

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Rukiye GÖNÜLLÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah KARAER**

MALATYA – 2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Rukiye GÖNÜLLÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah KARAER**

MALATYA – 2013

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana her alanda destek olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah KARAER'e ve bölümümüzün diğer tüm öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde çalışan hemşire, intörn Dr. ve personellere, hastalarım, bütün ihtisas sürem boyunca beni manevi olarak destekleyen ve her koşulda yanımda yer alan değerli eşim Sinan GÖNÜLLÜ ve AİLEM'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Rukiye GÖNÜLLÜ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
RESİMLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
Tekrarlayan gebelik kayıpları (Habituel abortus)	2
2.1. Tanımlama.....	2
2.2. İnsidans.....	2
2.3. Etyoloji.....	3
2.4. Tanı	22
2.5. Tedavi.....	25
2.6. Prognostik faktörler	31
2.7. Obstetrik ve neonatal sonuçlar	34
3. MATERYAL-METOD.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	47
ÖZET.....	48
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tekrarlayan Düşüklerin Etyopatogenezi İle İlişkili Geleneksel ve Yeni Multifaktöryel Model.....	4
Tablo 2: Tekrarlayan Düşüklerin Etyolojik Araştırılmasında Kullanılan Tanısal Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	24
Tablo 3: Hastaların Sosyodemografik ve Biyometrik Özellikleri.....	36
Tablo 4: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Düşük Sayılarının Dağılımı.....	37
Tablo 5: Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin Dağılımı.....	37
Tablo 6: Hastaların Etyolojik Nedenlerinin Dağılımı.....	38
Tablo 7: Hastalarda Saptanan Kalıtsal Trombofilik Faktörlerin Dağılımı.....	39
Tablo 8: Hastaların 1.Trimester ve 2.Trimester Düşük Nedenlerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 9: Çalışmaya Dahil Edilen En Az Bir Nedeni Olan ve Nedeni Açıklanamayan Hastaların Sosyodemografik ve Biyometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 10: Çalışmaya Dahil Edilen 2 ve 2'den Fazla Düşüğü Olan Hastaların Etyolojik Nedenlerinin Karşılaştırılması.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Konjenital Uterin Anomalilerin Sınıflandırılması	7
--	---

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekoloji Obstetri Cemiyeti)
AFS	: American Fertility Society (Amerikan Üreme Cemiyeti)
APC	: Aktive Protein C
APS	: Anti Fosfolipid Sendromu
Ark	: Arkadaşları
ATA	: Anti-tiroid antikorları
CD	: Cell Determinent
CGH	: Komperatif Genomik Hibridizasyon
CRL	: Crown-Rump Length
DES	: Dietilstilbestrol
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
FSH	: Folikul Stimulan Hormon
GM-CSF	: Granulocte-Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HbA₁C	: Hemoglobin A ₁ C
HCG	: Human Chorionic Gonadotrophin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSG	: Histerosalpingografi
IFN	: İnterferon
IL	: Interleukin
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
LH	: Luteinizan Hormon
LIF	: Leukomia İnhibitor Faktör
M-CSF	: Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	: Metilen Tetrahydrofolat Reductase
NCD	: Nüklear Kromatin Dekondensasyon
NK	: Natural Killer

PCOS	: Polycystic Ovary Syndrom
PCP	: Pentaklorfenol
PRL	: Prolaktin
RIA	: Rahim İçi Araç
SGA	: Small Gestasyonel Age
SLE	: Systemik Lupus Erithematozus
TLC	: Tender Loving Care
TNF	: Tumor Nekrosis Faktor
TPO	: Thyroperoksidaz
TSH	: Tiroid Stimulating Hormon
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Klinik olarak fark edilebilen düşükler, bilinen tüm gebeliklerin %15-20'sini kapsayacak kadar çok sık görülürler (1). Bununla birlikte total embriyonik kayıp insidansı muhtemelen daha fazladır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları (habituel abortus) iki veya daha fazla ardışık düşüğün görülmesi olarak tanımlanır ve kadınların % 0,5-3'de meydana gelir (2,3).

Genetik ve epidemiyolojik araştırmalar göstermektedir ki; tekrarlayan gebelik kaybının etiyolojisi multifaktöryeldir. Multipl genetik varyantlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile risk ortaya çıkmaktadır (4).

Tekrarlayan gebelik kaybı risk faktörleri arasında maternal yaş, ırk/etnisite ve önceki düşük sayısı önem göstermektedir (4). Yapılan birçok çalışmanın sonuçları tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastaların daha sonraki gebeliklerinde de birtakım sorunlar yaşayabileceklerini göstermiştir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları sıklıkla hastaları strese sokan ve doktorları hayal kırıklığına uğratan bir klinik durumdur. Etiyolojisi çok farklı olmakla birlikte vakaların sadece %50'sinde saptanabilir bir neden bulunabilmektedir (3,5). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda yapılan uygun incelemeler ile açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı hastalarının oranı azaltılabilir (6). Bu hastalarda klinisyenler tarafından kapsamlı, sistematik ve pratik yaklaşımlar ile etiyolojik faktörlerin iyi bir şekilde analiz edilmesi tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastaların gebeliklerinin olumlu bir şekilde sonuçlanma şansını arttıracaktır (7).

Bu çalışmada bizim kliniğimize tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerini incelemek ve bu hastaların etyolojik faktörlerini analiz etmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI (HABİTUAL ABORTUS)

2.1. TANIMLAMA

Tekrarlayan gebelik kaybı veya habitual abortus çoğunlukla en az üç kere arka arkaya gerçekleşen yirminci gebelik haftasının altında olan düşükler olarak tanımlanır. Bazı yayınlarda tekrarlayan gebelik kaybı tanımına iki veya daha fazla düşük yapmış kadınlarda dâhil edilmektedir (8,9). Bazı çalışmalarda hastanın daha önce canlı çocuk doğurma öyküsü olup olmadığı ve düşüklerin ard arda olup olmadığı açıklanmamıştır. Bazı yayınlarda ilk trimester düşükleri tanımlanırken, bazılarında ikinci trimester düşükleri de çalışmaya dâhil edilmiştir (10,11). Gebelik kaybı düşüğün fetal kardiyak aktivite sonrası olup olmadığına göre ‘embriyonik kayıp’ ve ‘fetal kayıp’ olmak üzere ikiye ayrılır (11). Ayrıca bazı yazarlar ‘*preklinik kayıp*’ (< 6 hafta), ‘*embriyonik kayıp*’ (≥ 6 hafta ancak ≤ 10 hafta), ‘*fetal kayıp*’ (≥ 10 hafta ancak <20 hafta) olmak üzere üç tipe ayırarak farklı sınıflandırma yapmışlardır (12).

2.2. İNSİDANS

Fetal kardiyak aktivitenin saptandığı gebeliklerde düşük oranı % 15 dir (13,14). Bu düşüklerin % 62’si 12. gebelik haftasından önce iken; % 75’i ise 16. gebelik haftasından önce olmaktadır.

Ayrıca embriyonik kayıpların insidansının daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Wilcox ve arkadaşları (ark.)’nın belirli aralıklarla hCG ölçümü yaparak saptadıkları 198 gebeliğin %22 oranında klinik olarak farkına varılmayan düşükle sonuçlandığını bulmuşlardır (15).

Bazı araştırmacılar kromozomal anormallik olmayan gebeliklerin % 10’unun düşükle sonuçlandığını; kromozomal anormallik olan gebeliklerin hemen hepsinin, 10. haftadan önce düşükle sonuçlandığını bulmuşlardır (16,17). Bu sonuca göre gebelik kaybı doğal bir seleksiyondur diye adlandırılabilir.

Edmonds ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada gebeliklerin % 30-60'ının ilk 12 haftada çeşitli nedenlerle düşükle sonuçlandığı ve bu düşüklerin en az yarısının fark edilmediği bildirilmiştir.

Regan ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada gebelik kayıplarının çoğu 8.gebelik haftasından önce olup, abortus insidansı %12 olarak bulunmuştur. 12.gebelik haftasından sonra ise spontan gebelik kayıpları nadirdir. Bir önceki gebeliğinde canlı doğum yapmış hastalarda abortus oranı %5 iken, bir önceki gebeliği abortusla sonuçlanan hastalarda bu oran %20 olarak bulunmuştur.

Abortus riski progresif olarak gebelik kesesi izlendikten sonra (% 12), yolk kesesi mevcudiyetinde (%8) ve fetal baş-makat mesafesi arttıkça (>5 mm'de % 7, 6-10 mm'de % 3, >10mm'de % 1'in altında) azalmaktadır (20).

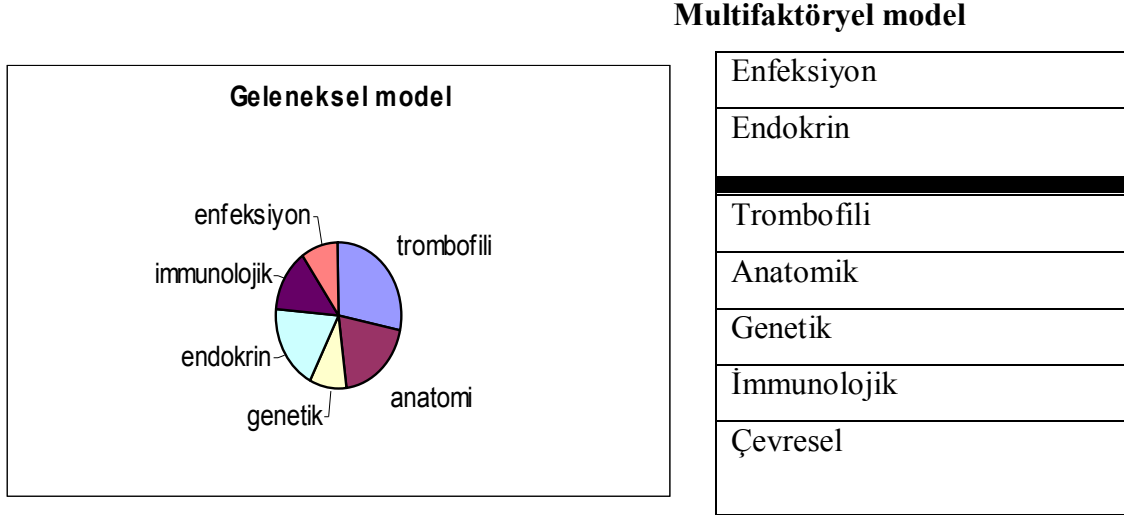
Poland ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sadece bir düşük öyküsü bulunan hastalarda, düşük oranı genel popülasyondakine benzer olarak %20'dir; fakat üç kez tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalarda bu oran yaklaşık %50 olarak gösterilmiştir (21).

2.3. ETYOLOJİ

Geleneksel olarak tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisi; uterin malformasyonlar %10, endokrin faktörler %10, antifosfolipid sendromu %15 ve arda kalan kısım açıklanamayan grup olarak sınıflandırılabilir. Şimdiye kadar tekrarlayan gebelik kaybının nedeni tek bir faktörle açıklanmaya çalışıldığı halde bazı hastalarda birden fazla risk faktörünün bulunmasından dolayı tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinde multifaktöryel bir nedenin olduğuna dair görüşler ortaya atılmıştır.

Bazı risk faktörlerinin hastalığın oluşumunda tek başına yeterli olmadığı başka risk faktörlerinin de aynı bireyde bulunmasının hastalığın oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür (22,23). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, şizofreni gibi birçok hastalığın gelişiminde multifaktöryel eşik modelin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu modele göre bazı risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile risk eşik değerini aşar ve hastalık ortaya çıkar(Tablo 1).

Tablo 1. Tekrarlayan Düşüklerin Etiyopatogenezi İle İlişkili Geleneksel ve Yeni Multifaktöryel Model



Bu görüşe göre tekrarlayan gebelik kaybına sahip hastalarda tüm potansiyel risk faktörlerinin taranması gerekmektedir.

2.3.1. Genetik Nedenler

Parenteral Kromozomal Anormallikler

Sporadik düşüklerin çoğundan fetusa ait kromozom anormallikleri sorumludur. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya komperatif genomik hibridizasyon (CGH) gibi tekniklerin gelişmesi ile spontan erken gebelik kayıplarının %75'inden kromozom anormalliklerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Fetal kromozom anormalliklerinin %90'dan fazlası sayısal anomalilerdir. Geri kalan kısmını ise yapısal anomaliler ve mozaizm oluşturmaktadır (24,25).

Anöploidiler arasında en sık görüleni trizomiler olup trizomilerden ise en sık görüleni trizomi 16'dır. Diğer trizomiler sıklık sırasına göre trizomi 13,18 ve 21'dir. Monozomiler tüm anöploidilerin %18'ini oluşturur iken, triploidiler %17'sini, mozaizm ise %13'ünü oluşturmaktadır (26).

Parenteral kromozomal anormalliklerin en sık görüleni dengeli translokasyonlardır. Translokasyonlar, resiprokal (%50) ve robertsonian (%25) olmak

üzere iki tiptir. Bunun yanısıra daha az oranda görülmekte olan inversiyonlar ve heterokromatin polimorfizmi gibi genetik varyasyonlarda etyolojide dikkati çekmektedir (27). Tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olabilecek bazı kromozomal anomaliler (mikrodelesyonlar, izole gonadal veya germ hücre mozaizmi ve tek gen hastalıkları) geleneksel sitogenetik tekniklerle saptanamamaktadır (28). Bu kromozomal sapmaların tanımlanmasının tekrarlayan düşüklerin etyolojisine katkıda bulunmaları muhtemeldir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olanların % 4-8'inde, çiftlerden birinde fetusta kromozomal bozukluğa yol açacak kromozomal anormallikler mevcuttur (29,30). Tekrarlayan düşükler sebebiyle araştırılan çiftlerin genetik incelemeye alınması rutin olarak yapılmalıdır. Parental karyotip anomalisinin normal popülasyonda %0,4, bir düşüğü olan hastalarda %2,2, tekrarlayan düşüğü olan olgularda ise %2,5-10,2 arasında olduğu gösterilmiştir (31). Yapılan bir çalışmada translokasyon taşıyıcısı olan çiftlerde bir sonraki gebeliğin düşükle sonuçlanma riski % 61-72 olarak gösterilmiştir (32). Zhang ve ark.'nın (33) yaptığı çalışmada 194 translokasyon taşıyıcısı çifte ait 503 gebeliğin %81,7'sinin abortus ile sonuçlandığı bildirilmiştir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerden elde edilen embriyolarda %70,7 oranında kromozom anomalisi bildirilmiştir (34). Böyle bir durum in vitro fertilizasyon (IVF) planlanan tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastada implantasyon dönemine olumsuz etki yaparak IVF başarısızlığına sebep olabilir. Yapılan incelemelerde başka bir patoloji gösterilmeyen çiftlerde preimplantasyon genetik tanı kullanılarak embriyolar transfer edilmeden önce en sık rastlanan kromozomal anomaliler açısından taranıp normal genotipe sahip embriyolar transfer edilebilir. Böylece hem IVF başarısı arttırılmış hem de abortus riski azaltılmış olur (35). Preimplantasyon genetik tanı işlemi tekrarlayan düşük öyküsü olan özellikle anne yaşı otuzbeş ve üzeri olan çiftlerde daha etkilidir (36). Yapılan çalışmalarda preimplantasyon genetik tanı işlemine başvurulmayan kontrol grubunda abort oranı %44,5 olup preimplantasyon genetik tanı uygulanan ileri anne yaşı grubundan (%12) daha yüksek bulunmuştur. IVF ile birlikte preimplantasyon tanı işlemi kullanılarak, genetik bir anomalisi olmayan embriyoların transferi tekrarlayan düşüğü olan hastaların tedavisinde yeni bir yaklaşım olup bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.2. Uterin Anatomik Anormallikler

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle incelenen hastalarda yaklaşık %15 oranında uterin anatomik bozukluklara rastlanılmıştır (37). Bu nedenler konjenital uterin malformasyonlar, endometrial fibrozis (Asherman sendromu), uterin fibroidler ve endometrial poliplerdir.

