



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

# **TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN DEĞERLEDİRİLMESİ**

**DR. MEHMET OBUT  
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**DİYARBAKIR 2011**





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

# **TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN DEĞERLEDİRİLMESİ**

**DR. MEHMET OBUT  
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI: YRD.DOÇ.DR. MEHMET SİDDİK EVSEN**

**DİYARBAKIR 2011**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfalar

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>KISALTMALAR</b> .....	v
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Prognostik Faktörler.....	4
2.2. Sıklık.....	5
2.3. Etiyoloji.....	6
2.3.1. Genetik faktörler.....	6
2.3.2. Anatomik nedenler.....	9
2.3.3. Alloimmun nedenler.....	11
2.4. Hümmöral Mekanizmalar.....	12
2.4.1. Antifosfolipid sendromu.....	12
2.5. Diğer faktörler:.....	15
2.6. Kalıtsal (herediter) Trombofililer.....	15
2.6.1. Aktive protein C rezistansı.....	16
2.6.2. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu.....	18
2.6.3. Hiperhomosisteinemi.....	18
2.6.4. Protein C eksikliği.....	19
2.6.5. Protein S eksikliği.....	20
2.6.6. Antitrombin III eksikliği.....	20
2.7. Endokrin Faktörler.....	21
2.7.1. Düşük progesteron düzeyi:.....	21
2.7.2. Luteal faz yetmezliği.....	21
2.7.3. Desidual immüntenin endokrin yöntemi.....	22
2.7.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları.....	23
2.7.5. PCOS.....	23
2.7.6. Hiperprolaktinemi.....	23
2.7.7. Diabetes mellitus.....	24
2.8. Enfeksiyöz Nedenler.....	24
2.9. Çevresel Faktörler.....	24
2.10. Nedeni Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı.....	25
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	26
<b>4. BULGULAR</b> .....	28
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	38
<b>6. SONUÇ</b> .....	42
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	43

## **ÖNSÖZ**

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Talip Gül, Prof. Dr. M. Zeki Taner, DOÇ. Dr. Ahmet Yalınkaya, Doç. Dr. Mahmut Erdemoğlu, Doç. Dr. Nurten Akdeniz, Yrd. Doç. Dr. M.Erdal Sak, Yrd. Doç. Dr. H. Ender Soydiç ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Sıddık Evsen'e ayrı ayrı teşekkür ederim. Tez çalışmamda bana yardımcı olan Tıbbi Genetik AD.den Prof. Dr. Turgay Budak, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Balkan, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Bengisu Türkyılmaz, Uzman Dr. Mehmet Fidanboy'a teşekkür ederim. Ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hemşire Bahar Yıldızhan'a, tezimin istatistik çalışmalarını yapan Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı'ya olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, abime, ablama ve bana her zaman destek olan sevgili eşim ve oğluma çok teşekkür ederim.

Dr.Mehmet Obut

## ÖZET

**Amaç:** Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesi.  
**Materyal Metot:** Mart 2008 - Mart 2011 tarihlerlerinde, tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle başvuran, 572 hasta arasından etiyolojiye yönelik kromozom analizi, Diabetes Mellitus, Tiroid endokrinopatisi, Müllerian anomali, Trombofili (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör 5 Leiden mutasyonu, protrombin G20210A gen mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği), antifosfolipid sendromu (Antikardiyolipin IgG ve IgM, lupus antikoagülanı) yönünden tetkiklerin tümü yapılmış 114 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $29.71 \pm 6.61$ , VKİ ortalaması  $23.7 \pm 5.7$ , ortalama gravida sayısı  $4.14 \pm 1.92$ , ortalama parite sayısı  $0.95 \pm 1.07$ , ortalama abort sayıları ( $3.16 \pm 1.31$ ), ortalama yaşayan çocuk sayısı  $0.81 \pm 0.95$  olarak bulundu. Etiyolojik neden olarak 4 ailede majör kromozomal anomali, 6 hastada DM, 11 hastada tiroid endokrinopatisi, 14 hastada müllerian anomali, 7 hastada heterozigot Faktör 5 Leiden mutasyonu, 6 hastada heterozigot protrombin gen mutasyonu, 51 hastada heterozigot, 9 hastada homozigot MTHFR C677T mutasyonu, 51 hastada heterozigot, 11 hastada homozigot MTHFR A1298C mutasyonu, 10 hastada protein C eksikliği, 17 hastada protein S eksikliği, 25 hastada antitrombin 3 eksikliği, 10 hastada antifosfolipid antikor sendromu tesbit edildi. Çiflerin %42,1'inde eşlerden enaz birinde 9qh+ izlendi.

