu gösteren anatomik kanıtlar vardır.²⁹⁵ Plasental dolaşım şekil 10 da gösterilmiştir. Zayıf trofoblastik invazyonun daha iskemik bir çevreye neden olduğu düşünülmektedir. Bu aşırı iskemik ortam hücrel gelişimi engelleyerek çoğalmaya çalışan fetal hücrelerin ölümüne yol açacaktır.Bu defektler kromozomal anomalisi olan düşüklerde de izlenmiştir.²⁹⁶Abortlarınplesantasyon bozukluklarına bağlı geliştiğini gösteren net kanıtlar vardır ve villüs değişikliklerinin daha önceden tanımlandığı gibi bir sebepten çok sonuç olduğu düşünülmektedir.²⁹⁷İlk trimesterdaki düşüklerin büyük çoğunlu defektif plesantasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bizim çalışmamız da bulmuş olduğumuz erken gebelikte düşük ile sonuçlanmış gebelikleri olan hastaların kontrol grubuna göre yükselmiş maternal serum SCUBE1 düzeyi olmasının sebebi defektif plesantasyonu kolaylaştırdığı daha iskemik bir çevre olabilir. SCUBE1 seviyeleri akut koroner sendrom veya akut iskemik inme gibi iskemik durumlarda artar.²⁸¹ TKG' nın damar tıkanıklığını takip eden iskemi sonrası meydana gelebileceğini gösteren çalışmaların ışığında bu proteinin de TKG öyküsü olan kadınlarda seviyelerinin yüksekselebileceği öngörülebilir.



Şekil10 Plasentadaki oksijenize ve deoksijenize kan dolaşımı

Bir değer iskemi markırı olan iskemi modifiye albümin seviyelerinin normal gebeliklerde de suprafizyolojik değerlere yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁹⁸İskemik modifiye albümin (IMA), myokard enfarktüsünün araştırılmasında tanısal değeri olan oksitatif stressin non spesifik bir markırıdır. Erken gebeliklerde kadınların çoğunda IMA seviyeleri myokardial iskeminin tanısında kullanılan konsantrasyonlar yüksektir. Bir çalışmada bu yükselmiş serum IMA seviyelerinin hipoksik intrauterin çevre ile ilgili olduğu gösterilmiştir.²⁹⁸Bir diğer çalışma daise defektif endovasküler trofoblast invazyonun yükselmiş maternal serum IMA seviyeleri ile ilişkili olduğu ve anormal plesantasyon gelişime bağlı gelişen düşük ve preeklampsinin prospektif değerlendirilmesinde potansiyel bir biomarkır olarak kullanılabilceği önerilmiştir.²⁹⁹

Literatürde herediter trombofili ile TGK'nın ilişkisinin değerlendirildiği bir çok yayın mevcut olup kuvvetli pozitif bir ilişki söz konusudur. Aynı zamanda faktör 5 Leiden mutasyonu protein S, protein C antitrombin 3 eksikliği gibi koagülasyona yatkınlık oluşturan bozukluklar da TGK ile ilişkilidir. Gebelik durumu tek başına koagülasyona yatkınlık olan bir durum olması sebebiyle koagülasyona yatkınlık oluşturan bozuklukları olan hastalar tromboz ve tromboemboli riskiyle daha fazla karşı karşıya kalmaktadır. Plasentalvasküler yatakta

oluşan mikrotrombüslerin meydana getirdiği iskemik ortam abortusların gelişimde rol oynamaktadır.

Bizim çalışmamızda gebe olmayan ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastaların SCUBE1 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Gebeliğin erken dönemlerinde uterin çevre fizyolojik olarak iskemik durumdadır ve bu iskemik ortam gebeliğin normal gelişimi için gereklidir. Ancak artmış iskemik çevre gebelik kaybının sebebi olabilir. Bizim çalışmamızda ki hasta grubumuzun bir iskemi markırı olan scubel düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olması bu kişilerin gebe kaldıklarında daha da iskemik hale geldikleri şeklinde yorumlanabilir.

TGK ile kardiovasküler ilişkisinin araştıran çalışmalarda TGK olan hastaların hayatlarının ilerleyendönemlerinde KVH gelişimi açısından risk altında olduğu gösterilmiştir.³⁰⁰ Aynı zamanda preeklampsi geçirmiş hastalarda da KVH gelişme riski artmıştır. Preeklampsili hastalar özellikle eğer erken doğumla ile komplike olmuşlar ise hipertansiyon, obezite, metaboliksendrom, KVH açısındanrisk taşırlar.³⁰¹Kardiyo vasküler hastalık gelişimine sebep olan risk faktörleri hem preeklampsihem de spontan abortu predispoze etmektedir. Her iki durumda plasentasyon defektlerin değişik derecelerde oluşması ile gelişir.³⁰²³⁰⁰Uteroplental arterlerin bozuk trofoblast invazyonunun geç gebelik dönemlerinde preeklampsi ve gelişme geriliğini de içeren komplikasyonlarla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Trofoblast maternal damar duvarlarının üzerindeki antifosfolipit antikorlar endovasküler trofoblast invazyonuna engel olur. İntervillöz kan akımınısınırlayan plakların oluşumunu önler ve erken plasental gelişimde trofoblastların basınçlıveya oksidatif hasarına engel olur. Ek olarak antifosfolipit antikorlartrofoblastlardirek olarak hasara uğratabilmektedir. Her iki yoldan da anormal endovasküler trofoblast invazyonu antifosfolipid sendromu olan kadınlarda erken gebelik kaybınıve daha hafif vakalarda uteroplental vasküler yetmezliğe bağlıgeç gebelik komplikasyonlarınıaçıklayabilmektedir.³⁰³ Bu sebeplerle erken IUGR ve preeklampsi izlenen olgularda SCUBE 1 düzeyinin yüksek olması beklenebilir.