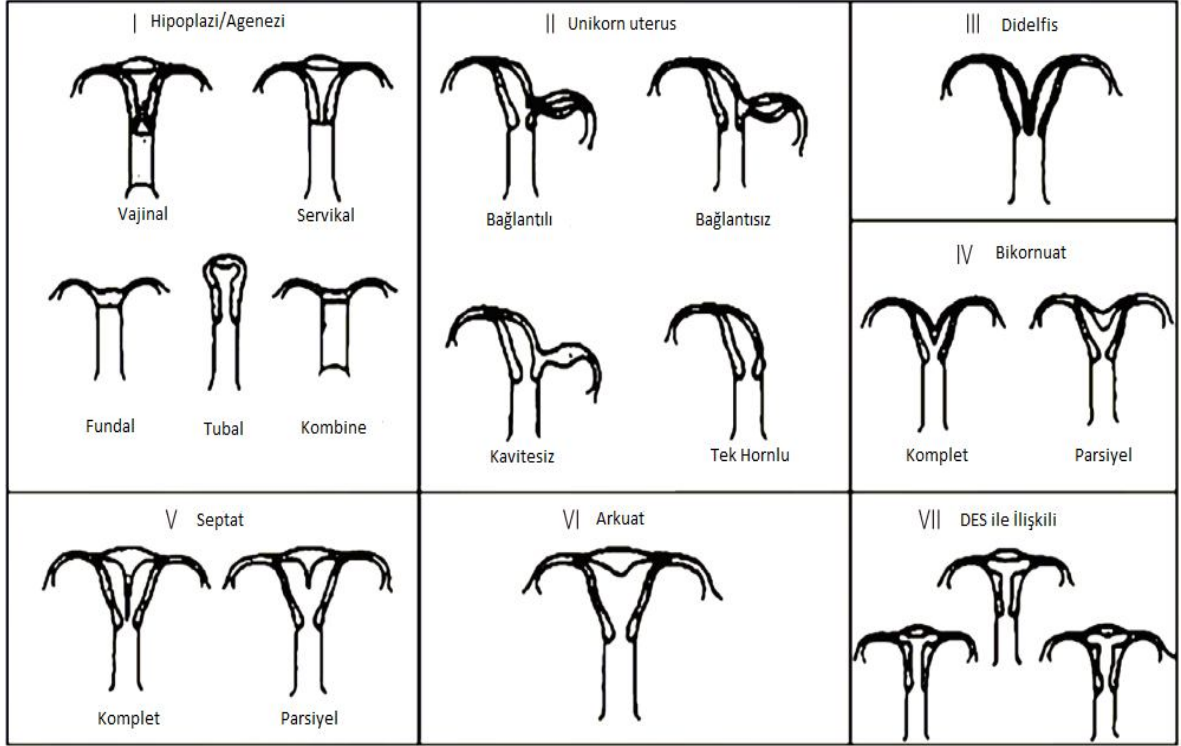
Uterusun incelenmesinde temel yöntemler; transvaginal ultrasonografi, histerosalpingografi(HSG) ve sonohisterografidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi) anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılan diğer tetkiklerdir.

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran 106 kadın HSG ve histeroskopi ile incelenmiştir. HSG'de saptanan normal bulgular %43,6, uterin septum %17,9, dolma defekti ve/veya uterin duvar anormallikleri %38,7 olarak kaydedilmiş; histeroskopide ise saptanan normal bulgular %53, uterin septum %21,7, intrauterin adezyonlar %23,6, endometrial polip %1 oranında bildirilmiştir (38).

Konjenital Uterin Anomaliler

Konjenital uterin anomaliler Müller kanalı füzyon ya da kanalizasyon defekti ile oluşmaktadır. Yaklaşık olarak 700 kadında bir rastlanmaktadır (39). Mevcut verilerde konjenital uterin anomali insidansı genel popülasyonda %2 iken, tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalarda %6-7 ile üç kat fazla olduğu bildirilmiştir (40). En sık rastlanan uterin anomaliler septat, bikornuat ve didelfis uteruslardır. Unikornuat uterus ise en nadir rastlanılan anomalidir (41).

Müller kanalı anomalileri AFS(American Fertility Society) tarafından 1988 yılında klinik olarak modifiye edilerek sınıflandırılmıştır (Şekil 1)(42).



Şekil 1. Konjenital uterin anomalilerin sınıflandırılması (The American Fertility Society) (42)

Konjenital uterin anomalilerin en sık görüleni uterin septumdur. Yayınlanan bir derlemede septat uterus mevcudiyetinde spontan düşük oranı %79 olarak bildirilmiştir (43). Septum nedeniyle kavitede distorsiyon oluşur ve endometrial kapasite azalır. Bu durum ikinci trimester düşüklerine ve preterm doğumlara neden olabilir (44). Fedele ve ark.'nın yaptıkları preovulatuvar dönemde septal ve uterus yan duvar endometriyumunu elektron mikroskobu ile inceledikleri çalışmada septal endometriyumun daha az gelişmiş olduğu ve steroid hormonlara daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (45). Papuçcu ve Gomel tarafından yayınlanan diğer bir seride uterin septumu mevcut olan açıklanamayan infertilite hastalarında özellikle tekrarlayan düşükleri olan hastalarda histeroskopik metroplasti ile gebelik oranlarında artış saptandığı bildirilmiştir (46).

Unikornuat uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişmemesi sonucu oluşmaktadır. Bu hastalarda gebelik sonuçları kötüdür, gebeliklerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır (47).

Uterin Fibroid

İmplantasyon ve canlı doğum oranları gibi gebelik sonuçları; submukoz myomlarda belirgin olarak olumsuz sonuçlar gösterirken, 5-7 cm.'in altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmemektedir (48,49).

Myomların tekrarlayan düşüğe neden olmasındaki temel mekanizmanın yetersiz bölgesel kan akımı olduğu düşünülmektedir (50). Aynı zamanda myomları döşeyen ve komşuluğunda bulunan endometriumun, steroid hormonlara verdiği yanıtın azalmış olduğu gösterilmektedir. Submukozal ve intramural myomların çıkartılmasının düşük oranlarını azalttığını destekleyen randomize olmayan bazı çalışmalar mevcuttur (51).

Endometrial Fibrozis (Asherman Sendromu)

Endometriumu zedeleyen durumlar endometrial fibrosise neden olabilir. Uterin kaviyeti kısmen yada tamamen oblitere eden posttravmatik intrauterin adezyonların oluşturduğu duruma Asherman sendromu denilmektedir. En sık spontan abortuslar sebebiyle yapılan küretajlar bu durumu oluşturur (52). Bu adezyonların oluşumundaki temel mekanizma inflamasyondur. Oluşan yaygın fibrozis sonucu endometriumun steroidlere yanıtı azalır ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olur (53). Prognoz adezyonların yaygınlığına göre değişir. Yaygın olmayan fibrozis varlığında histeroskopik olarak adezyonlar kesilerek tekrarlayan gebelik kaybı oranları azaltılabilmektedir.

2.3.3. Sistemik ve Lokalize Endokrin Anormallikler

Endokrinolojik faktörler tüm gebelik kayıplarının %8-12'sini oluşturmaktadır (54).

Tiroid Hastalıkları

Hipotiroidinin tekrarlayan gebelik kaybı ve infertilite ile olumsuz ilişkisi bilinmektedir (55). Üreme çağındaki kadınlarda en sık hipotiroidi nedeni otoimmün tiroidit hastalığıdır. Nedeni tam olarak bilinmese de tiroid otoimmunitesi ile abortus arasında bir ilişki mevcuttur. Prummel ve Wiersinga'nın 2004 yılında yayınladığı sekiz olgu kontrollü on prospektif çalışmanın meta-analizinde tiroid otoimmunitesi ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişki en iyi şekilde gösterilmiştir (56). Yapılan bir çalışmada miada ulaşmış gebeliği olan tiroid otoimmunitesi bulunan hastalarla, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan abortusu olan hastalarda thyroperoksidaz antikor (Anti TPO) titrelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57).

Sublinik hipotiroidizmin iyi huylu olarak kabul edilmemesi gerektiği ve TSH ölçümünün tekrarlayan düşük nedeniyle başvuran kadınların incelenmesinde dikkate alınması gerekliliği gösterilmiştir (58).

Diabetes Mellitus

Normale yakın glisemik kontrolün sağlandığı insülin bağımlı diabetik hastalarda düşük oranlarının artmadığı kabul edilmektedir. Prekonsepsiyonel HbA1c düzeyleri abortus ile doğrudan ilişkilidir. Ondört çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde prekonsepsiyonel bakım alan diyabetik kadınlardaki HbA1c seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (59). Bu durum ile doğru orantılı olarak ilk trimester abortus oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (59,60). Yapılan bazı çalışmalarda abortusun nedeni olarak hipergliseminin embriyo gelişimini etkilediği veya apoptozisi arttırdığı yönünde görüşler bildirilmiştir (61,62).

LH Hipersekresyonu

LH hipersekresyonunun erken gebelik kayıplarına neden olduğuna yönelik iki mekanizma öne sürülmüştür. Bir tanesi oositin erken yaşlanması, diğeri ise endometrium üzerine olumsuz etki göstermesidir (63,64). Bu olası hipotezlere rağmen yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar ile hiç abortus öyküsü olmayan kadınlar karşılaştırılmış ve LH konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır (64). Clifford ve ark.'nın (10) yayınladıkları bir çalışmada tekrarlayan düşükleri olup LH hipersekresyonu saptanan hastalarda GnRH analogları verilerek LH supresyonu sağlanmıştır. Bu hastaların canlı doğum oranlarında bir fark olmaması gebelik kayıplarından LH'ın sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Polikistik Over

Yapılan bir çalışmada üç yüz tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadın incelenmiş ve polikistik over sendromu prevalansı % 8.3-10 olarak tespit edilmiştir (65). Rai ve ark.'nın (66) yaptığı bir çalışmada polikistik overli ve normal morfolojide overe sahip kadınların canlı doğum oranları karşılaştırılmış ve aralarında bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Yüksek Androjen Seviyesi

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda yüksek androjen seviyesi prevalansı %15-20 arasında bulunmuştur.

Hiperandrojeneminin düşüğe neden olmasındaki başlıca mekanizma anormal gelişim gösteren endometrium mevcudiyetidir (67). Preimplantasyon periyodunda hiperandrojenemik kadınlarda endometrial protein PP14 (glycodelin A) ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Bu protein, endometriumun sekretuar fonksiyonunu ve uterin kanlanmayı gösteren biyokimyasal bir markırdır. Diğer bir mekanizma ise yüksek androjen seviyesinin oosit üzerine olan olumsuz etkileridir (68).

Hiperprolaktinemi

Prolaktin (PRL) süt üretiminden sorumlu hormon olmasının yanında ovarian steroidogenezin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Yapılmış in vitro çalışmalarda yüksek prolaktin düzeyinin (>100 ng/ml) granuloza hücrelerinde progesteron salınımını azalttığı bildirilmiştir (69).

Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada hiperprolaktinemisi olan altmış dört tekrarlayan gebelik kaybına sahip hasta karşılaştırılmıştır. Bir gruba bromokriptin verilmiş olup, plasebo ile aralarında fark olup olmadığına bakılmıştır. Bromokriptin verilen hasta grubunun daha yüksek oranda canlı doğumla sonuçlandığı ve gebelik

kaybı ile sonuçlanan hastalarda prolaktin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70).

Luteal Faz Defekti

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda luteal faz defekti prevalansının %35 olduğu bildirilmiştir (71). Erken gebeliğin devamı, plasenta bu üretimi üstlenene kadar korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Luteal faz yetmezliği mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen folikuler fazda FSH seviyelerinin azalması, anormal LH salınımı, azalmış progesteron üretimi ve endometriumun progesterona olan yanıtının yetersiz olması gibi sebepler düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda periovulatar dönemde oosit kalitesinin iyi olmamasına bağlı olarak folikül formasyonunun anormal olması sonucunda korpus luteumun yeterli oluşamaması en önemli etken olarak tespit edilmiştir (72,73).

Midluteal progesteron düzeylerinin 10 ng/ml'nin üstünde olduğu durumlarda bakılan endometrial biyopsilerde luteal faz yetmezliğinin nadir olduğu bildirilmiştir (74). Tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle luteal faz defektini saptamak zordur. Tanı koyabilmek için midluteal progesteron seviyesinin düşük olması veya en az iki menstrual siklusta alınan örneklerde olması gereken endometrium ile alınan örnekteki endometriumun yapısı arasında en az iki günlük fark olması gerekliliği bildirilmiştir (75). Endometriumun histopatolojik değerlendirilmesi sırasında kişiler arası farklılık olması veya kişinin aynı örneği farklı zamanlarda değerlendirmesi sonucunda tutarsızlıklar gözlenmesi luteal faz defekti tanısı koyarken karşılaşılan zorluklardır (76).

2.3.4. Koagülasyon Defektleri

Antifosfolipid Sendromu

Antifosfolipid sendrom kendine özgü klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda tekrarlayan düşüklere sık rastlanmaktadır. Aynı zamanda bu hastaların gebeliklerinde preeklampsi ve plasental yetmezlik görülme riski normal popülasyona göre artış göstermektedir. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastaların %10-15'inde antifosfolipid sendrom görülmektedir (77).

Antifosfolipid sendromun düşükle sonuçlanmasının nedeni trofoblast gelişiminin yetersiz olmasına bağlı fetoplazental dolaşımın bozulmasıdır. Antifosfolipid

sendromunun 1998 yılında Sapporo tarafından ilk sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırma 2006 yılında güncellenmiştir (78,79).

Antifosfolipid sendromunun yenilenmiş tanı kriterleri:

Klinik tanı kriterleri:

- (i) Üç veya daha fazla ardarda açıklanamayan <10 hafta abort öyküsü (kromozomal, anatomik ve hormonal nedenlerin dışlanmış olması)
- (ii) Bir veya daha fazla >10 hafta yapısal olarak normal fetusun ölümü
- (iii) Bir veya daha fazla açıklanamayan yapısal olarak normal 34 hafta altında preeklampsi, eklampsi, plasental yetmezlik nedeniyle prematür doğum öyküsü

Laboratuvar kriterleri:

- (i) Plasmada lupus antikoagulan mevcudiyeti
- (ii) Orta veya yüksek titrede anti-kardiyolipin IgG veya IgM mevcudiyeti
- (iii) Plasmada anti-B₂-glikoprotein mevcudiyeti

Tanı yukarıdaki klinik kriterlerden en az birinin varlığında ve en az 12 hafta aralıklarla yapılan, en az iki ölçümde laboratuvar testlerden en az birinin kalıcı anormalliğinde konur.