**Sonuç:** Bölgemiz için TGK olguların etyolojik değerlendirmede çalışılan popülasyonda genetik, endokrin, uterin faktör ve trombofili yönünden etyolojik neden olarak literatüre uygun saptadık. Çalışmamızda genetik incelemede 9qh+'lığının yüksek oranda izlenmesi yeni çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## **ABSTRACT**

**Aim:** In this study we aimed to evaluate etiologic factors in recurrent pregnancy loss.

**Material Methods:** March 2008 - March 2011, between 572 patients who had applied for recurrent pregnancy loss ( at least 2 sequential abortion stories ) all examinations made in terms of, chromosome analysis for etiology, Diabetes Mellitus, thyroid endocrinopathy, Mullerian anomalies, thrombophilia (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor 5 Leiden mutation, prothrombin G20210A gene mutation, protein C, protein S, antithrombin 3), antiphospholipid syndrome (anticardiolipin IgG and IgM, lupus anticoagulant) all 114 patients were enrolled.

**Diagnoses:** Patients' mean age was found to be  $29.71 \pm 6.61$ , the average BMI was found to be  $23.7 \pm 5.7$ , the average number of gravidity was found to be  $4.14 \pm 1.92$ , the average number of parity was found to be  $0.95 \pm 1.07$ , the average number of abortion was found to be  $(3.16 \pm 1.31)$  and the average number of surviving children was found to be  $0.81 \pm 0.95$ . As the etiological cause, major chromosomal abnormalities in 3 of our patients and 1 male, DM in 6 patients, 11 patients with thyroid endocrinopathy, Mullerian anomalies in 14 patients, Factor 5 Leiden mutation heterozygous in 7 patients, Heterozygous prothrombin gene mutation in 6 patients, Heterozygous in 51 patients, 9 patients were homozygous for MTHFR C677T mutation, Heterozygous in 51 patients, 11 patients were homozygous for MTHFR A1298C mutation, Protein C deficiency in 10 patients, Protein S deficiency in 17 patients, Antithrombin 3 deficiency in 25 patients, Antiphospholipid antibody syndrome in 10 patients were detected. In 42.1% of couples 9qh + was viewed at least at one of the spouses.

**Conclusion:** We found appropriate as etiologic cause in the literature in terms of genetic, endocrine, uterine factor, and thrombophilia. In our study, we think in the genetic examination monitoring 9qh+ at this rate should be considered in new studies.

## KISALTMALAR

- aCL: Antikardiyolipin antikor  
AFS: American Fertility Society  
ANA: Antinükleer antikor  
aPL: Antifosfolipit antikor  
ANA: Antinükleer antikor  
APAS: Antifosfolipid antikor sendromu  
APCR: Aktive protein C rezistansı  
APS: Antifosfolipid sendrom  
AT : Antitrombin  
CI: Confidence interval ( güvenlik aralığı )  
CMV: Sitomegalovirüs  
DES: Dietilstilbestrol  
DM: Diabetes mellitus  
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
DVT: Derin ven trombozu  
EDTA: Etilendiamintetraasetikasit  
FİSH: Floresan insitu hibridizasyon  
FSH: Folliküler stimulan hormon  
FT3-4: Serbest tiroid hormonu 3-4  
FVL: Faktor V Leiden  
hCG: Human koryonik gonadotropin  
HDL: Yüksek moleküler ağırlıklı lipoprotein  
HIV: Humman immun deficiency virüs  
HLA: Human lökosit antijen  
HSG: Histerosalpingografi  
HSV: Herpes simpleks  
Ig: İmmünglobülin  
IVIG: İntravenöz immünglobulin  
İGFBP: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein  
İUGR: İntrauterin gelişme geriliği  
LAK: Lenfokinle Aktive Edilmiş Killer



LFY: Luteal faz yetmezliği  
LH: Luteinizan hormon  
MHC: Major histokompatibilite kompleks  
MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz  
NK: Naturel killer  
OR: Odd ratio ( göreceli orantı )  
p: Olasılık  
PAİ: Plasminojen aktivatör inhibitörü  
PCOS: Polikistik Over Sendromu  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus  
TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı  
TLX: Trofoblastik-lenfosit cross-reaktif antijen  
tPA: Doku plasminojen aktivatörü  
TSH: Tiroid stimülan hormon  
TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi  
USG: Ultrasonografi  
VTE: Venöz tromboemboli  
 $\chi^2$ : Ki kare testi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken ve spontan gebelik kayıpları gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur. Klinik olarak saptanan gebeliklerin yaklaşık %15' i ve tüm gebeliklerin yaklaşık %70' i kaybedilir. Gebelik kayıplarının tekrarlaması aile için oldukça stresli ve can sıkıcı olmaktadır. Tüm abortus nedenlerinin yaklaşık %40-50'si sinin açıklanamaması, açıklanabilen nedenlerin büyük kısmının efektif tedavisinin olmaması hekim açısından da oldukça zor bir duruma yol açmaktadır (1,2).