Altta yatan muhtemel mekanizmalardan birisi endotelial disfonksiyonun obstetrik komplikasyon meydana gelmesinden daha önce var olması olabilir. Maternal endotelial disfonksiyon ekstra villoz trofoblastların spiral arterlere invazyonunu bozar. Bu invazyon uteroplental vasküler sistemde düşük direnç sağlayarak yüksek akım yaratır fetal gelişim için gereken yeterli kan desteğini sağlar.³⁰⁴ Çeşitli çalışmalar endotelial disfonksiyonun hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.³⁰⁵ Bu bağlamda PCOS lu hastalarda da SCUBE1 düzeyi yüksek olarak izlenebilir.

Vasküler hemostazın majör regülatörüolan endotelium vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonun arasında denge sağlamak için, düz kas hücrelerini proliferasyon ve migrasyonu, trombogenezisi ve fibrinolizisi inhibe veya stimule eder.³⁰⁶ Denge bozulduğunda endotelial disfonksiyon oluşur ve arter duvarı zarar görür. Endotelial disfonksiyon aterosklerozun angiografik veya ultrasonografik kanıtları ortaya çıkmadan önce oluşan aterosklerozun erken belirteci olarak değerlendirilir.³⁰⁷ Yapılan bir çalışmada ateroskeroz varlığında endotelyum bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmada orta derecede koroner arter hastalığı hastaların arterlerinde paradoksal kontraksiyonlar izlenmiş ve erken evre aterosklerozda endotelial disfonksiyonun varlığı gösterilmiştir.³⁰⁷ Bir diğer çalışmada koroner risk faktörleri olan fakat yapısal koroner arter hastalığını gösteren herhangi bir angiografik veya ultrasonografik kanıt olmayan hastalarda flow-mediated dilation (FMD) ölçümünün endotelial disfonksiyonu göstermede kullanılabileceği önerilmiştir.³⁰⁸

Endotelial disfonksiyonun tanısında kullanılan bir diğer non invaziv metodyüksek rezolüsyonlu ultrason ile brakial arter çapının ölçülmesidir.³⁰⁹Bu bulgular periferel arterlerin non invaziv değerlendirilmesinin endotelial disfonksiyonun risk faktörlerinin tanımlanmasında kullanılabileceğini önermektedir.

CIMT ile yapılmış bir çalışmada prehipertansif dislipidemik hastalarda CIMT anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.³¹⁰ obez çocuklar üzerine yapılan bir çalışma ise CIMT ölçümünün obezlerde daha fazla olduğunu göstermiştir.³¹¹ Bu çalışmalar CIMT ölçümünün metabolik sendromu olan kişilerde daha yüksek olduğunu önermektedir. Bu sendromda endotelyal disfonksiyon pek çok metabolik bozukluğa yol açmaktadır.

Çalışmamızda TGK olan hastalarda CIMT ölçümünün kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu TGK olan hastalarda endotelial disfonksiyonun olabileceğini göstermektedir. Gelecek yapılacak çalışmalarla belkide CIMT ölçümleri ve diğer endotelial disfonksiyonu gösteren markırların araştırılması ile gebeliğin prognozunun belirlenmesi mümkün olabilecektir.

Sebebi bilinmeyen TGK kaybı olan hastaların tedavisi halen önemli bir sorun olarak çözülmeyi beklemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler endotelyal disfonksiyon ve iskeminin TGK etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Tedavide bu hastalara antitrombotik ve anti agregan tedavi vermek halen tartışmalı olsa da bizim bulgularımız bu hastaların iskemiye ve endotelyal disfonksiyonu azaltacak bu tedavilerden fayda görebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

TGK olan çiftlerin yarısından fazlasında doğru bir değerlendirilmeden sonra bile etiyolojik faktörü tespit etmek mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda sebebi bilinmeyen TGK'nın etiyolojisinde iskemik faktörlerin ve endotelial disfonksiyon aterosklerozun rolünü araştırdık. Ulaştığımız sonuçlar iskemik faktörlerin ve endotelial disfonksiyon aterosklerozun TGK'nın etiyolojisinde sorumlu olabileceğini göstermektedir.