Genel popülasyondaki sağlıklı kadınlarda antifosfolipid antikor prevalansı %5 bulunmasına rağmen tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda bu oran %20 olarak kaydedilmiştir. Yapılan bir kohort çalışmasında antifosfolipid antikor pozitifliği olan yetmiş altı kadın incelenmiş ve gebelik kayıplarının %50'sinin on hafta üzerinde olduğu izlenmekte iken; normal popülasyonda bu oranın %10 olduğu gözlenmiştir (80). Yapılan gözlemsel çalışmalarda tekrarlayan düşüklere olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve antifosfolipid antikor oranının tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (77,81).

Konjenital Trombofil

Kalıtsal trombofililer pıhtılaşma sistemindeki komponentlerin eksikliği sonucunda oluşmaktadır. Şu ana kadar tanımlanmış beş adet kalıtsal trombofil mevcuttur. Bunlar Faktör V Leiden, Protrombin gen (G20210A) mutasyonları, antitrombin III, protein C ve protein S eksiklikleridir. En sık görülen kalıtsal trombofil Faktör V Leiden mutasyonu olup, %3-15 oranında görülmektedir. Bu

mutasyon faktor V geninde glutaminin arginine 506 pozisyonuna bağlandığı yerde meydana gelen nokta mutasyonu şeklinde oluşur (82,83). Aynı zamanda protein C'nin (aktif protein C resistansı) inaktivasyonuna neden olur.

Rey ve ark.'nın (84) 2003 yılında yaptığı otuz bir çalışmayı içeren bir meta-analizde faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin gen (G20210A) mutasyonu ve protein S eksikliğinin tekrarlayan düşükler ve geç gebelik kayıpları ile birlikteliğini göstermişlerdir. Aynı meta-analizde metilen-tetrahidrofolat reduktaz (MTHFR 677CT) gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği ve protein C eksikliği ile gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Robertson ve ark.'nın (85), 7167 kadını içeren yirmi beş çalışma ile yaptıkları derlemede Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin gen (G20210A) mutasyonunun erken tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Rai ve ark.'nın (86) yaptığı meta-analizde de erken tekrarlayan gebelik kaybı ile trombofililer arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Faktör V Leiden ve Protrombin gen (G20210A) mutasyonlarını taşıyanlarda iki veya daha fazla gebelik kaybı ile karşılaşma oranının trombofilisi olmayan kadınlara göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (87).

Diğer hematolojik anormallikler

Tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bazı koagulasyon bozuklukları bildirilmiştir. Bunlar fibrinolitik aktivitenin bozulması (88), faktör XII eksikliği (89), aktif parsiyal tromboplastin zamanının azalmasıdır (90). Yapılan çalışmalar ön çalışma niteliğinde olup bu konularla ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Esansiyel trombositozu olan hastalarda fetal kayıp riskinde artış gösterilmiştir. Bir çalışmada 74 esansiyel trombositoz hastası incelenmiş olup ilk trimester gebelik kaybı oranı %37 olarak bildirilmiştir (91). Bu çalışmaya göre tam kan sayımı, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda rutin değerlendirilmesi gerekli olan bir tetkiktir.

2.3.5. İmmun hücreler ve Sitokinler

Humoral İmmun Cevaptaki Değişiklikler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık yarısının etyoloji açıklanamamaktadır. Paternal antijenlerin maternal immün sistem tarafından tanınması ile fetusun immunolojik rejeksiyonu sonucunda anormal immün hücreler ve sitokinler meydana gelir. Bu oluşan immün hücreler ve sitokinler açıklanamayan gebelik kaybının bir nedeni olarak düşünülmektedir (92). Plasentanın maternal kısmında (desidua) spesifik immün sistemin olduğu düşünülmekte ve bu sistemin fetusun maternal immün sistemden korunması esnasında etkisi olduğu sanılmaktadır. Yapılan çalışmalar özelleşmiş endometrial ve desidual immün hücrelerin tekrarlayan düşük ile sonuçlanan immün bozuklukla ilgili olduğunu bildirmektedir (93).

Aynı zamanda tekrarlayan düşüklerle ilişkili olarak çok sayıda otoantikör bildirilmiştir. Bu otoantikörler hastaların %18-43'ünde görülür. Çoğunlukla saptanan otoantikörler antifosfolipid antikör (%14) ve antinükleer antikörlerdir (%7). Bu antifosfolipid otoantikörler pıhtılaşma faktörleri veya plasental endotel hücreleri ile etkileşime girerek plasental damarlarda tromboz oluşturmaktadırlar. Bir diğer mekanizma da villöz ve ekstravillöz trofoblast hücrelerle etkileşime girerek implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Bu otoantikörlerin pozitif olduğu kadınların gebelik prognozları otoantikörlerin negatif olduğu kadınlara göre daha kötüdür. Otoantikör taşıyan hastalara düşük doz aspirin ve heparin tedavisi verilmesi ile canlı doğum oranlarının artmış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (94,95).

Natural Killer Hücreler

İnsan endometrium ve desiduasındaki lökositler ile ilgili yapılan çalışmalar bu dokularda periferik kandan farklı hücre dağılımının olduğu gösterilmiştir (96). Desidua ve endometriumda esas olarak üç hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar makrofajlar, T hücreleri ve uterin natural killer(uNK) hücreleridir. uNK hücrelerinden CD56 ve CD38 markerları eksprese edilmektedir. CD56+ uNK hücre sayılarının menstruel siklus ve gebeliğin ilk dönemlerinde değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Proliferatif fazda sayıları T hücreleri ile aynı iken, sekretuar fazda toplam lökositlerin yarısından fazlasını oluşturmakta ve gebeliğin erken dönemlerinde sayıları artmaktadır. Önceleri fetus

üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünölen NK hücrelerinin tam tersine son yıllarda fareler üzerinde yapılan çalışmalarda az sayıda uNK hücrelerine sahip olan farelerin hipertrofik plasentasının olduğu ve fetal ölümlere daha yatkın olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda menstruel siklustan birkaç gün önce CD56+ uNK hücrelerinin apoptozise uğradığı gösterilmiştir. Eğer gebelik oluşursa hCG artışına bağılı olarak bu apoptotik durum gerçekleşmez, bu da NK hücrelerinin gebeliğin erken dönemlerinde önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir (92,96).

Gebeliğin ilk trimesterinde fertil kadınlarda CD56+ NK hücre aktivitelerinin düştüğü buna rağmen tekrarlayan düşükleri olan hastalarda ise CD56+ NK hücre aktivitesinin yüksek kaldığı gösterilmiştir (97). Ntrivalas ve ark.'nın (98) yaptığı çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların dolaşımında yüksek oranda NK hücrelerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Emmer ve ark.'ı (99) başka bir çalışmada periferik NK hücre sitotoksitesini, NK ve T lenfosit sayısını araştırmış ve bir sonraki gebeliği canlı doğumla sonuçlanan kadınların, takip eden gebeliği düşükle sonuçlanan hastalara göre NK hücrelerinin daha az sayıda olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada tekrarlayan düşük öyküsü olan ve tekrarlayan düşük hikayesi olmadan spontan düşük yapan hastalar karşılaştırılmış ve tekrarlayan düşüğü olan hastalarda periferik CD56+ NK hücrelerinde artış olduğu ve desidual CD56+ NK hücrelerinde azalma olduğu dikkat çekmektedir (100). Bazı yazarlar tekrarlayan düşüklerde CD56+ seviyesinin yüksek olmasını etiyoloji ile ilişkilendirmeyerek bu durumun düşüğü bir sonucu olduğunu ileri sürmüştür. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınların endometriyumunda CD56+, CD16+ hücrelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100). Buna karşın bazı yayınlarda ise tekrarlayan düşüğü olan olgularda desidual CD56+, CD3+ hücrelerinin azaldığı bildirilmiştir (101,102).

İmplantasyon aşamasında endometriyumdaki hücrelerinin yaklaşık %20'sini lökositler oluşturmaktadır. Bu hücreler menstrual siklusun sekretuar fazında ve erken gebelik döneminde daha fazla bulunmaktadır. T hücreleri ve makrofajlar sayıları menstrual siklus fazlarına göre daha az değişiklik göstermektedir. Tekrarlayan gebelik kaybına sahip hastalar ve kontrol grubunda bu hücre popülasyonlarının dağılımını karşılaştıran yayınlarda farklı sonuçlar göstermektedir (103,104).

CD4+ ve CD8+ hücrelerde araştırılmış ve tekrarlayan düşük öyküsü olan hastaların endometriyumdan yapılan örneklerde CD4+/CD8+ oranının artmış olduğu belirlenmiştir. Total T hücre sayısında fark olmamasına rağmen alt grupların örneğin γ - δ T hücre ve CD4+/CD8+ T hücre popülasyonlarındaki farklılıkların tekrarlayan düşüklerin etyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (100).

Sitokinler

Sitokinler immunolojik etkilerine ve hücre orjinlerine göre gruplara ayrılırlar. Sitokin üreten en önemli immun hücreler CD4+T-helper hücrelerdir. Bu hücreler üç ana gruba ayrılabilir. İlk grupta Th 1 hücreleri bulunur ve bu hücreler interferon (IFN) $-\gamma$, Interleukin (IL) 2, ve tümör nekrosis faktör (TNF)- α üretirler. Bu sitokinler hücre aracılı immun cevabın ana efektörleridir. İkinci grupta Th 2 hücreleri yer alır ve IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 üretirler. Bu sitokinler antikör aracılı hümoral cevabın ana efektörleridir. Üçüncü hücre popülasyonu ise Th-0 hücreleridir. Bunlar Th-1 ve Th-2 ye dönüşebilen hücrelerdir. Diğer sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6 ve Leukomia inhibitör faktör (LIF) proinflamatuvar sitokinler olup makrofajlar tarafından üretilmektedir. Bu sitokinler doku hasarı ve tamirinde rol oynamaktadırlar.

Farelerde yapılan bazı çalışmalarda gebeliği başarılı olan grupta Th-2 hücrelerinin ürettiği sitokinlerin baskın olduğu, Th-1 hücrelerinin ürettiği sitokinlerin ise gebeliği olumsuz etkilediği gösterilmiştir (105). Düşük riski olan farelerin daha fazla TNF- α , IL- 2 ve IFN $-\gamma$ salgıladıkları gözlemlendi. Ayrıca bu çalışmada düşük riski olmayan farelere TNF- α , IL- 2 ve IFN $-\gamma$ enjeksiyonu yapılmış ve düşük oranlarında artış olduğu gözlenmiştir. Bunlara ilave olarak düşük riski olan farelere IL-10 enjeksiyonu yapılmış ve düşük oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir (105).

Gebelik boyunca baskın olan immun cevap hümoral immunedir. Th 1 in down regülasyonu ile Th 2 nin baskın hale geldiği bilinmektedir. Tekrarlayan düşük öyküsü olan vakaların monositlerinden üretilen IL-6 ve IL-10'un az miktarda olduğu, düşük öyküsü olmayan olgularda ise IL-6 ve IL-10'un çok miktarda üretildiği gösterilmiştir (106,107). Tekrarlayan düşükleri olan hastaların desidual CD4+ klonları ile kontrol grubunun desidualından elde edilmiş CD4+ klonları karşılaştırılmış ve hasta grubunun IL-4 ve IL-10 'un anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (92). Normal fertil kadınlar

ile tekrarlayan düşüğü olan hastaların endometriyumlarındaki Th 1 ve Th 2 sitokin mRNA değerleri karşılaştırılmış ve tekrarlayan düşüğü olan kadınların az bir kısmının endometriyumlarında IL-6 bulunurken, çoğunda oldukça yüksek seviyelerde IFN γ , TNF- α , IL- 2 ve IL-12 olduğu gösterilmiştir (92).

Fareler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda pro-inflamatuvar sitokinlerin özellikle LIF ve IL-1'in başarılı bir gebelik için önemli olduğu gösterilmiştir. Açıklanamayan infertil kadınlarda endometrial LIF üretiminde azalma olması LIF'in implantasyon aşamasında önemini ortaya çıkarmaktadır. LIF ile beraber IL-1 de endometriyumda, fetoplasental alanda ve implantasyonun ilk aşamasında rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda desidual LIF'in gebelik kayıplarının önlenmesinde önemli olabileceği bildirilmiştir (92,108).

GM-CSF (Granulosit makrofaj koloni stimulan faktör) ve M-CSF (makrofaj koloni stimulan faktör)'nin gebeliğin devamı için önemli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Farelerde yapılan çalışmada M-CSF'nin implantasyon oranlarını arttırdığı, spontan gebelik kayıplarında utero-plasental M-CSF mRNA'nın azalmış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda GM-CSF'nin eksikliğinde plasental fonksiyon bozukluğu ve gelişiminde defektler görülmüştür (108).

Human Lökosit Antijen (HLA)

Hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı hücrelerin tanınmasını sağlamaktadır. Fetal trofoblastlar paternal MHC molekülleri salgılar ise maternal immun hücreler trofoblastları yabancı cisim olarak algılayıp bu trofoblastik hücreleri yok etmeye çalışacaklardır. Sitotrofoblast hücreleri MHC moleküllerine (HLA-A ve HLA-B) sahip değildir. Bu hücrelerde klasik olmayan HLA-C, HLA-E ve HLA-G mevcuttur. Trofoblastlarda major baskın molekül HLA-G saptanmasına rağmen (109), düşük konsantrasyonlarda HLA-C ve HLA-E varlığı da gösterilmiştir (110). Özellikle HLA-G fetal endovasküler endotelial hücreler ve amniyon hücreleri tarafından da salgılanarak trofoblastik hücreleri maternal immun sistem tarafından yabancı cisim olarak algılanmaktan korumaktadır. HLA-G'nin beş alt grubu vardır. Fizyolojik önemi olan HLA-G1 dir. HLA-G'nin embriyo tarafından da üretilmesi başarılı bir gebelik için gerekli olduğunu akla getirmektedir. Spontan düşüğü olan hastaların trofoblastlarında

HLA-G seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir (111). Bu molekülün görevi tam olarak bilinmese de blastokistin endometriuma yapışması sırasında ve trofoblastik invazyonun kontrolünde önemli olduğu düşünülmektedir. Buna göre HLA-G taşıyan embriyolar implantasyon için daha yatkındır (112).

Tekrarlayan gebelik kaybına sahip hastalarda HLA-DR1 ve DR3 sıklığını araştırmak amacı ile yapılan 18 çalışmanın meta-analizinde, HLA-DR1 allel taşıyan hastalarda riskin hafif artmış olduğu gözlenmiştir (113). Yapılan başka bir vaka kontrollü çalışmada HLA-DR3'ün tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (114).

2.3.6. Servikal Yetmezlik

Servikal yetmezlik uterin kontraksiyonlar olmadan serviksin erken olgunlaşması ile gebeliği yerinde tutamaması olarak tanımlanmaktadır. Serviksin yetersiz fonksiyonu sebebiyle çoğunlukla birinci trimester sonu ve ikinci trimesterde ağrısız servikal dilatasyonla beraber gebelik ürünü uterustan dışarı atılır. Bikornuat uterus veya septat uterus gibi konjenital uterus anomalileri ile birlikte görülebildiği gibi inutero dietilstilbesterole maruziyetini takiben gelişen konjenital uterus anomalilerinde de görülebilir. Servikal cerrahi geçirmiş, özellikle servikal konizasyon öyküsü olan hastalarda servikal yetmezliğin gelişebileceği gösterilmiştir. Kesin tanı kriterleri ve objektif bulguların olmaması nedeniyle servikal yetmezliğin tanısını koymak ve insidansını araştırmak konusunda güçlükler mevcuttur. Tanı koyarken bazı semptom ve ölçümlerden yararlanılmaktadır (115).