Tekrarlayan gebelik kayıpları, kadınların %1-2'sini etkileyen, etyolojisinde birçok faktörün suçlandığı, bununla birlikte %40-50 oranında sebebin bulunmadığı önemli jinekolojik problemlerden biridir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, birbirini takip eden 3 ya da daha fazla gebeliğin 20 haftadan önce, 500 gr fetal ağırlığa ulaşmadan kendiliğinden sonlanmasıdır. Ektopik ve molar gebelikler bu gruba alınmazlar (3,4). Tüm gebeliklerin abortus ile sonlanması primer, gebeliğin bir kez başarılı olarak sonlanmasından sonra tekrarlayan abortuslar olması ise sekonder olarak adlandırılır (5,6).

Matematiksel olarak 3 düşüğün ardarda olma ihtimali %0,34'dür. Beklenene göre tekrarlayan gebelik kaybı insidansının daha fazla olması nedeniyle, bu çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli sürekliliği bir nedeni olduğu kanısını düşündürmektedir. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir. Hemen tüm klinisyenler 3 kez düşük yapmış kişilerde çiftlerin tanısız araştırmasının yapılması konusunda aynı düşüncededirler. Bununla birlikte kimi klinisyenler (yaklaşık %50), aynı nedenin bulunabileceğinden dolayı 2 gebelik kaybı halinde de araştırma yapılmasından yanadırlar. Bir başka düşünce de, 2 kez gebelik kaybı olan bir çiftin testler yapılmadan 3. bir travma ile karşılaştırılmamasıdır. Buna karşılık, bu çiftlerin çoğunluğu (%80), stresli ve pahalı bir araştırmaya gitmeden sağlıklı bir gebelik elde edebilmektedir (6,7).

Doğal seleksiyonun bir süreci olarak düşünüldüğünde spontan abortuslar, insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır. Böylece canlı doğan infantlardaki kromozom anomalisi oranı düşük olmaktadır. Bu abortusların % 75'i 16 gebelik haftasından, % 62'si ise 12. gebelik haftasından önce olmaktadır. Bazı spontan abortus vakalarında etiyoloji çok açık iken, bazılarında belli değildir.

Biz bu çalışmada etiyolojisi karanlık olan tekrarlayan erken gebelik kayıplarında, Antitrombin-III, Protein-C ve Protein-S düzeylerini, Faktör-V Leiden,

Faktör II (Prtrombin) G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarını, HSG sonuçlarını, anti kardiyolipin İgG, antikardiyolipin İgM, lupus antikoagülanı, ANA varlığı ve diyabet varlığı inceledik. Hastaların abortus sayıları, abortus haftaları, hastaların yaşayan çocuğu olup olamamasına göre gruplandırdık etiyolojideki rolünü araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Abortusun tanımı; fetüsün hayatta kalmaya yetecek kadar gelişmesinden önce herhangi bir yolla gebeliğin sonlanmasıdır.

Spontan abortus, son menstrüel kanamanın ilk günü temel alınarak 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha hafif embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının, mekanik ya da farmakolojik bir girişim olmaksızın uterus dışına atılması olayına denilmektedir. Kendiliğinden düşük sık gözlenen bir durumdur. Son menstrüasyon tarihinden itibaren, klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %15'i düşük ile sonuçlanır. Gebelik kayıplarının çoğunluğu klinik olarak tanımlanamaz ve tahminen %50'si geciken ilk menstrüasyondan önce kaybedilir (1,2). Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden bir ila dört hafta sonra gerçekleşir. Başlangıçta desidua bazalite kanama vardır. İmplantasyon yerinde inflamasyon ve nekroz oluşur. İmplantasyon yerinden ayrılan embriyo uterus içinde yabancı cisim olarak algılanır ve uterin kontraksiyonlarla serviks açılır, sonunda gebelik ürünü dışarı atılır (4,5). Geç abortusta çeşitli sonuçlar olasıdır. Tutulan fetus yumuşamaya uğrayabilir kafatası kemikleri kollabe olur abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve inutero yada en hafif dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar (3,4).