1. Çalışmamızda TGK kaybı yaşayan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla bir iskemik marker olan SCUBE1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Bu veri TGK etiyolojisinde iskeminin rol oynadığını göstermektedir.
2. Subklinik aterosklerozun belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılan CIMT ölçümlerinde, TGK olan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmuştur. Bu veri aterosklerozun ve endotelial disfonksiyonun da TGK gelişmesinde rol oynadığını göstermektedir.
3. Demografik veriler açısından TGK olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmadığından hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki SCUBE1 düzeyinde ve CIMT ölçümlerindeki farklılık, tekrarlayan gebelik kaybında bu parametrelerin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar iskemi ve aterosklerozun TGK etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Gelecekte SCUBE1 ve diğer sistemik iskemi markırları ile CIMT ve diğer ateroskleroz endotelial disfonksiyon markırlarının TGK kaybı etiyolojisindeki yeri üzerine yapılacak çalışmalar TGK'nın anlaşılması ve doğru şekilde yönetilmesini sağlayacağına inanıyoruz. Bu hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin verilmesi mantıklı olabilir. Endotelial disfonksiyonu düzeltecek ve hücrel iskemiyeye etki edecek molekül ve ilaçların geliştirilmesi TGK'nın tedavisinde önemli yol katetmemizi sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Cook CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 357.
2. Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996.
3. Greenwold N, Jauniaux E, Gulbis B, Hempstock J, Gervy C, Burton GJ. Relationships between maternal serum endocrinology, placental karyotype and intervillous circulation in early pregnancy failure. *Fertil Steril* 2003
4. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* 2002;277:46364-73.
5. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MH, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006;71: 486-95
6. Mensah GA. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention. *Vasc Pharmacol*. 2007;310-4.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89 :1 603.
8. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821.
9. Malpas P, A study of abortion sequence *J Obstet Gynaecol Br Emp* 45:932, MM.
10. Eastman NJ, Habitual abortion, in: Meigs JV, Sturgis S., eds *Progress in Gynecology Vol 1*, Grune & Stratton, New York 1946
11. Clifford K, Rai R, Regan L, Fertility pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage, *Hum Reprod* 12: 387. 1997.
12. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical implications. *Semin Reprod Med* 18:433. 2000
13. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, et al. Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 72: 427.
14. Jacobs PA, Hassold TJ, Chromosomal abnormalities: origin and etiology in abortions and live births. In: Vogel F, Sperling K. eds. *Human Genetics*, Springer-Verlag, Berlin. 1987.233-244,
15. Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 17:1959. 2002.
16. Geiler PA, Klier CM, Vogebauer R. Anxiety disorder following miscarriage. *J Clin Psychiatry* 62:432. 2001.

17. Neagetnaer R, Kline J, Stroul P, Skodoi A, OX nmior P, Geller PA, Stein Z, Susser M, Major depressive disorder in the 6 months after miscarriage, *JA.İIA* 277:383. 1997.
18. Gosden RG, Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy, *Ann N YAcud Sci* 442:45. 1985.
19. Wilcox AJ, Weiberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC, Incidence of early loss of pregnancy. *New Engl J Med* 319:189.1988.
20. Zinamati MJ, Clegg ED, Brevrn CC, OTonnoi J, Selevao SG, Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Ferti Steril* 65:503. 1996.
21. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ, Early embryonic mortality in women, *Fertil Steril* 38:447, 1982.
22. Regao I, Braudc PR, Trembath PL, Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J* 299:541. 1989.
23. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28: 1555.
24. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189.
25. Regao I, Braudc PR, Trembath PL, Influence of pas reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J* 299:541. 1989.
26. Stirrat GM, Recurrent miscarriage. 11: Clinical associations. Causes and management. *Lancet* 336:728. 1990.
27. Rulletti C, Flamigni C, GUcomucci E, Reproductive failüre due to spontancous ahortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod update* 2:118 , 1996.
28. Maronlis GB, Effect of aging on fertiitv and pregnancy. *Semin Repmd Endocrinol* 9:165. 199
29. Stein ZA, A Woman's age: childbearing and childrearing. *Am .J Epidemiol* 121:327, 1985.
30. Hassold T, Chiu D, Maternal age-specific rates of numerical ehromosome abnormalities with spetial reference to trisomy. *Hum Genet* 70:11, 1985.
31. Warburton D, Kline J, Stein Z, Strabiuo B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abonions of recognized conceptions, In: Porter İH. ed. *Peritatal*
32. *Genetics: Diagnosis and Treatment*, Aeadeinic Press, New York, 1986. 133.
33. Nybo Andersen AM, Wohlf.hrt J, Orristens P, Oben J, Metbye M, Maternal age and fetal loss: popnlation based register linkage study. *Br Med J* 320:1708, 2000.
34. Goldsteln SR, Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester, *Obstet Gynecoi* 84: 294. 1994.

35. Rosen GF, Silva PD, Patrizio P, Asch RH, Yee B, Predicting pregnancy outcome by the observation of a gestational sac or of early fetal cardiac motion with transvaginal ultrasonography. *Fertil Steril* 54: 260, 1990.
36. Lanfer MR, Ecker JL, Hill JA, Pregnancy outcome following ultrasound- detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Invest* 1: 138, 1994.
37. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D, Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity, *IntJ Gynaecol Obstet* 81:263. 2003.
38. Deaton JL, Honore GM, Huffman CS, Bauguess P, Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* 12: 2820, 1997.
39. Bone J, Bone A, Lazar P, Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions, *Teratology* 12:11, 1975.
40. Gueneri S, Bettio D, Simoni G, Brambat B, Lanzani A, Fraccaro M, Prevalence and distribution of chromosome abnormalities in a sample of first-trimester internal abortions, *Hum Reprod* 2:735, 1987.
41. Yusuf RZ, Naeem R, Cytogenetic studies of spontaneous miscarriages: a seven year study to compare significance of primary vs. secondary culture methods for assessment of fetal karyotype yield and maternal cell contamination. *Early Pregnancy* 5:12i. 2001,
42. Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, Schmidt S, Coerdts W, Muntefering H, Rehder H, Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH) Reevaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions, *Eur J Hum Genet* 9: 539, 2001.
43. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK, Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Hum Reprod* 18:1724.2003.
44. Stephenson M D, Awartani KA, Robinson WP, Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 17: 446. 2002,
45. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K, Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages, *Fertil Steril* 73: 300, 2000.
46. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 446.
47. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 17.

48. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 597
49. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1098.
50. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 723.
51. Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 465.
52. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331:137.
53. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 541.
54. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331:137.
55. Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC, et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1013.
56. Egozcue J, Santaló J, Giménez C, et al. Preimplantation genetic diagnosis. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166:21.
57. Otani T, Roche M, Mizuike M, et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 869.
58. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortions: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies, *Hum Reprod* 8:7640, 1993.
59. Fryns JP, Van Buggenhout G, Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Fertil J Obstet Gynecol Reprod Biol* 81: 171, 1998
60. Gardner RJM, Sutherland GR, Autosomal reciprocal translocations. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Oxford University Press. New York. 1996. 59-94.
61. Escudero T, Abdelhadi I, Sandlinas M, Murne S, Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fertil Steril* 79 Suppl 3:1528.2003.
62. Gardner RJM, Sutherland GR, Autosomal reciprocal translocations. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Oxford University Press. New York. 1996. 59-94.

63. Escudero T, Abdelhadi I, Sandaiinas M, Murtne S, Prediclive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Ferti Steril* 79 Suppl 3:1528.2003.
64. Zackai EH, Emanuel BS, Site-specific reciprocal translocation, t(11:22) (q23;q11), in several imrelated families with 3:1 meiotic disjunction, *Am J Med Genet* 7:507. 1980.
65. Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I, Pericentric inversion 9 incidence and clinical significance, *Ann Acad Med Singapore* 24:302. 1995.
66. Ward K.I. Genetic factors in recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:425,2000.
67. Egozcue J, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z, Vidal F, Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility a review, *Placenta* 24(Suppl 2):S62, 2003.
68. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J, Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 112:195. 2003.
69. Hassold T, Hunt P, To err (meiotically) is human; the genetics of human aneuploidy, *Nat Rev Genet* 2: 280, 2001.
70. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708.
71. Treout SW, Seifer DB, Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values *Fertil Steril* 74:335,2000.
72. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, Calviari I, Taborelli M, Tibiletti MG, Dalpra L, Crosignani PG, Premature ovarian failure, *Mol Cell Endocrinol* 161:53, 2000.
73. Mknlaou D, Templeton A, Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 18:1137, 2003.
74. Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D, Trisomic pregnancy and earlier age at menopause, *Am J Hum Genet* 67:395. 2000.
75. Levi U, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT, Jr Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 76:666. 2001.
76. Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Km L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 71: 715. 1999.
77. van Montfrans JM, van Hoof MH, Martens F, Lambalk CB, Basal FSH, estradiol and inhibin B concentrations in women with a previous Down's syndrome affected pregnancy. *Hum Reprod* 17: 44. 2002.
78. 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.

79. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 147.
80. Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 959.
81. Hogge WA, Prosen TL, Lanasa MC, et al. Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:384.e1.
82. Sangha KK, Step benttin M D, Broun CJ, Robinson WP, Extremely skesved X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion, *AmJlhtm Genet* 65: 913. 1999.
83. Uehara S, Hashiyada M, Sato K, Sato Y, Fujfiori K, Okamura K, Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *fertil Steril* 76:908, 2001.
84. Lanasa MC, Hogge WA. Kübik CJ, Ness RB, Harger J, Nagel T, Presen T. Markovic N, Hoffman EP, A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol* 185:563. 2001.
85. Carrell DT, Wilcox AL, lowy L, Peterson CM, Jones KP, Erickson L, Campbell B, Branch DW, Hatasaka HH, Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unevpiained recurrent pregnancy loss, *Ohstet Gynecol* 101:1229, 2003.
86. Shi Q, Martin RH, Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors, *Cytogenet Celi Genet* 90:2 19. 2000
87. Slama R, Werwatz A, Boutou O, Ducot B, Spira A, Hardle W, Dues male age affect the risk of spontaneous abortion? An approach using semiparametric regression, *Am J Epidemiol* 157:815. 2003.
88. Yusuf RZ, Naeeni R, Cytogenetic studies of spontaneous mtscarriages: a seven year study to compare signilicance of primary vs. secondary culture methis for assessment of fetal karyotype field and maternal celi contamination. *Early Pregnancy* 5:12i. 2001,
89. Phillpp T, Philipp K. Reiner A. Beer F, Kalousek DK, Embryoscopic and cylogeneiic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Hum. Repmd* 18:1724.2003.
90. Carp H, Toder V, Avlram H, Daniely M, Mashiachi S, Rarkil G, Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage, *Fertil Steril* 75: 678, 2001.
91. Glanaroli T, Magli MC, Fiorentfno F, Baldi M, Ferraretti AP. Clinical value of preimplantation genetic diagnosis, *Placenta* 24(Suppl 2):S77, 2003.
92. Jobanputra V, Sobrino A, Kinney A, Külte J. VVarburton D, Multipl interphase FISH as a sreen for common aneuploidies iti spontaneous abortiot. *Hum Reprod* 17:1166. 2002.
93. Homer HA, LiaTC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 73:1.2000