Bunlar;

- (i) gebeliğin ikinci trimesterinde ,
 - a. ağrısız servikal dilatasyon,
 - b. membranların ani rüptürü,
 - c. takiben düşük veya erken doğum hikayesi;
- (ii) gebe olmayan dönemde servikal direnç indeksi ölçülerek azalmış servikal rezistansın (internal ostan en az 6 mm çaplı dilatörün kolaylıkla geçmesi) gösterilmesi;

(iii) gebelik takibinde mid-trimesterde efesman ve dilatasyonun, seri ultrason ölçümlerinde 25 mm altında servikal uzunluğun olması ve funneling işaretinin görülmesi

2.3.7. Enfeksiyon

Birinci trimester spontan gebelik kayıplarında enfeksiyonun rolünü araştıran bazı prospektif çalışmalar yayınlanmış olup, bu çalışmalarda enfeksiyonun spontan düşüklerde önemli bir rol oynamadığı gösterilmiştir (116,117). Yapılan başka bir çalışmada akut enfeksiyon belirtileri olmayan tekrarlayan gebelik kayıplarında TORCH gibi enfeksiyonların araştırılmasının anlamlı değeri olmadığı gösterilmiştir (26).

Amerikan Jinekoloji Obstetrik Cemiyetinin (ACOG) 2001 yılında yayınladığı ‘‘Erken gebelik kaybının yönetimi’’ adlı rehberde tekrarlayan gebelik kayıplarında enfeksiyonların anlamlı rolü olmadığı ve bu nedenle enfeksiyon araştırılmasına yönelik testlerin rutin olarak yapılmasının önerilmediği bildirilmiştir (118,119).

Bakteriyel vaginosis, kadınlardaki vaginit ve vaginal akıntının en sık nedenidir. Bakteriyel vaginosis ve anormal vaginal floranın koryoamniyonit, mid-trimester düşükler ve preterm doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (120). 2003 yılında yayınlanan bir meta-analizde bakteriyel vaginosis ile preterm doğum ve düşük ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (121).

2.3.8. Hayat Tarzı

Bazı epidemiyolojik çalışmalar yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin de düşük riskini önemli derecede artırabileceğini bildirmiştir. Bu faktörler arasında obezite, fazla kafein tüketimi, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel ve psikolojik stres, hiperhomosisteinemi, selenyum eksikliği ve pentaklorfenol (PCP)’a maruziyet sayılabilir.

Obezitenin gebelik kaybı oranlarını arttırdığına dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Fakat obezitenin hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve artmış leptin konsantrasyonuna neden olması ile oosit ve embriyo için olumsuz bir ortam oluşturduğu yönünde yayınlar mevcuttur (122,123). Aynı zamanda 16 çalışmadan oluşan bir meta-

analizde vücut kitle indeksinde (VKİ) artış ile gebelik kaybı oranlarında da artış olduğu gösterilmiştir (124).

Yakın zamanda 782 ilk trimester spontan düşük ve 1543 kontrol ile yapılan bir çalışmaya göre tüketilen kahve miktarı arttıkça spontan düşük riski de artmaktadır (125).

Sigara kullanımının tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir (126). Aynı zamanda trombofilik risk faktörlerinin etkisini de arttırmaktadır. Yapılan çalışmada fazla alkol (3 ünite/hafta üzerinde) alınmasının spontan düşük ve fetal anomali riskini artırdığı gösterilmiştir (127).

Stresin abortusla ilişkisi net değildir. Stresin düşüğe neden olmasındaki en olası mekanizma psikonöroimmünolojik mekanizmadır. Buna göre stres gebelik kaybı olan hastalarda immün yanıtta ve corpus luteum fonksiyonunda dengesizlikler oluşturmaktadır (128). Yapılan çalışmada ilk trimester düşük öyküsü olan yüksek stres skorlu ve düşük stres skorlu kadınların desiduasındaki immün hücreler karşılaştırılmış ve bu hücrelerin farklı paternde olduğu görülmüştür. Ayrıca yüksek stres skoru olan kadınlarda artmış mast hücre ve CD8+ T-hücreleri ve yüksek TNF-alfa düzeyi mevcuttur (129).

Pentaklorfenol sanayide fungusid olarak kullanılan ve diğer fungusidlerin ana metaboliti olan bir pestisitir. PCP'a maruziyetin abortusa neden olması olasıdır. Serum PCP seviyesinin 25 microgram/ml'yi geçmesi halinde abortus riskinde artış olabileceği düşünülmektedir.

Selenyum eksikliğinin bazı yayınlarda tekrarlayan düşüklere sebep olduğuna dair görüş bildirilmiştir (130). Buna karşın başka bir yayında ise selenyum eksikliği ile abortus arasında bir ilişki gösterilmemiştir (131).

Homosistein methionin metabolizmasından üretilen, dolaşımda 5-16 mol/L oranında bulunan bir aminoasittir (132). Yüksek homosistein seviyesi ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, arteriyel ve venöz tromboz, nöral tüp defekti ve artmış tekrarlayan gebelik kaybı riski ile ilişkilidir (133). Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizde hiperhomosisteinemi ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki

olduğu gösterilmiştir (134). Maternal hiperhomosisteinemi koryonik villus vaskularizasyonuna olumsuz etki yaparak embriyolojik gelişimi negatif etkilemektedir.

Hiperhomosisteinemi vitamin B₁₂, B₆, folik asit ve MTHFR eksiklikleri ile birlikte görülmektedir. Genetik nedenler arasında ise MTHFR geninde homozigot 677. pozisyonunda termolabil mutasyon sonucunda açlık homosistein düzeyinde yaklaşık %25 artış olduğu gözlenmiştir (135).

2.3.9. Erkek Faktörü

Son zamanlarda tekrarlayan gebelik kaybı etyolojileri arasında erkek faktörüne bağlı genetik sorunlar ve semen analizi önem kazanmaktadır. Gebelik kayıpları, konjenital anomaliler ve implantasyon başarısızlıkları araştırılırken erkek faktörü de unutulmamalıdır. Erkek faktörü anatomik, fonksiyonel, sistemik, genetik ve enfeksiyon hastalıkları açısından incelenmelidir. Kadın faktörü açısından bir sorun saptanmayan, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda erkek faktörü araştırılmış ve %30 enfeksiyon, %4 varikosel, %1 genetik ve %1 immunolojik anormallik saptanmıştır (136). Fonksiyonel araştırmalar hipo-osmotik şişme testi, akrozomal reaksiyon, nükleer dekondansasyon testleri ve seminal total lökosit sayımını içermelidir.

Paternal genom ilk mitotik bölünmedeki sentrozomun meydana gelmesinde rol almaktadır. İmplantasyondan sorumlu olan sperm kalitesidir. Paternal genler trofoblastların proliferasyon ve invazyonunda etkili olarak implantasyon, plasental proliferasyon ve vaskülarizasyonu düzenler. Tekrarlayan gebelik kayıplarının nedeninin plasenta oluşum aşamasında meydana gelen problemler olabileceği düşünülmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında sperm faktörü incelenirken; sperm kromozomunun yapısal ve sayısal anomalileri, gen mutasyonları, sperm kalitesi ve paternal yaş dikkate alınmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sperm anöploidi oranının tekrarlayan düşüğü olan hastaların eşlerinde, fertil popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (137).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar ile kontrol grubu semen analizi açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmalarda tekrarlayan düşük öyküsü bulunan hastaların eşlerinde sperm volümü, sperm konsantrasyonu, sperm morfolojisi ve spesifik sperm anomalisi (baş, kuyruk,

akrozom anomalisi) oranlarının, kontrol grubuna göre benzer olduğu bildirilmiştir (138,139).

Paternal yaş arttıkça mutasyon ve anöploidi riski artmaktadır. Semen kalitesi motilitedeki düşmeye bağlı olarak azalmaktadır. Bu durum konjenital defektler ve gebelik kayıplarında artış ile sonuçlanmaktadır. Özellikle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklarda (Marfan sendromu, Apert sendromu, Akondroplazi gibi) artış görülmektedir (140,141,142).

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastaların eşleri ile kontrol grubu arasında lökositospermi oranları incelenmiş ve iki grup arasında total lökosit konsantrasyonu açısından benzer sonuçlar gözlenmiştir (143). Sperm fonksiyon testlerinden yararlanılarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde hiposmotik swelling test kullanılarak sperm membran integritesi ölçülmüş ve bu test skorunun tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadınların eşlerinde, kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptanmıştır (144). Diğer bir çalışmada tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadınların eşlerinde, nükleer kromatin dekondeksasyon testinde çekirdek kromatin dekondeksinde azalma olduğu ve elektron mikroskobu kullanarak incelenen sperm hücrelerinin yapılarında kromatin kondensasyonunda bozulma ve düzensiz vakuoller içeren nükleuslar gözlenmiştir (145).

2.4. TANI

Tekrarlayan gebelik kayıpları hem hasta hem de hekim için moral bozucu bir olaydır. Bu kadınları değerlendirme ve tedaviye başlama zamanı çiftlerin anksiyete düzeyi göz önüne alınarak yapılmalıdır. Tekrarlayan gebelik kaybının yaklaşık yarısının nedeni açıklanamamaktadır. Nedeni açıklanamayan tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalarda yapılan prospektif randomize çalışmaların meta-analizinde başarılı bir gebeliğe sahip olma oranı %60-70 olarak bildirilmiştir. Bu bağlamda çiftler başarılı bir canlı doğum elde edebileceklerine yönelik bilgilendirilmeli ve cesaretlendirilmelidir.

Anamnez

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların değerlendirilmesinde öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Her iki partner de sorgulanmalıdır. Hastanın daha önceki

gebelikleri, canlı doğum varlığı, düşüklerin meydana geldiği gestasyonel hafta ve ultrasonda fetal büyüklük veya fetal kardiyak aktivitenin olup olmadığı sorgulanarak detaylı bir obstetrik öykü kaydedilmelidir. Hastanın yaşı, infertilite ile birlikteliğin varlığı, kronik medikal hastalıklar, geçirilmiş uterin cerrahi, geçirilmiş enfeksiyon ve DES maruziyeti incelenmelidir.

Her iki partnerin genetik öyküsü ve geçirmiş düşüklerin kromozom tahlil sonuçları sorgulanmalıdır. Sigara ve alkol kullanımı, fazla kafein tüketimi, ilaç kullanımı, fiziksel ve psikolojik stres, radyasyon ve çevresel toksin maruziyeti araştırılmalıdır.

Fizik Muayene

Etiyolojiye yönelik sistemik hastalıkların genel taramasına yönelik fizik muayene yapılmalıdır. Boy, kilo ölçümü yapıp vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Galaktore için meme muayenesi, geçirilmiş servikal cerrahi ve uterus boyutlarının tespiti için pelvik muayene yapılmalıdır.

Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran çiftlerin etyolojik araştırılmasına yönelik birçok klinikte rutin olarak kullanılan testler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tekrarlayan Düşüklerin Etyolojik Araştırılmasında Kullanılan Tanısal Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

<i>Genetik</i>	Eşlerde karyotip analizi
<i>Uterusun değerlendirilmesi</i>	Histerosalpingografi, Sonohisterografi Transvaginal ultrasonografi Histeroskopi, laparaskopi, MRI
<i>Servikal kompetans</i>	6 – mm dilatör test Histerosalpingografi (funneling bulgusu) Transvaginal USG (gebelik)
<i>Endokrin</i>	Midluteal faz serum progesteron düzeyi veya endometrial biyopsi Folikuler faz orta-geç- döneminde LH Folikuler faz androgen TSH Açlık insülin, glukoz Prolaktin
<i>Trombofili</i>	Lupus antikoagulan Antikardiyolipin antikor Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin gen mutasyonu Protein S, Protein C ve Antitrombin III seviyeleri
<i>Çevresel/Beslenme</i>	Folik asit Vitamin B12 Homosistein

Tüm bu testlere rağmen olguların sadece yarısına tanı konulmaktadır.

2.5. TEDAVİ

Tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında tedavi etyolojik nedene yönelik yapılmaktadır.

Kromozomal Anormallikler

Kromozom anomalisi saptanan çiftler preimplantasyon genetik tanı ile canlı doğum şanslarının arttığı konusunda bilgilendirilmeli ve genetik danışmanlık için yönlendirilmelidirler.

Uterin Anormallikler

Uterin septum tedavisinde histeroskopik olarak septum rezeksiyonu yapılır ve yeterli kavite oluşturulmaya çalışılır. Dolayısıyla histeroskopik metroplasti tedavide ilk seçenektir. Yapılan bir çalışmada histeroskopik metroplasti uygulanan vakalarda gebelik kaybı oranlarının %88'den %14'lere düştüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada canlı doğum oranlarının %3'ten %80'lere çıktığı bildirilmiştir (146).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan vakaların %25'inde bikornuat uterus saptanmıştır. Bu olgularda Strassman metroplasti ile canlı doğum oranları %90 olarak kaydedilmiştir (147).

Uterusun edinilmiş defektleri olan intrauterin şineşiler, uterin leiomyomlar ve endometrial poliplerin de tekrarlayan düşüklerle neden olduğu gösterilmiştir. İntrauterin şineşilerde yapılacak tedavi histeroskopik makas ile adezyonların giderilmesidir. Bu işlem ardından çoğunlukla RİA takılması ve/veya östrojen/progesteron tedavisi önerilir (148).

Yapılan bazı çalışmalarda submükoz ve intramural myomların histeroskopik veya laparoskopik olarak çıkarılmasının gebelik kaybı riskini azalttığı kaydedilmiştir (149).

Endometrial Defekt

Endometriyumun implantasyona hazırlanmasında progesteron kadar östrojeninde önemli olduğuna dair görüşler mevcuttur. Folliküler fazda yeterli östrojen sekresyonunun normal endometrial gelişim için gerekli olduğu bildirilmiştir.

Progesteron düzeyi normal olduğu halde yetersiz östrojen salınımı ile endometriyumda anormal gelişim meydana gelmektedir (150). Luteal faz yetmezliği olan hastalarda endometriyumun progesterona duyarsızlaşması nedeniyle verdiği yanıtta azalma olduğunu düşünülmektedir (151). Bu bağlamda folliküler fazda endometriyumun progesterona duyarlılığını sağlayarak, endometriyumun progesterona verdiği yanıtı arttırmak gerekmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda gecikmiş endometriyum varlığı gonadotropin tedavisi ile östrojenik bir çevre oluşturarak düzeltilebilmektedir. Gonadotropin tedavisi sonrası alınan kontrol biyopsi sonuçları %85 oranında normal olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada gebelik kaybı oranları gonadotropin tedavisi alanlarda bu tedaviyi almayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (152).

Trombofili

Antifosfolipid Sendromu

Antifosfolipid sendrom tedavi algoritması üzerinde literatürde birçok çelişkili çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda düşük doz asetil salisilik asite ek olarak heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasının ideal olduğu gösterilmiştir (153). Buna karşın bazı yayınlarda aspirine heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin eklenmesinin gebelik sonuçları üzerine bir faydası olmadığını belirtmiştir (154). Tüm bu sonuçlara rağmen 2005 Cochrane sistematik derlemesinde antifosfolipid sendromu olan tekrarlayan gebelik kaybına sahip gebelere düşük doz aspirin ve günde iki defa 5000 IU heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir (155). Düşük molekül ağırlıklı heparin, daha uzun yarı ömürlü olması, etkin biyoyararlılığı, kullanım kolaylığı ve en önemlisi de yan etkilerinin (trombositopeni ve osteopeni gibi) azlığı nedeniyle tercih edilmektedir (156).