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) veya "habituel abortus"; arka arkaya 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Ektopik ve molar gebelikler bu gruba alınmazlar. Tekrarlayan gebelik kayıpları, kadınların %1-2'sini etkileyen, etyolojisinde birçok faktörün suçlandığı, bununla birlikte %40-50 oranında sebebin bulunamadığı önemli jinekolojik problemlerden biridir (4). Tüm gebeliklerin abortus ile sonlanması primer, gebeliğin bir kez başarılı olarak sonlanmasından sonra tekrarlayan abortuslar olması ise sekonder olarak adlandırılır. 12. gebelik haftasına kadar olan abortuslara erken abortus, 12–20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır (4).

Matematiksel olarak 3 düşüğün ardarda olma ihtimali %0,34'dür. Beklenene göre tekrarlayan gebelik kaybı insidansının daha fazla olması nedeniyle, bu çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli sürekli bir nedeni vardır. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir. Hemen tüm klinisyenler 3

kez düşük yapmış kişilerde çiftlerin tanısai araştırmasının yapılması konusunda aynı düşünceledirler. Bununla birlikte kimi klinisyenler (yaklaşık %50), aynı nedenin bulunabileceğinden dolayı 2 gebelik kaybı halinde de araştırma yapılmasından yanadırlar. Bir başka düşünce de, 2 kez gebelik kaybı olan bir çiftin testler yapılmadan 3. bir travma ile karşılaştırılmamasıdır. Buna karşılık, bu çiftlerin çoğunluğu (%80), stresli ve pahalı bir araştırmaya gitmeden sağlıklı bir gebelik elde edebilmektedir (6,7).

## 2.1. Prognostik Faktörler

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda en önemli prognostik faktör önceki gebelik kaybı sayısıdır. Bir düşüktan sonraki gebeliğın canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %80, iki ardışık gebelik kaybindan sonra %70-80, üç ardışık gebelik kaybindan sonra %50-60, dört ardışık gebelik kaybindan sonra %45, beş ardışık gebelik kaybindan sonra %41, altı ardışık gebelik kaybindan sonra %13'tür. Kırk yaşın altındaki kadınlarda yaşın tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası canlı doğum için prediktif olmadığı saptanmıştır (7).

TGK olgularında bir canlı doğum öyküsünün olmasının prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Fakat sekonder tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda ilk gebeliği canlı doğumla sonuçlandığı halde takip eden gebelikleri düşükle sonuçlanan kadınlar ile canlı doğumun öncesi ve sonrasında düşükler olan kadınların prognozları farklı bulunmuştur (11). İlk senaryodaki hasta grubunun prognozu ikinci senaryodakine kıyasla daha kötüdür. Sekonder TGK olan hastalarda ilk doğan bebeğın cinsiyetinin erkek olması da negatif prognostik faktör olarak bildirilmiştir (7,11). Tekrarlayan pre-embryonik ve embryonik gebelik kaybı olan olgular tekrarlayan fetal kayıp olgularına göre daha iyi prognozludur (6,11). Önceki düşük materyalinde anöploidi olması olumlu bir prognostik faktördür (8,9). Anöploidi saptanması düşük nedeninin fetal bir sebebe bağılı olduğunu, bir sonraki gebelikteki yeni embryonun öploidi olma olasılığının yüksek olması nedeniyle daha iyi prognoz beklenebilir.

Ayrıca yaş ile abortus riski artmaktadır (5). Otuz yaşından önce risk % 7- 15, 30-34 yasında % 8-21 iken 35-39 yaslarda % 17-28, 40 yaş ve üzerinde ise bu % 34-52'ye çıkmaktadır (6,7). Kırk yaş üzerinde bu oran % 52 olup görüldüğü gibi ileri anne yası riski artırmaktadır (6,7).