94. Leone FP, Latizani C, Ferrazzi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas, *Fertil Steril* 79:998. 2003
95. Saieem SN, MR imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art. *Radiographies* 22:3, 2003.
96. Salim R, Regai M, Voelker B, Backos M, Jurkovic A. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 18:162, 2003.
97. Congenital malformations of the uterus: the role of ultrasound. Puscheck EE, Cohen L. *Semin Reprod Med.* 2008 May;26(3):223-31. doi: 10.1055/s-2008-1076141. Review. PMID: 18504697
98. Leible S, Mtnez H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with müllerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 178:1048, 1998.
99. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril* 1981; 36: 455.
100. Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *J Reprod Med* 1998; 43: 806.
101. Propst AM, Fiili JA. 3rd, Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18: 341, 2000.
102. Heinonen PK, Unicornuate uterus and rudimentary horn, *Fertil Steril* 68: 224, 1997.
103. Sirto GE, Simpson JL, Abnormalities of the Müllerian and Wolffian duct systems, *Birth Defects Orig Artic Ser* 14: 37, 1978.
104. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P, Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases, *Acta Obstet Gynecol Scand* 61:157. 1982.
105. Patton PE, Novy MJ, Reproductive potential of the anomalous uterus, *Semin Reprod Endocrinol* 6:217, 1988.
106. Golan A, Langer R, Weiler S, Segev E, Niv D, David VIP, Cervical cerclage-its role in the pregnant anomalous uterus, *Int J Fertil* 35:164, 1990.
107. Raga F, Bauset C, Remohi J, Boniua-Musoies F, Simón C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 12:2277, 1997.
108. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis J.N, Dsvroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum Reprod Update* 7: 161, 2001.
109. Dabrashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, Alavi M, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K, Ghafari V, Septate uterus: new idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus, *Am J Obstet Gynecol* 172:105, 1995.

110. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Mezzopane R, Di Nola G, Tozzi L, Residual uterine septum of less than 1 cm after hysteroscopic metroplasty does not impair reproductive outcome. *Hum Reprod* 11:727, 1996.
111. Goldberg JM, Falcone T, Effect of diethylstilbestrol on reproductive function, *Fertil Steril* 72 :1, 1999.
112. Ludmir i, Landon MB, Gabbe SG, Samuels P, Mennuti MT, Management of the dieflhylstilbestrol-exposed pregnant patient: a prospective study, *Am J Obstet Gynecol* 157:665,1987.
113. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004; 19: 2377.
114. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24:25.
115. Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril* 2003; 80:1212.
116. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:157.
117. Buttram VC Jr, Gibbons WE. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979; 32:40.
118. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1.
119. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:10.
120. U TC, Mortimer R. Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 14:1735, 1999.
121. Ybllenboven BJ, Lawrence AS, Healy DL, Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 97:285, 1990.
122. Jan SH, Ginsbarg ES, Racowsky C, Wlse LA, Hornateis MD, Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study, *J Assist Reprod Genet* 18:139, 2001.
123. Fernandez H. Sefrioui O, Virtiizier C, Gervaise A. Gomei V, Frydman R, Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility, *Hum Reprod* 16:1489. 2001.
124. Pabuçcu R, Atay V, Orhon E, et al. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril* 1997; 68:1141.
125. March CM, Intrauterine adhesions, *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:491, 1995.

126. Schenker JG, Margalioth EJ, Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Ferti Steril* 37:593. 1982.
127. Pistofidis GA, Dimitropoulos K, Masirominas M, Comparison of operative and fertility outcome between groups of women with intrauterine adhesions after adhesiolysis, *J Am Assoc Gynecol Lapamsc* 3(Suppl):S40,
128. Cogendez E, Dolgun ZN, Sanverdi I, et al. Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156:101.
129. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96:530.
130. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96:522.
131. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:225.
132. Petri M, Allbritton J, Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort, *J Rheumatol* 20:650,1993.
133. Fausett MB, Branch DW, Autoimmunity and pregnancy loss, *Seminars Reprod Endocrinol* 18:379. 2000.
134. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Denburg JA, Andrev, M, Burrows RF, Bensen W, Cividino A, Long AA, Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study, *Blood* 80:975,1992.
135. Kleinman D, Katz VL, Küller JA, Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Perinatol* 18:178, 1998.
136. Hill JA, Choi BC. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55:91.
137. Tong S, Marjono B, Brown DA, et al. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. *Lancet* 2004; 363:129.
138. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, et al. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5:249.
139. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005; 26:44.
140. Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, et al. Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages. *Ther Apher Dial* 2006; 10:498.
141. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD000112.

142. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839.
143. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:541.
144. Wilson WA, Gharavi AE, Kolke T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Breyer R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA, International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309. 1999.
145. Triplett DA, Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 126:1424, 2002.
146. Velayuthaprabhu S, Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion. *Indian Journal of Medical Sciences* 2005;59:347–352.
147. Silver RM, Porter TF, van Leenween I, Jeng G, Scott JR, Branch DW, Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet Gynecol* 87:494. 1996.
148. Hill JA, Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 17:114. 1994.
149. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, Wan T, Harris EN, Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertility control, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 89:549, 1997.
150. Pathison SS, Chamlev L, McKay EJ, Liggins GC, Bittler WS, Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 100:909. 1993.
151. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Schiow JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 100:614, 1992.
152. Branch DW, Dondley DJ, Mitchell M D, Creighton KA, Abbott TM, Hammood EH, Davim RA, Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB mice; a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* (63:210, 1990.
153. Harris EN, Ashersou RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derue G, Hughes GR. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 59:227. 1985.
154. Lippa M, Viinikka L, Yukorkala O, Thrombotic dominance and prostacyclin deficiency in habitual abortion. *Lancet* 337:879, 1991.
155. Riod JH, Wu XX, Aadree HA, Leckwxi CJ, Güller S, Seher J, Harpel PC, Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome a possible thrombotic mechanism. *N Engl J Med* 337:1997.