Tromboz öyküsü olan antifosfolipid sendromlu hastalara veya tromboz öyküsü olmayan tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan antifosfolipid sendromlu hastalara gebelik boyunca ve postpartum altıncı haftaya kadar antikoagulan ve heparin tedavisi önerilmektedir (153).

Konjenital Trombofili

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan trombofili saptanan 50 hastaya günlük 20-120 mg enoxaparin tedavisi başlanmıştır. Bu tedavi başlanan hastaların trombofili tanısı konulmadan önceki anamnezlerinde gebelik başarısı %20 iken; tedavi başladıktan sonra gebelik başarısı %75 olarak bildirilmiştir (157).

Diğer Hematolojik Durumlar

Esansiyel trombositemi hastaları bir hematoloji uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir. Tedavide genellikle yüksek doz aspirin kullanılmaktadır. Bu hastalarda ilk trimesterde bazen interferon tedavisi gerekebilir.

Polikistik Over Sendromu, LH Hipersekresyonu, Hiperandrojenemi

Tekrarlayan gebelik kaybı olan polikistik over sendromu tanısı alan hastaların yönetimi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalarda anovuluar infertilite de mevcutsa tedavide ilk seçenek klomifen sitrat'tır. Gonadotropinler foliküler fazda yüksek östrojen ile endometriumun implantasyona hazır hale gelmesinde rol oynamaktadır (152).

Metformin kullanımı konusunda net veriler bulunmamaktadır. Yapılan en geniş çalışmada tek başına metformin kullanımı ile klomifen/metformin kombinasyonu veya tek başına klomifen kullanımı karşılaştırılmıştır. Tek başına metformin kullanan grupta gebelik kaybı oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (158).

Servikal Yetmezlik

Servikal efasman ve dilatasyonu engellemek amacıyla serviksin etrafına sütür yerleştirilmesi işlemine serklaj denilmektedir. Serklaj en sık preterm doğumu engellemek amacıyla uygulanmaktadır. Tekrarlayan ikinci trimester düşüğü olan kötü obstetrik öyküye sahip ve mevcut gebeliğinde servikal yetmezlik saptanan hastalarda da kullanılmaktadır. Serklaj, endikasyonlarına göre hikaye, ultrason ve fizik muayene endikasyonu ile serklaj şeklinde sınıflandırılabilir. Önceki gebeliğinde ağrısız servikal dilatasyon ile ikinci trimester düşüğü olan hastalara gebeliğin 12-14'üncü haftasında serklaj sütürü uygulanmasına hikaye endikasyonlu serklaj denilmektedir. Mevcut

gebeliğinde transvajinal ultrasonografide servikal uzunluğun 25 mm'den daha az olması nedeniyle uygulanan serklaj ultrason endikasyonu ile serklaj olarak adlandırılmaktadır. Fizik muayene endikasyonu ile serklaj ise mevcut gebeliğin ikinci trimesterinde vajinal muayenede servikal yetmezlik bulgularının varlığı sebebiyle uygulanmaktadır (159). Profilaktik, elektif terimlerinin yerine hikaye endikasyonlu, terapotik teriminin yerine ultrason endikasyonlu, kurtarma, acil terimlerinin yerine ise fizik muayene endikasyonlu serklaj terimlerinin kullanılması önerilmektedir (159).

Transabdominal serklaj, tekrarlayan ikinci trimester düşüğü olan ve servikal hasar nedeniyle transvajinal serklaj başarısızlığı hikayesi olan vakalarda tercih edilmektedir. Bu yöntemde %85'e varan yüksek başarı oranları bildirilmiştir (160).

Yapılan bir çalışmada 198 servikal yetmezlik saptanan hastaya McDonalds servikal serklaj sütürü yerleştirilmiş ve sonuç olarak bu hastalarda %73,3 oranında başarılı gebelik olduğu kaydedilmiştir (161).

Açıklanamayan Tekrarlayan Düşüklerde Tedavi

Psikolojik Destek

Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastaların yönetiminde hekim her zaman destekleyici ve güven verici olmalıdır. Bu hastalar her an gebeliklerini kaybedeceklerine dair endişe içindedir. Bu amaçla sık olarak doktora başvurup ultrason takibi yaptırırlar. Bu hastalarda gebeliği kaybetme stresi ile baş etmek çok önemlidir. Bazı yazarlar stresin Th1/Th2 oranını değiştirerek gebeliği olumsuz etkilediğini düşünmektedir. Yapılan iki çalışmada da 'Tender loving care (TLC)' olarak adlandırılan duyarlı, samimi bakım ile sıradan bakım karşılaştırılmış ve gebelik sonuçlarında TLC grubunda %80 oranında başarı elde edilirken kontrol grubunda %30 oranında başarı elde edilmiştir (162,163).

Hormon Tedavisi

- Progestagen

Progesteron fetomaternal etkiyi düzenlemede ve paternal antijenlere karşı immun toleransı sağlamada düzenleyici rol oynamaktadır (164,165,166). Östrojen ve

progesteronun siklik salgılanması endometriumu implantasyona hazırlamaktadır. Progesteron üretimindeki eksiklik embriyonun implantasyonunu olumsuz etkilemektedir (167). Yapılan başka bir çalışmada serum progesteron düzeyi normal iken yetersiz endometrium gelişimi gösterilmiş ve bu durumdan anormal progesteron reseptörlerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Gecikmiş endometriunun erken dönem gebelik kayıplarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (168).

Progesteron tedavisinin tekrarlayan düşükler üzerine etkisini inceleyen 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada herhangi bir tedavi almayan grupla oral dydrogesteron (2x10 mg/gün) tedavisi alan grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tedavi alan grupta gebelik kaybı anlamlı olarak daha az saptanmıştır (169).

Otuzbeş çalışmayı içeren metaanalizde progesteron tedavisi alan hastalar ile plasebo veya destek tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış ve her iki grup arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (170). Bu bağlamda progesteron tedavisi alan IVF gebeliklerinde yüksek başarı oranlarına rağmen tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan olgularda faydalarına dair yeterli veri bulunmamaktadır.

İmmünolojik Tedavi

İmmunoterapi, eşin, partnerin veya uygun bir vericinin lenfositleri kullanılarak tekrarlayan düşük öyküsü olan vakalarda immünizasyonun sağlanması için uygulanan tedavidir. Bu tedavi, normal olmayan maternal immun cevabın implante olan embriyoya olumsuz etki yaparak gebelik kaybına neden olmasını engellemek amacı taşımaktadır.

Tekrarlayan immun düşüklerden korunmak amacıyla iki immunoterapi tanımlanmıştır. Bunlardan ilki paternal veya üçüncü kişi lenfositleri ile aktif immunizasyondur. Bu immunoterapinin paternal kaynaklı fetal antijenlere maternal yanıtın NK hücre aktivitesini baskılayarak düzenlediği düşünülmektedir. İmmün tanımayı artırmak için ya paternal lökosit enjeksiyonu ya da trofoblast membran infüzyonu kullanılır. İkincisi; intravenöz immunglobulin (IVIG) ile pasif immunizasyondur. IVIG NK hücre aktivitesini suprese ederek ve son zamanlarda gösterildiği üzere Th 2 cevabını arttırarak gebelik kayıpları üzerine olumlu etki göstermektedir. Aynı zamanda dolaşımdaki otoantikörlerin nötralizasyonu ve kompleman aracılı sitotoksitenin inhibisyonunda da rol oynamaktadır.

İmmünoterapiye ek olarak progesteron ve hCG eklentileri tekrarlayan düşükleri olan vakalarda başarılı gebelik sonuçlarını arttırmak için kullanılmaktadır.

Paternal lökosit immünizasyonu ile ilgili yapılan ilk randomize çalışmada; paternal lökosit immünizasyon ile kontrol otolog maternal lökosit immünizasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre ilk grupta başarılı gebelik oranı %77 iken ikinci grupta bu oranın %37 olduğu gösterilmiştir (171). Fakat yapılan birçok çalışmada tedavi başarısını gösteren benzer sonuçlar elde edilememiştir (172,173).

Trofoblast membran infuzyonu tedavisi çok az klinikte uygulanmış ve başarılı olduğu gösterilememiştir (174).

İntravenöz immünglobin tedavisinin, nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında kullanımına dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları IVIG tedavisinin başarılı olduğunu savunurken, bazıları da başarılı olmadığını bildirmiştir. Hasta seçimi, test sonuçları, tedavinin gebeliğin hangi döneminde yapıldığı (prekonsepsiyonel yada postkonsepsiyonel) tedavinin başarı şansını etkilemektedir. Ata ve ark.'nın 2011'de yayınladığı bir meta-analizde nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında IVIG tedavisinin faydalı olmadığı gösterilmiştir (175).

Aspirin Tedavisi

Yapılan bir çalışmada en az bir veya daha fazla ikinci trimester gebelik kaybı bulunan hastalarda düşük doz aspirin kullanımının canlı doğum oranlarını arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen, halen nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olgularında aspirin tedavisinin faydası net değildir (176).

Beslenme / Çevresel Faktörler

Sigara, alkol ve kahve ile tekrarlayan gebelik kaybının olası ilişkisi nedeniyle bu alışkanlıkların kullanımından kaçınma kadınlara önerilmelidir.

Hiperhomosisteinemi

Trombozis öyküsü olmayan yüksek homosistein seviyesi bulunan hastalarda folik asit ve vitamin B₁₂ seviyeleri saptanmalı ve bu hastalara gebelikten önce vitamin

B₆ (6 mg/gün), vitamin B₁₂ (0,025 mg/gün) ve folik asit (0,4-1,0 mg/gün) suplementasyonu yapılmalıdır. Serum homosistein seviyesi normale indiğinde konsepsiyon düşünölmelidir (177).

2.6. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Fetal Kalp Atımlarının Saptanması

Spontan düşük riski fetal kalp atımının saptanması ile %50'den %3'e düşmektedir (178). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda fetal kalp aktivitesi göröldükten sonra gerçekleşen gebelik kaybı oranları %25'lere varmaktadır. Bu gruptaki hastalarda altıncı gestasyonel haftada fetal kardiyak aktivite saptansa bile gebeliklerinin canlı doğumla sonuçlanma oranları %78'dir.

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda tüm gebeliklerin %21,9' u henüz fetal kardiyak aktivite saptanmadan önce ilk trimesterin erken dönemlerinde düşükle sonuçlanırken; gebeliklerin %10,2'si fetal kalp atımı saptandıktan sonra düşmektedir (179).

Fetal kalp aktivitesi düşük riski bulunan gebelikleri saptamada önemlidir (180). Fetal kalp atımının varlığı kadar atım sayısının da gebeliğin prognozunu belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir (181). Kalp atım hızı gebeliğin altıncı haftasından önce 80-100 atım/dakika iken, dokuzuncu haftada bu hız 160-190 atım/dakika'ya ulaşır (182). Tekrarlayan gebelik kaybı olan vakalarda kontrol grubuna göre kalp atım hızı gebelik haftasına göre 10-15 atım/dakika daha düşük saptanmıştır (183).

Daha Önceki Düşük Sayısı

Tekrarlayan gebelik kaybı ile ilgili yapılan hemen hemen tüm prospektif çalışmalar; daha önce yaşanan düşük sayısının artmasının sonraki gebeliklerdeki canlı doğum şansını azalttığını göstermektedir (184). Li ve ark.'nın yayınladıkları bir çalışmada; daha önce iki düşüğü olan bir kadının canlı doğum oranı %64 iken, 6 veya daha fazla düşüğü olanlarda ise bu oran %42,2'ye kadar düşmektedir (179).

Yaş

Artan anne yaşı tekrarlayan gebelik kaybı riskini arttırmaktadır. Ancak sadece 40 yaş üzerinde maternal yaşı önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 30-34 yaş arası ve 35-39 yaş arası kadınlardaki düşük oranının benzer olduğu (%38-40), fakat 40-45 yaş arası kadınlarda bu oranın %40-44'e kadar arttığı bildirilmiştir (185). Aynı zamanda Li ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 30 yaşın altı, 31-35, 36-40 yaş hasta gruplarında canlı doğum oranlarının %60 olduğu, buna rağmen 41 yaş üzerindeki hasta grubunda bu oranın %36,6'ya kadar düştüğü gösterilmiştir (179).

Alta Yatan Etyoloji ve Tedavi

Düşüklere yönelik etyolojik etken ve bu etkenlerin tedavisi gebelik prognozunu etkilemektedir. Genel olarak alta yatan etyolojik etken genetik bozukluk ise prognoz olumsuzdur. Yapılan bir çalışmada trombofili saptanan hastalarda tedavi alan ile tedavi almayan grup karşılaştırılmış ve canlı doğum oranları sırasıyla %77,5 ile %28,6 bulunmuştur. Buna göre tedavi alan grupta canlı doğum oranı anlamlı olarak artmıştır (179).

Karyotip Analizi

Tekrarlayan düşük nedeniyle incelenen kadınlarda bir sonraki gebelikte düşük oranı daha önce normal fetal karyotipi saptananlarda, anormal fetal karyotipi olanlara göre daha fazladır (186,187).

Yaşayan Çocuğunun Olması

Bazı çalışmalarda yaşayan çocuk varlığının başarılı bir gebelik ile ilişkili olduğu düşünülmekte iken (188); aksine önceki canlı doğum öyküsünün gebelik prognozunu etkilemediği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (184).

İnfertilite Öyküsü

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı ve infertilite öyküsü olan kadınların başarılı gebelik oranları %50,6 iken, infertilite öyküsü olmayan kadınlarda bu

oran %61,3'tür (179). Başka bir çalışmada infertilite öyküsünün abortus ve ölü doğum riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir (189).

Vücut Kitle İndeksi(VKİ)

Onaltı çalışmadan oluşan bir meta-analizde artmış VKİ ile gebelik kaybı oranlarının artışı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (124). Buna karşın yapılan başka bir çalışmada VKİ'nin gebelik kaybı üzerine olan etkisi gösterilememiştir (166). Obezitenin leptin konsantrasyonunda artışa neden olarak oosit ve embriyo üzerine olumsuz etki gösterebileceğine dair yayınlara karşı (122,123); azalmış gebelik oranlarının embriyo kalitesi ile ilişkili olmayıp, bozulmuş endometrial fonksiyon ile ilişkili olduğunu destekleyen yayınlarda mevcuttur (190).

Menstrual Siklus Uzunluğu

İlk yapılan çalışmalar düzenli bir menstrual siklusun başarılı bir gebelik sonucu ile ilişki olduğunu göstermektedir. Menstrual siklusu düzenli olan kadınlarda canlı doğum oranı %87 iken, oligomenoresi olan kadınlarda canlı doğum oranı %64'e düşmektedir (191).