Tablo 1. Spontan düşük riskinin maternal ve paternal yaşla ilişkisi

Maternal yaş	Düşük hızı (%)	Paternal yaş	Düşük hızı (%)
<20	12.2	<20	12.0
20-24	14.3	20-24	11.8
25-29	13.7	25-29	15.7
30-34	15.5	30-34	13.1
35-39	18.7	35-39	15.8
40-44	25.5	40-44	19.5

Ayrıca gebelik kayıp riski progresif olarak gebelik kesesi görüldükten sonra (%12), yolk kesesi izlenirse (%8) ve embriyonik bas-makat mesafesi arttıkça (>5 mm'de %7, 6-10 mm'de % 3, >10mm'de % 1'in altında) azalmaktadır. Kalp aktivitesinin görülmesi de (6. gebelik haftasında) diğer önemli prognostik göstergedir çünkü kayıpların çoğu bu haftadan önce olmaktadır. Abortus tehlikesi olan kadınlarda da embriyonik kalp aktivitesinin izlenmesi iyi prognostik faktördür, fakat anormal sonografik bulgular (düşük veya geç oluşan kalp aktivitesi, fetal boyutun gebelik haftası ile uyumsuzluğu, subkoryonik hematoma varsa kayıp insidansı yüksek olacaktır. Sonuç olarak embriyonik kalp aktivitesinin prognostik değeri ileri anne yaşı ile azalmaktadır. Otuz beş yaş ve altı kadınlarda bir sonraki kayıp oranı % 5'in altında iken 36–39 yaş arısında yaklaşık % 10 ve 40 yaş ve üzerinde % 29'dur. O halde belirleyici değeri daha önceki jinekolojik hikâye, klinik şartlar ve yaşa göre değişmektedir (7,11).

## 2.2. Sıklık

İnsan üreme sisteminin çok önemli bir özelliği yüksek kayıp oranlarıyla çalışılan bir sistem olmasıdır. Klinik olarak tanınan gebeliklerin yaklaşık %10-12'si kaybedilir (5). Bu rakamın aslında %50'ye yakın olduğu düşünülmektedir, bunun nedeni de döllenme sonrası 2-4 haftalık süre içinde annenin kimyasal gebelik durumunun da yaptığı düşüklere (4). Kimyasal gebelik henüz klinik ya da görüntüleme teknikleriyle gebelik tanısı yokken sadece gebelik testinin pozitif olmasıdır. Türün devamlılığı açısından ilk bakışta başarısızlık gibi görünen bu durum, türün sağlığının korunması açısından değerlendirildiğinde yüksek bir başarıyı yansıtmaktadır. Türlerin pek çoğunda kromozomal olarak anormal sperm veya ovumun varlığı halinde döllenme gerçekleşmez. Yani, gametogenez, anormallik potansiyeli taşıyan bireyleri ayıklama

basamağı olarak iş görür. İnsanlarda ise bu ayıklama basamağı gametogenez sürecinde son derecede yetersizdir. Bu nedenle, kromozomal olarak anormal olsalar bile ovum veya sperm yine de döllenebilmektedir. Her yüz ovumun sadece on dörtü döllenmeyi başaramaz (5). Döllenmeden sonra ise ayıklama süreci çok etkin bir hale gelir. Bu etkinlik insanlardaki spontan gebelik kayıplarının temelini oluşturur. Bu kayıpların çoğunluğu, gebelik henüz klinik olarak tanınmadan gerçekleşir. Öyle ki döllenmeden sonra ortaya çıkan 86 embriyonun 16'sı implante olmadan; 27'si ise klinik olarak tanınmadan önce kaybedilir (12). Gebe kalmaya çalışan ve geç luteal fazda yapılan beta HCG ölçümleri pozitif sonuçlanan fertil kadınların %8-57'sinde beklenen tarihlerde mensin başlamış olması da bunu desteklemektedir (6). Bu bulgular, kimyasal gebeliklerin sanıldığından daha fazla olduğunu ve bunların önemli bir kısmının kaybedildiğini göstermektedir. İnsanlarda, prelinik kayıp oranı bu denli yüksek olduğu halde fertilité bundan etkilenmemektedir. Beta hCG testleriyle bir önceki sikluslarda prelinik kayıp yaşadıkları saptanan olguların %35'i bu kaybı izleyen ilk aylarda klinik gebelik elde edebilir, %95'i ise daha ileri dönemlerde çocuk sahibi olabilir (13).

Wilcox ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan ve bu konuyla ilgili yayınlar arasında bir klasik haline gelmiş çalışmada 221 kadının toplam 707 menstrual siklus boyunca izlemi sonucunda; toplam 198 gebelik elde edilmiş bunlardan 43'ü (%22) mens zamanından önce kaybedilmiş, diğer 20 gebelik ise (%10) klinik olarak saptanan kayıplarla sonlanmıştır. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı % 3-5 olarak bulunmuştur ( 13).