156. Rand JH, Antiphospholipid antibody-mediated disruption of the annexin-V anrithmmbotic shield: a thrombogenic mechanismo for the antiphospholipid syndrome. JAuth 15:07. 2000.
157. Erlendsson K, Steinsson K, Juhanmton JH, Gelrsson RT, Relation of antiphospholipid antibody and placental bed inflammatory vascular changes lo the outeome of pregnancy in successive pregnancies of 2 women with systemic lupus erytheroalosos. J Rheimiatul 20:1779, 1993.
158. Regan L, Rai M, Thrombophiia and pregnancy ïoss. J Reprod ïmmunol 55:163.2002.
159. Pijnenborg R. Blsnd ïM, Robertsen WB, Brosens I, UteroplacentaS arteriai changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy, Phcenta 4:397, 1983.
160. Kotteto WH, Antiphospholipid antibody-associated recutrent pregnancy ïoss: treatment with heparinand dose aspirin is supertor to low dose aspirin alone. Am J Ohstet Gvneco. 74:1584. 1996.
161. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L, Randomised controiled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid amibodies or antiphospholipid amibodies). Br M eti J 314:253.1997.
162. Tatppata M, Marttircb M, Sderstrnı-Anla V, Foudila T, Aitas K, PatosEO T.Yiikorkak O, Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with itnexplained or autoimmune related recttrrent miscarriage: effect on prostacydin and thromboksane A2 production. Hum Reproil 12:1567, 1997.
163. Far|tiarn RG, Quenby S,Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomtzed. Controiled trial of treatment, Ohstet Gmocol 100:408.2002.
164. Bickoi M, Rai S, Battetı N. C iikoti I I. Coben H. Regas L, Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid anlibodies treated with tmv dose aspirin and heparin. Br J Ohstet Gytaecol 1 (36:102. 1999.
165. Laarent P. Dussarat GV, Bouıal J. Jego C, Taiard R Buackiat C, Ceıtarler G, Low roolecniar weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy, Driiff. 62:463. 2002,
166. Bar J, Coheıı-Saeher B, HmJ M, Blieksteiu D, Lahav .1, Merieb P, Lmv molecular-weight heparin for trombophilia in pregnant women. Int J Gynaecol Obüet 69:209. 2000.
167. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. Hum Reprod 1995; 10:2938.
168. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod 2008; 23:278.

169. Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691.
170. Espiara MS, Braneb DW, Silver R, Sfagnaro-Greea A, Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *AmJObstet Gynecol* 179:1583. 1998.
171. McIatyr JA, Faulk WP, Nichols-Johnson VB, Taylor CG, Immunologic testing and immunotherapy in recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 67:169. 1986.
172. Coalam CB, Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 167:1844. 1992.
173. Beer AE, Qtrebbeimam JF, Ayrn JV, HaiMt RF, Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses. And chronic habitual abortions in humans. *AmJObstet Gynecol* 141:987. 1981.
174. KoeUin RE, Ktamilter JL, Garvoy MR, Materaai-fetal relation. II Further characterization of an immunologic blocking factor that develops during pregnancy. *CUn Immunol Immunopathol* 22:305. 1982.
175. PorterTF, Seott JR, Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:393. 2000.
176. Ober C, Hyslop T, Eifas S, Weitkamp I R, Hauck WW, Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study. *Hum Reprod* 13:33, 1998.
177. Sbracia M, Mastrone M, Scarpellini F, Grasso JA, Influence of histocompatibility antigens in recurrent spontaneous abortion couples and on their reproductive performances, *Am J Reprod Immunol* 35:85, 1996.
178. Rodama T, Hara T, Okamoto E, Kusunoki Y, Obama K, Characteristic changes of large granular lymphocytes that strongly express CD56 in endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Hum Reprod* 13:1036, 1998
179. Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N: Gebelik ve Hiperkoagülabilite. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel*, 1. Baskı, İstanbul, 2002, (20) : 277-291
180. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L, Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with heritable thrombophilia
181. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariana G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharer I, Schulman S, van der Meer FJ, Increased fetal loss in women with complications of pregnancy, *New Engl J Med* 340:9, 1999.
182. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L, Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies, *Hum Reprod* 17:442, 2002.
183. Rai R, Regan L, Thrombophilia and adverse pregnancy outcome, *Semin Reprod Med* 18:369, 2000.

184. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K, Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction, *Am J Obstet Gynecol* 177:402, 1997.
185. Rees DC, Cox, M, Clegg JB, World distribution of factor V Leiden, *Lancet* 346:1133, 1995.
186. Yonnis JS, OM G, Bre»mer B, Haddarl S, Lanir X, Ben-Ami M, The effect of thrombophylaxis on pregnancy outeome in pattents with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation, *Br J Ohstet Gynaecol* 107:415. 2000.
187. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, et al. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1146.
188. Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001; 85:18.
189. Tiscia G, Colaizzo D, Chinni E, et al. Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications. *Thromb Haemost* 2009; 102:309.
190. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, et al. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012; 98:383.
191. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O, Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy, *Thyroid* 12:63, 2002.
192. Montoro M, Collea JV, Frasier D, Mestinin J. Successful outcome ofpreg. nancy in women with hypothyroidism, *Ana Intem Med* 94:31, 1981.
193. Mills JE, Simpson JL, Driscoll SG, Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetec women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *New Engl J Med* 319:1617. 1988-
194. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331.
195. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1617.
196. Tuippala M, Stenman U-H, Cacciatore B. Yikorkala O, Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women, *BrJ Obstet Gynaecol* 100:348.1993.
197. Bomhurg R, Armar A. Eshel A, Adams J, Jacobs HS, Influcnce of serum luteinising hormone concentrations on ovulation. conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 297:1024,1988.