2.7. OBSTETRİK VE NEONATAL SONUÇLAR

Tekrarlayan gebelik kaybı ile servikal yetmezlik, diabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, plasenta previa, plasenta dekolmanı, malprezentasyonlar ve erken membran rüptürü arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna göre bu hastalarda sezeryan oranlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (192). Reginald ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda intrauterin gelişme geriliği oranı %33, erken doğum oranı %28, perinatal mortalite oranı %1,6 olarak kaydedilmiştir (193). Fakat Hughes ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve intrauterin gelişme geriliği olan infant %3,4,erken doğum %12,5 ve perinatal mortalite % 0 oranında saptanmış olup; bu oranlar kontrol grubu ile benzerdir (194). Bazı kaynaklarda intrauterin gelişme geriliği gelişmesi açısından riskin 1,25 oranında arttığı belirtilmiş olup, bu oran normal popülasyondan yüksek bulunmuştur (195). Aynı kaynakta erken doğum açısından riskin 2,84 oranında arttığı belirtilmektedir ve perinatal mortalite oranlarında artış olduğu bildirilmektedir (195). Jivraj ve ark.'nın yaptığı çalışmada erken doğum %13,3, IUGR %13, sezeryan %36, perinatal mortalite %2,5 olarak gösterilmiş olup kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada hipertansif hastalık ve diyabetes mellitus oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur (196).

3. MATERYAL-METOD

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran, iki veya daha fazla spontan abortus öyküsü olan 273 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hastaların detaylı obstetrik hikayesi (daha önceki düşüklerin gerçekleştiği gestasyonel yaş, düşüklerin detaylı öyküsü, canlı doğumların hikayesi, varsa gebeliklere ait karyotip analizi); bunun yanısıra jinekolojik, medikal, cerrahi ve sosyal hikayeleri alınmıştır. Takiben hastalar, genel fiziksel ve pelvik muayeneye alınmışlardır. Her iki partnerin karyotip analizi yapılmış olup; tüm kadınlar, anatomik anormallikler açısından ultrason ve histerosalpingografi; hematolojik nedenler açısından tam kan, antitrombin III, protein C, protein S, aktif protein C resistansı, Factor V Leiden mutasyonu, Protrombin G 20210 A mutasyonu, kan homosistein, folik asit, vit B₁₂ seviyesi; endokrin nedenler açısından açlık kan şekeri, adet 3. günü FSH, LH, TSH, Prolaktin, serbest testosteron, DHEAS seviyesi; otoimmünite açısından lupus antikoagulan, antikardiolipin antikor IgG ve IgM, ANA, antitiroid antikorlar mevcudiyetini içeren detaylı bir incelemeye tabi tutulmuşlardır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS for windows" istatistiksel yazılım programı kullanıldı (sürüm 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Sürekli değişkenlere ilişkin veriler Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösteriyorsa ortalama (ort) ± standart sapma (sd), normal olmayan dağılım gösteriyorsa median (IQR) ve kategorik değişkenlere ilişkin veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Gruplarda nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t testi, nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sosyodemografik ve Biyometrik Özellikler

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle incelenen 273 hastanın sosyodemografik ve biyometrik özellikleri Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların Sosyodemografik ve Biyometrik Özellikleri

Özellikler	Ortalama±Standart sapma	Minimum-Maksimum
KADIN		
Yaş (yıl)	29,4±5,46	20-40
Boy (cm)	161±5,63	135-183
Kilo (kg)	65±9,8	45-106
VKİ	24,9 ±3,9	16,9-38,9
Gravida	3,2±1,5	2-16
Parite	0,6±0,9	0-9
Yaşayan	0,5±0,75	0-4
Abortus	2,5±1,1	2-16
Eğitim (yıl)	7,8±3,7	0-15
ERKEK		
Yaş (yıl)	32,9± 6,1	21-65
Eğitim (yıl)	9,5 ± 3,6	0-15

Veriler ortalama±std olarak verildi

VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 29,4 yıl (20-40 yaş arası) dir. 79 hasta (%28,9) 20-24 yaş arası, 74 hasta (%27,1) 25-29 yaş arası, 73 hasta (%26,7) 30-34 yaş arası, 47 hasta (%17,2) 35-40 yaş arasıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Düşük Sayılarının Dağılımı

Yaş (yıl)	Hasta sayısı (n)	%
20-24	79	28,9
25-29	74	27,1
30-34	73	26,7
35-40	47	17,2

170 hastanın (%62) yaşayan çocuğu yokken, 72 hastanın (%26,3) bir, 26 hastanın (%9,5) iki, 4 hastanın (%1,5) üç ve 1 hastanın (%0,4) da dört yaşayan çocuğu bulunmaktaydı.

Daha önceki abortus ortalaması $2,5 \pm 1,1$ (2-16 arası) olarak bulunmuş olup, hastaların 240 tanesi (%87,9) sadece ilk trimesterde (≤ 12 gebelik haftası) gebelik kaybı tariflerken; 33 hastanın (%12,1) ikinci trimesterde (12-20 gebelik haftası) de gebelik kaybı bulunmaktaydı.

Çalışmaya dâhil olan 145 hasta (%53,1) normal vücut kitle indeksine sahip iken, 99 hasta (%36,3) fazla kilolu ve 29 hastada (%10,6) obeziteye rastlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin Dağılımı

Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	Hasta sayısı (n)	%
Normal (18,5-24,9)	145	53,1
Kilo fazlalığı(25-29,9)	99	36,3
Obezite(30-39,9)	29	10,6
Toplam	273	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların etyolojik nedenlerinin dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Etyolojik Nedenlerinin Dağılımı

Etyolojik Faktörler	Hasta sayısı (n)	%
Genetik Nedenler	3	1,1
Anatomik Nedenler	11	4,0
Kalıtsal Trombofililer	38	13,9
Edinsel Trombofililer	5	1,8
Endokrin Nedenler	12	4,4
İmmunolojik Nedenler	37	13,5
Nedeni Açıklanamayanlar	178	65,0
Birden fazla nedeni olanlar	11	4,0

Üç(3) hastada (%1,1) genetik bir neden (2 hastada inversiyon,1 hastada translokasyon); 11 hastada (%4.0) anatomik bir neden (7 hastada uterin septum, 3 hastada bicornu uteri, 1 hastada submukoz myom); 12 hastada (%4.4) endokrin bir neden (9 hastada hipotiroidi, 2 hastada bozulmuş glukoz intoleransı, 1 hastada PCOS); 5 hastada (%1,8) edinsel trombofilik bir neden ; 37 hastada (%13,5) immunolojik bir neden (2 hastada ANA pozitifliği; 33 hastada anti-tiroid antikor (ATA) pozitifliği; 2 hastada ise hem ANA hem ATA pozitifliği) bulunmuştur. 38 hastada (%13,9) kalıtsal trombofilik bir neden (12 hastada Factor V Leiden mutasyonu, 14 hastada protein S eksikliği, 3 hastada protein C eksikliği, 1 hastada antitrombin III eksikliği, 5 hastada APC-rezistansı, 3 hastada Protrombin 20210 A mutasyonu) mevcuttu. Bu çalışmada 5 hastada Faktor V Leiden mutasyonu olmaksızın APC-rezistansı mevcuttu. 7 hastada Faktor V Leiden mutasyonu APC- rezistansı birlikteliği mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda Saptanan Kalıtsal Trombofilik Faktörlerin Dağılımı

Kalıtsal Trombofililer	Hasta sayısı (n)	%
Faktor V Leiden Mutasyonu	12	4,4
Protrombin Gen Mutasyonu	3	1,1
Protein –C Eksikliği	3	1,1
Protein –S Eksikliği	14	5,1
Anti-trombin III Eksikliği	1	0,4
APC-rezistansı	13	4,8

11 hastada (%4) birden fazla neden birarada görülmüştür. 5 hastada immunolojik (anti-tiroid antikor pozitifliği) ve endokrinolojik (hipotroidi) bir neden; 2 hastada immunolojik ve kalıtsal trombofilik bir neden; 1 hastada immunolojik ve edinsel trombofilik bir neden; 1 hastada genetik ve kalıtsal trombofilik bir neden; 1 hastada immunolojik, kalıtsal trombofilik ve anatomik bir neden; 1 hastada endokrinolojik, kalıtsal trombofilik ve anatomik bir neden birliktelik göstermektedir. 178 hastada (%65) ise etyolojide herhangi bir neden saptanmamıştır.

273 hastanın birinci trimester ve ikinci trimester düşük nedenlerinin karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur. Birinci trimester ve ikinci trimester düşük nedenlerinin karşılaştırılmasında etyolojik nedenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8. Hastaların 1.Trimester ve 2.Trimester Düşük Nedenlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	1.trimester (6-14 hafta arası) (n=240)		2.trimester (14-20 hafta arası) (n=33)		P
	n	%	n	%	
Anatomik Nedenler	9	3,8	2	6,1	0,62
Genetik Nedenler	3	1,2	0	0,0	1,00
Kalıtsal Trombofililer	33	13,8	5	15,2	0,79
Edinsel Trombofililer	3	1,2	2	6,1	0,11
Endokrin Nedenler	12	5,0	0	0,0	0,37
İmmunolojik Nedenler	35	14,6	2	6,1	0,14
Nedeni Açıklanamayanlar	156	65,0	22	66,7	0,85
Birden fazla nedeni olanlar	11	4,2	0	0,0	0,26

Çalışmaya dahil edilen en az bir neden saptanan ve nedeni açıklanamayan hastaların sosyodemografik ve biyometrik özelliklerinin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen en az bir nedeni olan ve nedeni açıklanamayan hastaların sosyodemografik ve biyometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Nedeni Açıklanamayanlar	En az bir nedeni olanlar	p
Yaş (yıl)	29,5±5,6	29,1±5,07	0,5
Boy (cm)	161±5,9	162±5,05	0,4
Kilo (kg)	65,1±1,0	64,8±8,6	0,7
VKİ(kg/m ²)	25,0±4,1	24,7±3,5	0,4
Gravida	3,1±1,2	3,3±1,9	0,2
Parite	0,6±0,8	0,6±1,2	0,9
Yaşayan	0,5±0,7	0,4±0,8	0,7
Abortus	2,5±0,9	2,7±1,5	0,2
Eş yaş (yıl)	33,1±6,1	32,2±5,8	0,2

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen iki düşüğü olan ve ikiden fazla düşük hikayesi olan hastaların etyolojik nedenleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen 2 ve 2'den fazla düşüğü olan hastaların etyolojik nedenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	2 düşüğü olanlar (n=167)		2'den fazla düşüğü olanlar (n=106)		P
	n	%	n	%	
Anatomik Nedenler	5	3,0	6	5,7	0,34
Genetik Nedenler	3	1,8	0	0,0	0,28
Kalıtsal Trombofililer	19	11,4	19	17,9	0,12
Edinsel Trombofililer	5	3,0	0	0,0	0,16
Endokrin Nedenler	5	3,0	7	6,6	0,22
İmmunolojik Nedenler	22	13,2	15	15,1	0,65
Nedeni Açıklanamayanlar	116	69,5	62	58,5	0,06
Birden fazla nedeni olanlar	8	4,2	3	2,8	0,74

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları iki veya daha fazla ardışık düşüğün görülmesi olarak tanımlanır ve kadınların %0,5-3'de meydana gelmektedir (2,3). Etyolojisi birçok nedene bağlı olmakla birlikte bizim çalışmamızda hastaların %65'inde herhangi bir nedene rastlanılmamıştır. Bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak yapılan çalışmalarda da vakaların ancak %50'sinde saptanabilir bir neden bulunabilmektedir (3,5).

Yapılan bu çalışmada çiftlerin %65'inde etyolojide herhangi bir neden bulunamamışken, %35 hastada tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinde rol alabilecek en az bir faktöre rastlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri, çalışmanın yürütüldüğü merkezlere ve kullanılan testlere göre değişmekle birlikte tekrarlayan düşük nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %40-50'sinde etyolojide herhangi bir faktör saptanmamıştır (28).

Hastaların %1,1'inde genetik-kromozomal; %4'ünde anatomik; %4,4'ünde endokrinolojik ; %13,9'unda kalıtsal trombofilik; %13,5'inde immunolojik bir neden mevcut iken; literatürde altta yatan etyolojik faktörlerin dağılımı hastaların %3-8'inde genetik-kromozomal; %15-25'inde anatomik; %10-20'sinde endokrinolojik; %7-42'sinde trombofilik; %5-20'sinde immunolojik bir faktör olacak şekilde çalışmadan çalışmaya oldukça değişiklik göstermektedir (197,198).

Bu çalışmada 3 hastada (%1,1) genetik bir neden bulunmuştur. Jaslow ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olgularında % 2,5 ile %10,2 arasında parental karyotip anomalisi olduğu bildirilmiştir (199). Yapılan bir başka çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda %3-6 arasında kromozomal anomali olduğu saptanmış ve bu durumun normal populasyona göre on kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (200). Aynı çalışmada en sık karşılaşılan anormalliklerin dengeli translokasyon ve inversiyon anomalileri olduğu yayınlanmıştır (200). Bazı klinisyenler kromozomal anomali saptanan tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda preimplantasyon genetik tanı ile IVF seçeneği sunmaktadır. Eşlik eden infertil hastalarda bu tedavi seçeneği faydalı olabilmektedir (200).

Yapılan bu çalışmada 11(%4) hastada anatomik nedene rastlanmış ve bu anatomik nedenler arasında en sık uterin septum olduğu izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle incelenen hastalarda yaklaşık %15 oranında uterin anatomik bozukluklara rastlanmıştır (37). Tedavisi yapılmamış uterin anomalilerin gebelik sonuçları üzerine etkisinin değerlendirildiğini retrospektif bir çalışmada bu kadınların yüksek preterm doğum ve abort yapma olasılığı olduğu ve term doğum olasılığının sadece %50 kadar olduğu sonucu bildirilmektedir (201). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede 89,861 rastgele seçilmiş kadında %5,5 oranında konjenital uterin malformasyon olduğu ve bunların %15,4 ünde 3'den fazla düşük öyküsü olduğu bildirilmiştir (200). 3805 kadında yapılan bir meta-analizde uterin septumu olan hastalar normal yapıda olan kadınlar ile karşılaştırılmış ve uterin septumu olan hastaların ilk trimester düşük oranının önemli oranda artmış olduğu gösterilmiştir (200).

Bu çalışmada 12 hastada (%4,4) endokrin bir neden saptanmış olup bu hastaların %75'inde (9 hastada) hipotroidi mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğunda tekrarlayan gebelik kaybı ile hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (202).

Bu çalışmada 5 hastada (%1,8) edinsel trombofilik bir neden bulunmuştur. Antifosfolipid antikolar edinsel antikolardır. Bazı ilaçlardan (klorpromazin, kinin, fenitoin) veya enfeksiyonlardan (hepatit A, B, C, sitomegalovirüs, sifiliz, infektif endokardit) sonra oluşabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların %10-15'inde antifosfolipid sendromu saptandığı bildirilmiştir (77). Beş yıllık bir prospektik kohort çalışmasında antifosfolipid sendromunun ortalama teşhis yaşı 34 olarak bulunmuştur (203). Aynı çalışmada antifosfolipid sendromlu hastaların %15'inde spontan abortus ve %1'inde tekrarlayan düşük olduğu gösterilmiştir (203)

Bu çalışmada %14 oranı ile trombofilik ve %13,5 oranı ile immunolojik nedenler en sık saptanan nedenlerdir. Ford ve ark.'nın (204) yaptığı bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınların yaklaşık %20'sinde otoimmün bir neden görülmekte ve bu kadınların %50'sinde antifosfolipid antikor ile ilişkisiz trombofilik eğilimler suçlanmaktadır.