## **2.3. Etiyoloji**

### **2.3.1. Genetik faktörler**

Habituel abortusların etyolojisinde hem parental hem de embriyonik kromozomal anomaliler ilişkili bulunmuştur.

#### **2.3.1.1. Sayısal kromozomal anomaliler**

Klinik olarak tanımlanmış abortuslarda major sebep genetikdir. İlk trimester spontan abortuslarının en az %50'nde 2. trimester kayıplarının %5-10'unda ve canlı doğumların %1'nde sitogenetik anormallikler mevcuttur (15). Bunlar sıklık sırasına

göre otozomal trizomiler, poliploidi ve Monozomi X dir. Spontan abortuslardaki kromozom anomalilerinin %30'unda triploidi ve tetraploidiler rapor edilmiştir. Triploidiler ( 69XXX, 69 XXY), genellikle haploid bir ovumun 2 sperm hücresi tarafından fertilize olması sonucu oluşur. Tetraploidilerde nadiren gebelik 4 ve 5. haftaya kadar devam edebilir. Monozomi X tüm abortusların %15-20'nde görülür. Tek başına habituel abortuslarda en sık gözlenen kromozomal anomalidir. Trizomiler çoğunlukla ileri maternal yaşla birlikte ortaya çıkan non-disjunction ve artmış translokasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. 36 yaşından daha genç habituel abortuslu olgularda kromozomal anomaliler daha az görülür. Abortuslarda en sık trizomi 16 ve 22 görülür (16,17).

Tablo 2. Düşüklerde kromozom anormallikleri ( 16,17).

---

### **Trizomiler (%50)**

-Trizomi 16 tüm trizomilerin 1/3'üdür, hepsi ölümcüldür.

-Trizomi 21 (Down Sendromu), sıklıkla mayotik ayrılmama nedeniyle meydana gelir; translokasyona bağlı olguların %80' ninde ekstra kromozom anneden, %20'sinde ise babadan gelir.

### **Monozomi X (%20)**

Turner sendromu (45X) tek başına rastlanan en sık karyotiptir.

### **Triploidi (%15) (3n=69)**

Fazla haploid kromozom setinin %80 babadan, %20 ise annedendir.

### **Tetraploidi (%5) (4n=92)**

### **Translokasyonlar (%5)**

### **Mozaisizm (%2 )**

---

#### **2.3.1.2. Yapısal kromozomal anomaliler**

TGK da en sık görülen parental kromozomal anomali dengeli resiprokal veya Robertsonian translokasyonudur. Resiprokal translokasyonlarda 2 kromozomun kırılan uzak olan segmentleri değişmiştir. Robertsonian translokasyonlarda, iki akrosentrik kromozom, kısa kol kaybı olan sentromerik bölgede birleşirler. Habituel abortuslu çiftlerin %3-5'inde görülür. Kromozom inversiyonu ya da dairesel kromozomlar gibi yapısal bozukluklar tekrarlayan düşüklere daha nadir neden olan



bir kromozom anomalisidir. Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin %0,2'inde rapor edilmiştir (6).

Yapısal kromozom anomalilerin daha sık olarak anneden bebeğe geçtiğine inanılmaktadır. Erkeklerdeki yapısal kromozom anomalilerinin daha düşük sperm sayı ve kalitesine neden olduğuna, bunun da erkek infertilitesine yol açarak daha düşük gebe bırakma ve düşüğe neden olma oranlarını arttırdığına inanılmaktadır. Bunun istisnası ise yardımla üreme teknikleri ile tedavi edilen çiftlerdir; bunlarda seçilmiş bir sperm oosite enjekte edilmekte ve potansiyel olarak genetik anormalliği bulunabilecek bir sperm dışarıdan gelen yardımla döllenebilmektedir. Translokasyon sıklığı düşük sayısı ile paralel artmaktadır. Kadınların translokasyon taşıyıcılığının erkeklere göre daha sık olması da bunun sonuçlarındandır. Dengeli olmayan translokasyonların yaklaşık yarısı gametogenesis sırasında ortaya çıkar (15). Ailesel translokasyonların ise yaklaşık 2/3'ü anne kökenliken geri kalan 1/3'ü baba kökenlidir. İki ya da daha fazla spontan düşüğü olan çiftlerin % 2-3'ünde eşlerden birinde dengeli translokasyon saptanabilir (18). Bu oran kendiliğinden düşük, ek olarak ölü doğum ya da anomalili bebek öyküsü olan çiftlerde %1.7-4.6 gibi yüksek düzeydedir. Son grup ise gen anormallikleridir. Genlere ait bazı mutasyonların bir hastada fertilité ya da tekrarlayan düşük tanısına neden olabilecek bozukluklara yol açabileceği açıktır (19).