198. Cliftord K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L, Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Br Med J* 312:150. 1996.
199. Watsor, H. Kiddy DS. Hamilton-Fairley D. Scanion M.I. Barnard C, CoIHBS WP. Bonney RC, Franks S, Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage, *Hum Reprod* 8:829, 1993.
200. Mogbetti P, Casteilo R, Negrif C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin F. Maggeo M, Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles. and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial. followed by open. long-term clinical eyaluation. *J C in Endocrinol Metab* 85:139.2000.
201. Gluerk CJ, Vang P, Fontainr RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK, Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnaney in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 48:1589, 1999.
202. Glueck CJ. Phillips H. Camcıını D, Sieve-Smith L. VVang P, Continuing metformin throughout pregnaney in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study, *Fertil Steril* 75:46,2001.
203. Jatabowta DJ, luorno MJ, Jakuboniecz S, Roberts KA, Nestler JE, Effects of metformin on early pregnaney loss in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 87:524, 2002.
204. Seli E, Duleba AJ, Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?. *Hum Reprod* 17:2230, 2002.
205. Glueck CJ. VVang P, Kobayasbi S, Phillips H, Sieve-Smith L, Metfonnin therapy throughout pregnaney reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 77:520.2002.
206. Coetzee EJ, Jackson WP, Metformin in management of pregnant insulinindependent diabetes, *Diabgtologia* 16:241, 1979.
207. Tulchinsky D, Hobel CJ, Plasma human and chorionic gonadotropin, estrogen, estradiol, estriol, progesterone and 17a-hydroxyprogesterone ta human pregnaney, *AmJ Obstet Gynecol* 117:884,1973.
208. Filicori M, Botler JP, Crmley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion, *J Clinlmest* 73:1638, 1984.
209. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA. Novotny DB, Ireland I, Fritz MA, A critical reanalysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating: a systematic study of the secretory phase in normally eyeling, fertile women, *Fertil Sterildin press*, 2004.
210. JönewGES, Delfs E, Endocrine patterns in term pregnancies following abortion, *JAMA* 146:1212, 1951,

211. Stouffer RL, Hodgen GD, Ottobre AC, Christian CD, Follicular fluid treatment during the follicular versus luteal phase of the menstrual cycle: effects on corpus luteum function, *J Clin Endocrinol Metab* 58:1027, 1984.
212. Quagliarello J, Weiss G, Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases, *Fertil Steril* 31:373, 1979.
213. Daya S, Ward S, Burrows E. Progesterone profiles in luteal phase defect cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:225.
214. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839.
215. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, et al. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68:806.
216. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, et al. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:265.
217. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000101.
218. Li TC, Ding SH, Anstie B, et al. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75:434.
219. Bohnet HG, Kato K, Trapp M, et al. Different hormonal patterns in human menopausal gonadotropin-treated, clomiphene citrate-treated, and untreated conception cycles. *Fertil Steril* 1986; 45:469.
220. Huang KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:824.
221. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70:246.
222. Witkin SS, Ledger WJ, Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortions, *Am J Obstet Gynecol* 167:135. 1992.
223. Osler S, Persson K, Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage, *Br J Obstet Gynaecol* 103:137, 1996.
224. Quinn PA, Shewcluk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Staeu M, Ciipman MI Serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 145:245, 1983.
225. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spte B, Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 183:431, 2000.

226. Ralph SG, Ratherford AJ, Wisow .10, Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *Br Med J* 319:220, 1999.
227. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S, Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study, *Br Med J* 325:1354,2002.
228. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Kraln MA, Amurtegui AJ, Heine RP, Lauders DV, Sweet RL, Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease, *Obstet Gynecol* 100:456, 2002.
229. Toth A, Lesser ML, Brooks-Toth (W, Feiner C, Outcome of subsequent pregnancies following antibiotic therapy after primary or multiple spontaneous abortions, *Surg Gynecol Obstet* 163:243, 1986.
230. Harlap S, Shiuno PH, Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester, *Lancet* ii: 173, 1980.
231. Hughes EG, Brennan BG, Does cigarette smoking impair natural or assisted fecondity, *Ferti Steril* 66:679, 1996.
232. Gardela JR, HHI JA, 3rd, Environmental tosins associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:407, 2000.
233. Cavalo F, Rus. R, Zotti C, Camerlengo A, Ruggesini AM, Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion, *Alcohol* 30:195, 1995.
234. Wem W, Shu XO. Jacobs DR, Jr-, Brown JE, The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion, *Epidemiology* 12:38,2001.
235. McMirtia KI, Ctau M, Kopcecky S, Einarson TR, Koren G, Pregnancy outcome tollovring maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies, *AmJIndMed* 34:288, 1998.
236. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperla WE, Video displav terminals and the risk of sponaneous abortion. *New Engl J Med* 324:727. 1991.
237. Lanimer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, BrauiJT, Curry CJ, Fernhofi PM, Gri AW, Jrets Retinoic acid embryopathy, *New Engl J Med* 313:837. 1985.
238. Hcidam LZ, Spontaneous abortions among laboratory workers, *JEpidemiol Community Health* 38:36, 1984.
239. Beianger K, Leaderer B. Heienbtand K. Holford TR, McSharry ,J. Power M-E, Bracken MB, Spontaneous abortion and exposure to electric blankets and heated water beds, *Epidemiology* 9:36, 1998.
240. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:63.