Bu çalışmanın sonucunda 38 hastada (%13,9) kalıtsal trombofilik bir neden mevcuttu. 12 hastada Factor V Leiden mutasyonu, 3 hastada Protrombin G 20210 A mutasyonu saptanmıştır. Literatürde kalıtsal trombofilik ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcut olup bazı yazarlar kuvvetli pozitif ilişkiden bahsederken (205-210); bazı yazarlar herhangi bir ilişki göstermemiştir (211-214). Önderoğlu ve ark.'nın (215) tekrarlayan gebelik kaybı ve kalıtsal trombofilik arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada; Faktör V Leiden, Protrombin gen mutasyonları, Protein S, Protein C, anti-trombin III eksikliğini tekrarlayan gebelik kaybı olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda trombofilik insidansını, tekrarlayan gebelik kaybı olgularında yüksek tespit ederek, tekrarlayan gebelik kaybı olgularında genetik trombofililerin major etyolojik faktör olarak araştırılması gerektiği bildirilmiştir (215).

Bu çalışmada kalıtsal trombofililer arasında en sık 14 (% 5,1) hastada protein S eksikliği, 3 (%1,1) hastada Protein C eksikliği saptanmıştır. Tal ve ark.'nın (216) yaptıkları çalışmada genel sonuç tekrarlayan gebelik kaybında Faktör V Leiden mutasyonunun sık görüldüğü ancak Protrombin gen mutasyonunun sık görülmediği şeklindedir. Uzun süreli yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcılarının bir sonraki gebeliklerinin taşıyıcı olmayanlara göre düşükle sonuçlanma olasılığı daha fazla saptanmıştır (4). Benzer sonuçlar Protrombin gen mutasyonunda da bulunmuştur. Brenner ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde Protein S eksikliği olan olgularda kontrol grubuna oranla 15 kat artmış tekrarlayan gebelik kaybı riski olduğu saptanmıştır. Ancak protein C eksikliği ile abortus arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (217).

Bu çalışmada 5 hastada Faktor V Leiden mutasyonu olmaksızın APC-rezistansı mevcuttu. 7 hastada Faktor V Leiden mutasyonu APC- rezistansı birlikteliği mevcuttu. İngilterede yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 280 kadından 51 tanesinin akkiz APC-rezistansı olduğu bulunmuştur (218). 2480 rastgele seçilmiş gebe kadını içeren geniş prospektif bir çalışmada akkiz APC-rezistansı bulunan kadınların 2. trimester gebelik kaybı arasında artmış risk taşıdıkları saptanmıştır (218).

Bazı araştırmalar protein C yolakları üzerine odaklanmıştır. Protein C trombin-trombomodülün kompleksi tarafından aktive edilir ve Protein S kofaktörünün varlığında pıhtılaşma faktörlerinden Faktör Va ve Faktör VIIa'yı inaktive ederek etki

göstermektedir. Transgenik fare modeli Protein C sisteminin trofoblast invazyonunun ötesinde gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir komponent olduğu gösterilmiştir ve bu antitrombotik özelliğinin bir sonucu olarak değil, trofoblast viabilite ve büyümesinin geliştirilmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir (218).

Bu çalışmada 33 hastada anti-tiroid antikorları (ATA) (+)'liği; 2 hastada ANA(+)’liği ve 2 hastada hem ANA hem de ATA(+)’liği olmak üzere toplamda 37 hastada (%13,5) immunolojik bir neden saptanmıştır. Son yıllarda, ATA ile tekrarlayan gebelik kayıplarını ilişkilendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda anti-tiroid antikorlar, risk altındaki gebeler için bağımsız bir gösterge olarak öne sürülmüştür (219,220). Ancak günümüzde mekanizma halen tam olarak anlaşılammıştır. Tiroid oto-antikorların varlığının, immun sistemin yaygın olarak aktivasyonuna yol açtığı ve sonuçta fetoplasental yatağa karşı artmış otoimmun bir reaktivite oluştuğu ileri sürülmüştür (220). Glinoe ve ark. da ATA (+) ötiroid kadınlarda, negatif olanlara göre abortus oranının 4 kat arttığını göstermişlerdir (221). Ancak Pratt ve ark.’nın tekrarlayan gebelik kaybı olan 45 olguda ATA ve başka birçok otoantikoru kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. ATA için bir fark bulamamışlardır (222).Bu çalışmada %13,2 oranında ATA pozitifliği saptanmıştır. Literatürde ATA prevalansı normal gebelerde %15-20, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda % 20-25 civarı rapor edilmiştir (219). Negro ve ark.’nın 984 ötiroid gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ATA(+) grupta düşük oranını %13,8, ATA(-) grupta ise %2,4 bulmuşlardır (223).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ötiroid olup tiroid antikorları olanlarda ve tiroid antikoru negatif olup artmış TSH olan kadınların infertilite ve gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (200).

Bu çalışmada 11 hastada (%4) birden fazla neden birarada görülmüştür. 5 hastada immunolojik ve endokrinolojik bir neden; 2 hastada immunolojik ve kalıtsal trombofilik bir neden; 1 hastada immunolojik ve edinsel trombofilik bir neden; 1 hastada genetik ve kalıtsal trombofilik bir neden; 1 hastada immunolojik, kalıtsal trombofilik ve anatomik bir neden; 1 hastada endokrinolojik, kalıtsal trombofilik ve anatomik bir neden birliktelik göstermektedir. Bu onbir hastanın dokuzunda immunolojik bir nedene herhangi başka bir neden eşlik etmiştir. Bu durum etyopatogeneizde multifaktöryel modelin etkili olabileceğini göstermektedir (22,23).

Son zamanlarda yapılan bir derlemede trombofili veya otoimmunité ile ilgili biyomarkırların artmış tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu ve prognozu negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte antikoagulan ve immun modulatör tedavilerin gebelik sonuçları üzerine ne ölçüde etkili olduğu tartışmalıdır (200). Aynı derlemede HCG üretim kapasitesi farklılıkları ve sperm DNA hasar belirteçlerinin genetik olarak tanımlanmasının önemi vurgulanmıştır (200).

Bu çalışmada hastaların birinci trimester ve ikinci trimester düşük nedenlerini karşılaştırdığımızda yapılan istatistiksel analizlere göre birinci ve ikinci trimester düşük öyküsü olan hastaların etyolojik faktörleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda 2. trimester kayıplarının bir kısmından uterin anomalilerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (1,224). Yapısal maternal anomaliler (konjenital uterin anomaliler, servikal yetmezlik gibi) özellikle ikinci trimester gebelik kaybına neden olmakta iken; endokrin faktörler, enfeksiyonlar ve immun disfonksiyonlar etiolojide tartışmalıdır (218). Başka bir çalışmada ikinci trimester gebelik kaybı olan hastaların yaklaşık %95'inde plasental inflamasyon, plasental trombotik değişiklikler ve infaktlar gibi belirgin plasental patolojilerin saptandığı bildirilmiştir (7). Aynı çalışmada konjenital müllerian anomaliler, leiomyomalar, uterin polipler ve servikal yetmezliğin ikinci trimester gebelik kayıplarında göze çarptığı bildirilmektedir (7). Bu çalışmada birinci ve ikinci trimester düşük yapan hastalarda uterin anomalilerin sıklığı fark göstermemektedir.

Bu çalışmada 2 ve 2'den fazla düşüğu olan hastaların etyolojik nedenlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Jaslow ve ark.'nın 1020 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada iki veya üzerinde tekrarlayan gebelik kaybı yaşamış çiftler arasında etyolojik faktörler arasında herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir (199).

Yakın zamanda yapılan araştırmalar tekrarlayan düşüklerin altta yatan değişken mekanizmalarını netleştirmekle birlikte efektif girişimleri geliştirmek konusunda yeni fırsatlar sunacaktır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalardaki etyopatogenezin saptanması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tekrarlayan gebelik kaybı oranının düşürülebilmesine olanak sağlayacaktır (200).

6. SONUÇ

Tekrarlayan gebelik kaybı etiolojisinde araştırılan nedenler ve araştırma yöntemleri büyük farklılıklar içermektedir. Bu çalışmanın sonucunda; 3 hastada (%1,1) genetik bir neden; 11 hastada (%4,0) anatomik bir neden; 12 hastada (%4,4) endokrinolojik bir neden; 5 hastada (%1,8) edinsel trombofilik bir neden; 38 hastada (%13,9) kalıtsal trombofilik bir neden; 37 hastada (%13,5) immunolojik bir neden bulunmuştur.

178 hastada (%65) ise etiolojide herhangi bir neden saptanmamış iken; 11 hastada (%4) birden fazla neden birarada görülmüştür. Birden fazla neden tespit edilenler arasında en sık immunolojik bir nedene herhangi başka bir neden eşlik etmiştir.

Bu çalışmada birinci ve ikinci trimester düşük öyküsü olan hastaların etiolojik faktörleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Benzer olarak 2 ve 2'den fazla düşüğü olan hastaların etiolojik nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları sıklıkla hastaları strese sokan ve doktorları hayal kırıklığına uğratan klinik bir durumdur. Etiyolojisi çok farklı olmakla birlikte vakaların sadece %50'sinde saptanabilir bir neden bulunabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybının altında yatan nedenleri ortaya çıkarmaya yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalardaki etyopatogenezin saptanması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tekrarlayan gebelik kaybı oranının düşürülebilmesine olanak sağlayacaktır.

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLAN HASTALARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ

ÖZET

Tekrarlayan gebelik kayıpları üç veya daha fazla ardışık düşüğün görülmesi olarak tanımlanır ve kadınların %0,5-3'de meydana gelir. Etiyolojisinde çok farklı nedenler rol almakla birlikte, vakaların sadece %50'sinde saptanabilir bir neden bulunabilmektedir.

Bu çalışmada, tekrarlayan iki veya daha fazla spontan abortus şikayetiyle İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 2011 ile Haziran 2013 yılları arasında başvuran 273 hasta incelenmiştir.

Çalışmaya alınan çiftlerden kadın partnerler, anatomik anormallik nedenleri bakımından ultrason ve histerosalpingografi cihazları ile; kanda, antitrombin III, protein C, protein S, aktif protein C rezistansı, Factor V Leiden mutasyonu, Protrombin G 20210 A mutasyonu ile kalıtsal trombofilik nedenler bakımından, kan homosistein, folik asit, vitamin B₁₂ seviyeleri ile hematolojik nedenler bakımından, açlık kan şekeri, adet 3. Günü FSH, LH, TSH, Prolaktin, serbest testosteron, dihidroepiandrosteron sülfat seviyeleri ile endokrinolojik nedenler bakımından; lupus antikoagulan, antikardiyolipin antikor IgG ve IgM, anti tiroid antikor, anti nükleer antikor mevcudiyetleri ile immunolojik nedenler bakımından değerlendirildi. Her iki partnerin alınan detaylı anamnez ve fizik muayeneyi takiben karyotip analizi yapıldı.

Hastaların %1,1'inde genetik-kromozomal; %4'ünde anatomik; %4,4'ünde endokrinolojik ; %13,9'unda kalıtsal trombofilik; %1,8'inde edinsel trombofilik; %13,5'inde immunolojik bir neden bulundu. %13,9 oranı ile trombofilik ve %13,5 oranı ile immunolojik nedenler en sık saptanan nedenlerdi.

Çiftlerin %65'inde etiyolojide herhangi bir neden bulunamamış iken; %35 hastada tekrarlayan gebelik kaybı etiyolojisinde rol alabilecek en az bir faktöre rastlanmıştır. 11 hastada (%4) birden fazla neden birarada görülmüştür. Bu onbir hastanın dokuzunda immunolojik bir nedene herhangi başka bir neden eşlik etmektedir.

Bu çalışmada iki ve ikiden fazla düşük öyküsü olan yada birinci ve ikinci trimester düşük öyküsü olan hastaların etiyolojik faktörleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda klinisyenler tarafından kapsamlı, sistematik ve pratik yaklaşımlar ile etiyolojik faktörlerin iyi bir şekilde analiz edilmesi tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastaların gebeliklerinin olumlu bir şekilde sonuçlanma şansını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Düşük, Etiyolojik faktörler, Tekrarlayan gebelik kaybı

ANALYSIS OF ETIOLOGIC FACTORS IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

SUMMARY

Recurrent pregnancy loss is defined as the occurrence of three or more consecutive abortus and it occurs in 0.5-3% of women. Although there are various reasons in the etiology, a determinable reason can be detected only in 50% of the cases.

In this study, 273 patients who were admitted to Inonu University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology with the complaint of two or more recurrent spontaneous abortus between January 2011 and June 2013 were studied.

Females of the couples in the study were evaluated with ultrasound and hysterosalpingography devices in terms of anatomical abnormalities and in terms of inherited thrombophilia reasons by antithrombin III, protein C, protein S, activated protein C resistance, Factor V Leiden mutation, Prothrombin G 20210 A mutation in blood and in terms of hematological reasons by blood homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂ levels and, in terms of endocrinological reasons by fasting blood glucose, levels of FSH, LH, TSH, Prolactin, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate on the 3rd day of menstruation and in terms of immunological reasons by presence of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies IgG and IgM, anti-thyroid antibodies, anti-nuclear antibodies. Karyotype analysis was performed after taking a detailed history and physical examination of both couple.

The reasons were detected as genetic-chromosomal in 1,1% and, anatomic in 4%, endocrinological 4,4%, heritable thrombophilia in 13,9%; acquired thrombophilia in 1,8% and immunological in 13,5% of patients. The most common reasons detected were thrombophilia by 13,9% and immunological causes by 13,5%.

Although we could not find any reasons in the etiology of 65% of couples, in 35% of patients we found at least one factor that can take a role in the etiology of recurrent pregnancy loss. In 11 patients (4%) reasons more than one were seen. Nine of these eleven patients any other reason accompany an immununological reason.

In this study, a significant difference could not be detected between etiologic factors of patients having two and more than two abortus history and patients having abortus in the first and second trimester history.

Optimised analysis of etiologic factors with comprehensive, systematic and practical approach of patients having recurrent pregnancy loss history by clinicians could increase the chance of having a positive outcome of patients having recurrent pregnancy loss history.

Key Words: Abortus, Etiologic factors, Recurrent pregnancy loss

KAYNAKLAR

1. American Collage of Obstetricans and Gynecolists Practice Bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:179-190
2. Daya S. Evaluation and management of recurrent spontaneous abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;8:188-192
3. Katz VL, Kuller JA. Recurrent miscarriage. *Am J Perinatol* 1994;11:386-397
4. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes? Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med* 2012 ;14:39-50
5. Clifford K, Rai R, Watson H ve Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: prelliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-1332
6. Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:446-450
7. Dukhovny S, Zutshi P, Abbott JF. Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:451-458
8. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage:what is important? *Obstet Gynecol* 1993;82:132-138
9. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, Wu V. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunglobulin: a prospective, randomised, double blinded, placebo controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:82-88
10. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised contralled trial. *Br Med J* 1996;312:1508-1511
11. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002;17:1345-1350

12. Stephenson MD, Awartini KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446-451
13. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. in: Beard RW, Sharp F, early pregnancy loss: mechanisms and treatment. New York Springer-Verlag 1988:917.
14. Warburton D, Fraser FS. Spontaneous abortion rate in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964; 16:1-13.
15. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Eng J Med* 1998;319:189-194
16. 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
17. Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 2002; 17:1959-1963.
18. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447–453.
19. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *Br Med J* 1989; 299:541-545.
20. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84:294-297.
21. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:685-691.
22. Christiansen OB, Malthiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 597-601
23. Christiansen OB. Epidemiological, immunogenetic and immunotherapeutic aspects of unexplained recurrent miscarriage. *Dan Med Bull* 1997;44:396-424

24. Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, Schmidt S, Coerdts W, Müntefering H, Rehder H. 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;9:539-547.
25. 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* 2003;18:1724-1732.
26. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med* 2006;73:913-921.
27. Düzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:53-56.
28. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8:463-481.
29. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylilorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortions: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993;8:764-770.
30. Portnoi M-F, Joye N, Van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988; 72:31-34.
31. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519-528.
32. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-304.
33. Zhang YP, Xu JZ, Yin M, Chen MF, Ren DL. Pregnancy outcomes of 194 couples with balanced translocations. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006;41:592-596.
34. Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohí J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003;18:182-188.