### **2.3.1.3 Mendelyan ve poligenik faktörler**

Tek gen veya poligenik faktörler reproduktif süreçte nadiren tespit edilirler. Ancak tekrarlayan öploid kayıplara neden olabilirler. Skewed X inaktivasyonu spesifik parental bir allelede %90 inaktivasyon olarak tanımlanır. Habituel abortuslu olgularda kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur (16). Tekrarlayan düşüklerle ilişkisi kanıtlanan tek gen bozukluklarının en iyi örneği yüksek geçişli otozomal dominant (OD) bir hastalık olan myotonik distrofidir. Fetusu etkileyen ve abortusa yol açan diğer OD bozukluklar tanotoforik displazi ve tip 2 osteogenezis imperfekta gibi ölümcül iskelet displazileridir. Bu ailelerdeki nadiren görülen rekürrenslerin ebeveynlerin over ya da testislerindeki gonadal mozaisizme bağlı olduğu düşünülmektedir. Artmış gebelik kayıplarına yol açan anneye bağlı diğer hastalıklar; Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, homosistinüri ve psödoksantoma elastikum gibi bağ dokusu hastalıklarıdır. Sickle Cell Anemi hastası

olan kadınlar muhtemelen plasental yatakta oluşan mikroinfarktlara bağlı olarak daha yüksek abortus oranlarına sahiptirler (4).

Tekrarlayan gebelik kaybı iki farklı kromozomal anomaliden kaynaklanabilir;

1-Anne yada babadan kaynaklanan bir anomali,

2-Genellikle genetik geçişli olmayan sayısal bir anomalinin tekrarlama.

Bir düşükteki karyotipik anomalinin bir sonraki gebelikteki benzer anomaliyi ön görüp göremeyeceğini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Warburton ve arkadaşları anne yaşı da göz önüne alınarak yapılan analizde trizomik bir düşük sonrasında ikinci bir trizomik düşük için riskin artmadığını bulmuşlardır. Benzer şekilde ikinci düşükteki trizomi olma riskinin önceki abortusta farklı bir karyotipik anomali olması durumunda da artmadığı gösterilmiştir. Bunun tersine eğer anormal karyotipli bir düşük olduysa ikincisinde de nontrizomik anormal benzer karyotipli düşük olma riski yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan düşük sonrasında genetik danışma; Warburton ve arkadaşlarının çalışmasında bir düşük sonrasında karyotip analizine yönelmenin maliyet-etkin olmadığı ortaya konmuştur ( 4,6,11 ). Ancak 1950 yılında Drugan ve arkadaşları tarafından önerildiği şekilde 2 abortus sonrasında materyallerin incelenmesi uygundur. Bu çalışmada iki ya da daha fazla düşüğü olan 305 kadın koriyon villus biyopsisi ya da amniyosentez ile değerlendirilmiştir. Sonuçta tekrarlayan düşüğü olan çiftlerde fetal anoploidi riski yüksek bulunmuştur. Hesaplanan risk 40 yaşından büyük kadınlardaki anöploidi riski olan %1.6 ya eşit bulunmuştur. Daha önce yaşayan bir trizomik bebeği olan kadının sonraki trizomik doğum riski %1 oranının da artmaktadır. Trizomilerin tekrarlama riski sadece yaşla bağdaşan trizomi 13, 18 ve 21 yada ailesel mozaik trizomi gibi hastalıklarla sınırlıdır ( 17). Bu hastalarda mutlaka karyotip değerlendirmesi yapılmalıdır.

### **2.3.2. Anatomik nedenler**

Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır.

Konjenital uterin malformasyonlar: Mevcut verilere göre major uterin anomali görülme sıklığı yaklaşık % 2 olup tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda bu oran (% 6-7) görülmektedir (20,21).

Uterusun incelenmesinde temel yöntemler; histerosalpingografi (HSG), transvajinal ultrasonografi ve sonohisterografi'dir. Magnetik rezonans görüntüleme

(MRG) ve endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi), basit yöntemlerle belirlenen anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılmaktadır.

Müller kanalı anomalileri AFS'nin (American Fertility Society) 1988 yılında yaptığı sınıflamaya göre tanımlanmaktadır..