241. Tata LJ, Card TR, Logan RF, et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:849
242. Greco L, Veneziano A, Di Donato L, et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2004; 53:149.
243. Goldnberg RL, Msyberry SK, Copper RI, Dubara MB, Msuii. JC. Pregnancy outcome following a second-trimester loss, *Obstet Gynecol* 81:444, 1993.
244. Fedele L, Acala B, Parazzini F, Ricciardieilo, Cantianî GB, Ectopic pregnancy and recurrent spontaneous abortion: two associated reproductive failures, *Obstet Gynecol* 73:206, 1989.
245. Goidstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Ctalraers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 96:265, 1989.
246. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336:673.
247. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1:138.
248. Clark DA, Daya S, Coulam CB, Gunby J. Implication of abnormal human trophoblast karyotype for the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion. The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:495.
249. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:899.
250. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5:519.
251. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81:1296.
252. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, et al. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. *Am J Hum Genet* 2004; 74:1168.
253. Fritz B, Hallermann C, Olert J, et al. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)-Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:539.
254. ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1161.
255. Goldberg JM, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1997; 12:2151.

256. Keltz MD, Olive DL, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1997; 67:670.
257. Reuter KL, Daly DC, Cohen SM. Septate versus bicornuate uteri: errors in imaging diagnosis. *Radiology* 1989; 172:749.
258. Reuter KL, Daly DC, Cohen SM. Septate versus bicornuate uteri: errors in imaging diagnosis. *Radiology* 1989; 172:749.
259. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795.
260. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, et al. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound* 2010; 38:123.
261. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795.
262. Roubey RA. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:374.
263. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E44.
264. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.
265. 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.
266. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practice bulletin no. 24, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.
267. Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 39:148.
268. Harger JH, Rabin BS, Marchese SG. The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses: a prospective controlled study. *Obstet Gynecol* 1989; 73:419.
269. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, et al. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68:806.
270. Peters AJ, Lloyd RP, Coulam CB. Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1738.

271. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD003511.
272. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:33-38
273. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:280-284
274. *J Thromb Haemost.* 2011 Jun;9(6):1133-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04272.x. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism. Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, Armasu SM, Rider DN, DE Andrade M.
275. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362:1586.
276. Remohí J, Gallardo E, Levy M, et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11:2048
277. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86:145.
278. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* 2002;277:46364-73.
279. Wu BT, Su YH, Tsai MT, Wasserman SM, Topper JN, Yang RB. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *J Biol Chem* 2004;279:37485-90.
280. Haworth K, Smith F, Zoupa M, Seppala M, Sharpe PT, Cobourne MT. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Gene Expr Patterns* 2007;7:630-4.
281. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2173-80
282. *Am J Hypertens.* 2013 Jun;26(6):748-53. doi: 10.1093/ajh/hpt007. Epub 2013 Feb 26. New Marker of Platelet Activation, SCUBE1, Is Elevated in Hypertensive Patients. Ozkan G, Ulusoy S, Mentese A, Karahan SC, Cansiz M. Source Department of Nephrology, Karadeniz Technical University, School of Medicine, Trabzon, Turkey;
283. Regan L, Rai R: Trombophilia and pregnancy loss, *J Reprod Immunol* 2002, 55:163.
284. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology*. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.

285. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
286. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144:753-9
287. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-38B
288. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-5
289. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-6. [Abstract
290. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;35:2150-4
291. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57
292. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53
293. Larsen WJ, editor. *Human embryology*. New York: Churchill Living-stone;1997.
294. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:342–52.
295. Hustin J, Jauniaux E, Schaaps JP. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion. *Placenta* 1990;11:477–86.
296. Greenwold N, Jauniaux E, Gulbis B, Hempstock J, Gervy C, Burton GJ. Relationships between maternal serum endocrinology, placental karyotype and intervillous circulation in early pregnancy failure. *Fertil Steril* 2003
297. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005;26:114–23
298. Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia–ischaemia-driven early trophoblast development. *Human Reprod* 2007;22:2029–32
299. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Human Reprod* 2008;23:803–6.

300. Pell JP, Smith GC, Walsh D. Pregnancy complications and subsequent maternal cerebrovascular events: a retrospective cohort study of 119,668 births. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 336–342.
301. Arnadottir GA, Geirsson RT, Arngrimsson R, Jonsdottir LS, Olafsson O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG.* 2005; 112: 286–292
302. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 1213–1217
303. Epub 2012 Jun 1. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Jackuliakova D, Frysak Z, Orsag J, Novotny D. Source Department of Internal Medicine III - Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, University Hospital Olomouc, Czech Republic.
304. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972; 1: 177–191.
305. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340
306. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997; 20 (suppl II): II-3–II-10
307. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1046–105
308. Lenzen H, Tsikas D, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62 (suppl 13): 45–49.
309. Martyn CN, Barker DJ. Reduced fetal growth increases risk of cardiovascular disease. *Health Rep.* 1994; 6: 45–53.
310. 2013 Mar;157(1):41-9. doi: 10.5507/bp.2012.046. Epub 2012 Jun 1. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Jackuliakova D, Frysak Z, Orsag J, Novotny D. Source Department of Internal Medicine III - Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, University Hospital Olomouc, Czech Republic.
311. *Eur J Pediatr.* 2010 Oct;169(10):1241-8. doi: 10.1007/s00431-010-1216-5. Epub 2010 May 15. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. Yilmazer MM, Tavli V, Carti OU, Mese T, Güven B, Aydin B, Devrim I, Tavli T. Source Department of Pediatric Cardiology, Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.