35. Kahraman S, Benkhalifa M, Donmez E, Biricik A, Sertyel S, Findikli N, Berkil H. The results of aneuploidy screening in 276 couples undergoing assisted reproductive techniques. *Prenat Diagn* 2004;24:307-311.
36. Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munné S. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2009;92:288-295
37. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:25-32.
38. Raziel A, Arieli S, Bukoversusky I, Caspi E, Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994;62:1080-1082
39. Glass R and Golbus M. Recurrent Abortion, in *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice* 1994, W.B. Saunders Company; Philadelphia :445-451.
40. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D: A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162-166.
41. Buttram VCJ. Mullerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983; 40:159-163.
42. The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49:944-955.
43. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000 ;73:1-14.
44. Propst AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-350.
45. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65:750-752

46. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004; 81:1675-1678.
47. Propst AM, Hill JA. 3rd, Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-350.
48. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wisw LA, Hornstein ND. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:139-143.
49. Surrey ES, Leitz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization- embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001; 75:405-410.
50. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285-298.
51. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Rep Update* 2000;6:614-620
52. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982;37:593-610.
53. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:217-233.
54. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24: 33-39.
55. Roberts CP, Murphy AA. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:357-362.
56. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-755.
57. Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney J, Kinnane D, McKillop JH, Walker JJ. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999 ;71:558-561.

58. Abalovic M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-68.
59. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001;94:435-444.
60. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 225-231.
61. Lea RG, McCracken JE, McIntyre SS, Smith W, Baird JD. Disturbed development of the preimplantation embryo in the insulin-dependent diabetic BB/E rat. *Diabetes* 1996;45: 1463-1470.
62. Keim AL, Chi MM, Moley KH. Hyperglycemia-induced apoptotic cell death in the mouse blastocyst is dependent on expression of p53. *Mol Reprod Dev* 2001;60:214-224.
63. Regan L, E.J Owen, H.S Jacobs. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336:1141-1144.
64. Regan L. Recurrent early pregnancy failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:220-228.
65. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2009;19:572-576.
66. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-615
67. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682-690.
68. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. Predicting ongoing pregnancy following ovulation induction with recombinant FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1827-1832.

69. Baird DT, Baker TG, McNatty KP, Neal P. Relationship between the secretion of the corpus luteum and the length of the follicular phase of the ovarian cycle. *J Reprod Fertil* 1975;45:611-619.
70. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70:246-252.
71. Insler V. Corpus luteum defects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:203-211.
72. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li TC. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod* 2004;19:196-205.
73. Jacobs MH, Balasch J, González-Merlo JM, Vanrell JA, Wheeler C, Strauss JF, Blasco L, Wheeler JE, Lyttle CR. Endometrial cytosolic and nuclear progesterone receptors in the luteal phase defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:472-475.
74. Cumming DC, Honoré LH, Scott JZ, Williams KP. The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil Steril* 1985;43:715-719.
75. Noyes RW. Uniformity of secretory endometrium. *Obstet Gynecol* 1956;7:221-228.
76. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, McGovern PG, Schlaff WD, Carr BR, Steinkampf MP, Silva S, Vogel DL, Leppert PC. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril* 2004;82:1264-1272.
77. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, McNally T, Cohen H. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001-2005.

78. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey 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* 1999;42:1309-1311.
79. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
80. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-493.
81. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996;66:540-546.
82. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
83. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Büller H, Berends F, ten Cate JW, Mertens K. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994 18;343(8912):1535-1536.
84. Rey E, Kahn SR, David M, Shirier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-908.
85. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-196.
86. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301-3304.

87. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:558-563.
88. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtie C, Mares P, Scheved JF. Use of low molecular weight heparin (enoxaparin) or a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost* 1995;73:362-367
89. Ogasawara M, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:916-919
90. Ogasawara M, Aoki K, Katano K, Aoyama T, Ozaki Y, Suzumori K. Activated partial thromboplastin time is a predictive parameter for further miscarriages in cases of recurrent fetal loss. *Fertil Steril* 1998;70:1081-1084
91. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152-159
92. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003;9:163-174.
93. Aplin J. Maternal influences on placental development. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:115-125.
94. Kuttch WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-1589
95. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systemic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:1335-1344
96. Johnson PM, Christmas SE, Vince GS. Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 1999 Dec;14 Suppl 2:26-36.

97. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi N. High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:132-136.
98. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, Beer AE. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* 2001;16:855-861
99. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendricks JC, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56 (pos) ve CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15:1163-1169
100. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, Vince G. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2386-2391.
101. Yahata T, Kurabayashi T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K, Abo T. Decrease in the proportion of granulated CD56+ T-cells in patients with a history of recurrent abortion. *J Reprod Immunol* 1998;38: 63-73.
102. Kwak JY, BeamanKD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 93-99.
103. Lachapelle MH, Miron P, Hemmins R, Roy DC. Endometrial T,B and NK cells in patients wih recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996;156:4027-4034
104. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi N, Fujimoto S. High NK cell activity in early pregnancy corraletes with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 132-136

105. Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, Martal J. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol* 2002;53:241-256.
106. Polgar K, Hill JA. Identification of the white blood cell populations responsible for Th1 immunity to trophoblast and the timing of the response in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:59-64.
107. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 713-718.
108. Piccinni MP, Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 35-43.
109. Ellis SA, Palmer MS, McMichael AJ. Human trophoblast and the the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA-class I molecule. *J Immunol* 1990;144:731-735
110. King A, Boocock C, Sharkey AM, Gardner L, Beretta A, Siccardi AG, Loke YW. Evidence for the expression of HLA-C clas I mRNA and protein by first trimester trophoblast. *J Immunol* 1996;156:2068-2076
111. Emmer PM, Steegers EA, Kerstens HM, Bulten J, Nelen WL, Boer K, Joosten I. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and desidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:1072-1080
112. Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, Noci I, Melchiorri L, Scarselli B, Bencini E, Menicucci A, Baricordi OR. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 2002;32:311-315
113. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, Grunnet N, Gluud C. Association between HLA-DR1 and –DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999;5:249-255

114. Kruse C, Steffensen R, Varming K, Christiansen OB. A study of HLA-DR and DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1215-1221
115. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Guijn HP. Final results of the Cervikal Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIRPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1106-1112
116. Simpson JL, Mills JL, Kim H, Holmes LB, Lee J, Metzger B, Knopp R. Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1996; 11: 668-672.
117. Simpson JL, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A, Mena P, Kambic RT. Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1996; 11: 2058-2560.
118. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:179-190.
119. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216-2222.
120. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575-1578.
121. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-147
122. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, Gómez E, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136-1140.

123. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19: 1644-1646.
124. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714-726.
125. Parazzini F, Chatenoud L, Cintio EK, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L ve Benmzi G. Coffee consumption and risk hospitalisation miscarriage before 12 weeks of gestation. *Hum Reprod* 1998;13:2286-2291
126. Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 665-668
127. Florey CD, Taylor D, Bolumar F, Kaminski M, Olsen J. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 538-539
128. Li TC, Cooke ID. Evaluation of the luteal phase: a review. *Hum Reprod* 1991; 6: 484-499
129. Arck PC, Rose M, Hertwig K, Hagen E, Hildebrandt M, Klapp BF. Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:1505-1511
130. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:130-132
131. Zachara BA, Dobrzynski W, Trafikowska U, Szymanski W. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:244-247
132. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
133. Speroff L, Fritz MA. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite*. 7. Baskı: Güneş Kitabevi, 2007
134. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-1199

135. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R. Relation between folate status, a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
136. Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:222-228
137. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, Peterson M, Jones KP, Erickson L, Campbell B, Branch W, Hatasaka HH. Elevated sperm aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003;101:1229-1235
138. Hill JA, Abott AF, Politch A. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril* 1994;61:776-778
139. Sbracia S, Cossa G, Grasso JA, Mastrone M, Scarpellini F. Semen parameters and sperm morphology in men in unexplained recurrent spontaneous abortion, before and during a 3 year follow up period. *Hum Reprod* 1996;11:117-120
140. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005;161:816-823.
141. De La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: the "amber light" in the reproductive life of men? *J Androl* 2003; 24: 459-465.
142. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006;85:1420-1424.
143. Hill JA, Anderson DJ, Polgar K, Abbott AF, Politch JA. Seminal white blood cells and recurrent abortion. *Hum Rep* 1994;9:1180-1183
144. Buckett, WM, Luckas MJ, Aird AI, Farquhason RG, Kingsland CR, Lewis-Jones DI. The hypo-osmotic swelling test in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1997;69:506-509
145. Gopalkrishnan K, Padwal V, Meherji PK, Gokral JS, Shah R, Juneja HS. Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss. *Arch of Andrology* 2000; 45: 111-117

146. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14
147. Papp Z, Mezei G, Gávai M, Hupuczi P, Urbancsek J. Reproductive performance after transabdominal metroplasty: a review of 157 consecutive cases. *J Reprod Med* 2006;51:544-452.
148. Corson SL. Operative hysteroscopy for infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:229-241.
149. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Rep Update* 2000;6:614-620
150. Li TC, Cooke ID, Warren MA, Goolamallee M, Graham RA, Aplin JD. Endometrial responses in artificial cycles: a prospective study comparing four different oestrogen dosages. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:751-756
151. Li TC, Cooke ID. Evaluation of the luteal phase: a review. *Hum Reprod* 1991;6:484-499
152. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril* 2001;75:434-437.
153. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844-886
154. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA. Lowmolecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-287
155. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 18;(2):CD002859.
156. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005 15;106(2):401-407.

157. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated with enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697
158. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 8;356(6):551-566.
159. Berghella V, Seibel-Seamon J. Contemporary use of cervical cerclage. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007;50:468-477
160. Anthony GS, Walker RG, Cameron AD, Price JL, Walker JJ, Calder AA. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:172-180
161. D'Addato F, Malagnino F, Repinto A, Mocchia M, Andreoli C. Cervix cerclage. A 20-year case load. *Minerva Ginecol* 1992;44:313-316
162. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140-146
163. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1991;31:320-322
164. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998;4:1020-1024.
165. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000 1;109:30-33.
166. Piccinni MP, Scaletti C, Mavilia C, Lazzeri E, Romagnani P, Natali I, Pellegrini S. Production of IL-4 and leukemia inhibitory factor by T cells of the cumulus oophorus: a favorable microenvironment for pre-implantation embryo development. *Eur J Immunol* 2001;31:2431-2437.
167. Psychoyos A. Hormonal control of ovoid implantation. *Vitam Horm* 1973;31:201-256.

168. Li TC, Tuckerman EM, Laird SM. Endometrial factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2002;8:43-52.
169. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:431-434.
170. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomised control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:265-274
171. Mowbray JF, Gibbings CR, Liddell H, Regnald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion with paternal cells. *Lancet* 1985;27:941-943
172. Ho HN, Gill TJ, Hsieh HJ, Jiang JJ, Lee TY, Hsieh CY. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortions in a Chinese population. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25:10-15
173. Ober C, Karrison T, Odem RR, Garnes RB, Branch DW, Stephenson MD, Baron B, Walker MA, Scott JR, Schreiber JR. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:365-369
174. Ramsden GH, Johnson PM. Unexplained recurrent miscarriage and the role of immunotherapy. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1992;4:29-35
175. Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011;95:1080-1085
176. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage-an aspirin a day. *Hum Reprod* 2000;15:2220-2223
177. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002;17:2981-2985.
178. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72:1243-1250.

179. Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 1100-1106
180. Tanrıverdi HA, Barut A, Ertan AK. İlk trimester tarama testleri. *Obstetri ve Jinekoloji Dergisi*. 2004;18:4-16
181. Cadkin AV, McAlpin J. Detection of fetal cardiac activity between 41 and 43 days of gestation. *J Ultrasound Med* 1984;3:499-503.
182. Ertan AK, Tanrıverdi HA. Yüksek dereceli patolojik Doppler bulguları ve perinatal sonuçlar. *Obstetri ve Jinekolojide Doppler Sonografi*. 19.b. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2003
183. Hyer JS, Fong S, Kutteh WH. Predictive value of the presence of an embryonic heartbeat for live birth: comparison of women with and without recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2004;82:1369-1373.
184. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-2871
185. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000 24;320(7251):1708-1712.
186. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-304
187. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Maniach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678-682
188. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol* 1993;82:132-138
189. Whitley E, Doyle P, Roman E, De Stavola B. The effect of reproductive history on future pregnancy outcomes. *Hum Reprod* 1999;14:2863-2867
190. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Br Med. J.* 2000; 321:1320-1321

191. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol* 1993;82:132-138
192. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 10;118:61-65.
193. Reginald PW, Beard RW, Chapple J, Forbes PB, Liddell HS, Mowbray JF, Underwood JL. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:643-648
194. Hughes N, Hamilton E, Tulandi T. Obstetric outcome in women after multiple spontaneous abortions. *J Reprod Med* 1991;3:165-166
195. Howard JA Carp. *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment*. London: Taylor&Francis;2007.p.231-241
196. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie, FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women who had a history of recurrent miscarriage a cohort study. *Hum Reprod* 2001;16:102-106
197. Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzimori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertility Sterility* 2004;81:367-373
198. Stephanson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66:24-29
199. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234-1243
200. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013 26;11:154-158
201. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implication of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-174.
202. Dönmez M, Şişli T, Atış A, Aydın Y. Spontan abortus ve tiroit fonksiyonları. *Perinatoloji dergisi* 2005;13:110-113

203. Branch DW, Gibson M & Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740–1747.
204. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2:76–83.
205. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY. Prevalence of factor V G 1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in are current miscarriage population. *AmJ Hemotol* 2002;71:300-305.
206. Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death. *Minerva Ginecol* 2005;57:447-450.
207. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–908.
208. Kwang-Hyun Baek. Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction* 2004; 5: 291-297.
209. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002;55:163-180.
210. Kempf Haber M, Klimek M. Thrombophilia in pregnancy and its influence on venous thromboembolism and recurrent miscarriages. *Przegl Lek* 2005;62:164-168.
211. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342.
212. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *Reprod Immunol* 1997;34:217-223.
213. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17:1633-1637.

214. Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt BL, Patterson-Barnett A, Eller D, Philipp C. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:176-182.
215. Onderoglu L, Baykal C, Al RA, Demirtas E, Deren O, Gurgey A. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:50-54.
216. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* 1999;14:1624-1627.
217. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.
218. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 2012;157:529-542
219. Carp H.J., P.L Meroni, Y. Shoenfeld. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 2008;47:6-8.
220. Kaprara A. and G.E. Krassas. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones* 2008;7: 294-302.
221. Glinoeer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-427.
222. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 837-841.
223. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-2591.

224. Özerkan K, Alarslan D, Çelen B, Çot Ö, Develioğlu O. Tekrarlayan gebelik kayıpları: Primer ve sekonder kayıplarda farklılıklar. VIII. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi. 2007, Karina-Uludağ