Buna göre:

Klas I: Agenezi ve/veya hipoplazi

KlasII: Unikorn uterus

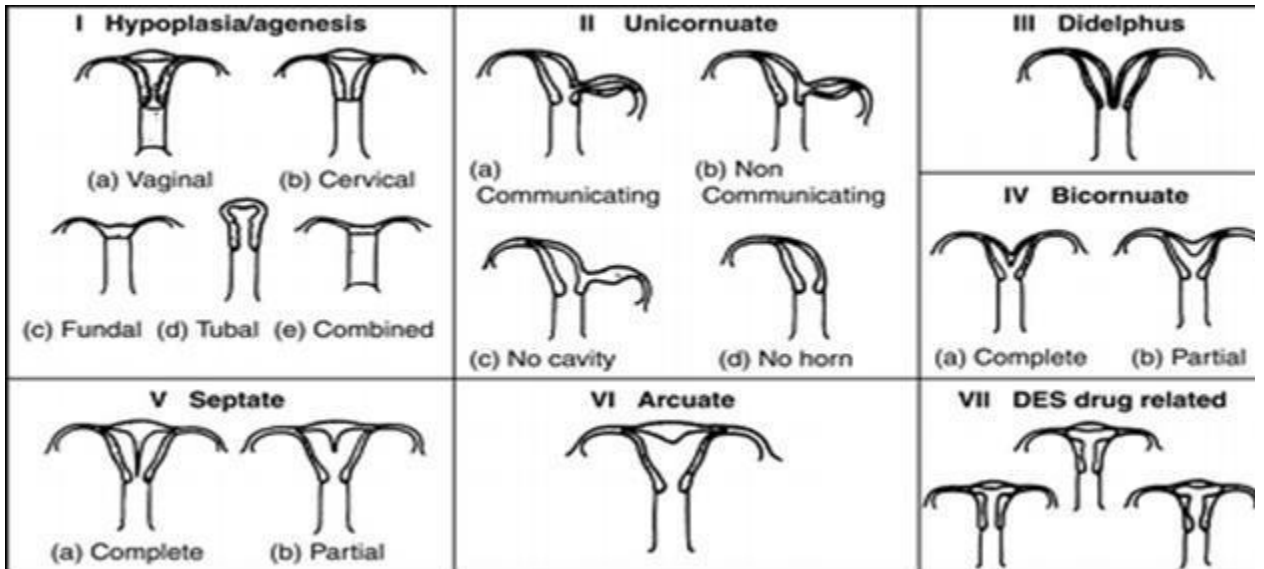
KlasIII: Uterus didelfis

KlasIV: Uterus bikornis

KlasV: Uterus septus

KlasVI: Uterus arkuatus

KlasVII: DES ile ilişkili.



Şekil:1 uterin anomaliler

Unikorn uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür, gebeliklerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır (23). Uterus didelfis, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. İki serviks ve iki uterus mevcuttur. Uterus didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık % 40'ı spontan abortusla sonuçlanmaktadır (20,23). Uterus bikornis, fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornu

uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı % 30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı % 40 bulunmuştur (21,23).

Uterus septus, normalde birleşmesi gereken 2 uterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur. Uterin septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların % 80-90'ını oluşturmaktadır. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (23). Birçok çalışmadan elde edilen veriler, uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının % 85 olduğunu göstermektedir (21,23).

Uterin leiomyomlar: Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır (22). Gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçları; submükoz myomlarda kötü, fakat 5-7. cm.'in altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmemektedir (21,22). Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı diğer spesifik semptomlar yoksa, cerrahi gereklilik yoktur. İntrauterin adezyonlar: Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir. En sık görülen küretaj nedenin spontan abortuslar olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır (23). İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliği neden olabilecek inflamasyondur (23).

Servikal yetmezlik tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda %8-15 oranında tespit edilmiştir. Klasik öykü, ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu sonrası gelişen 2. trimester gebelik kayıplarıdır. HSG'de gebe olmayan bir kadında servikal kanal huni şeklinde, 6mm veya daha geniştir. Gebe kadında TVUSG'de servix 2,5 cm den daha kısadır (5,20).

### **2.3.3. Alloimmün nedenler**

Endometriyumda bulunan immün ve inflamatuvar hücrelerin ürettiği sitokinler üreme fonksiyonunu etkileyebilirler. Gebelik ürününün yarısı genetik yük olarak paternal kökenli olmasına rağmen sağlıklı gebeliklerde immünolojik ret olayı görülmemektedir. Altıncı kromozom üzerinde bulunan ve immün cevabı kontrol eden major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri klas I ve klas II MHC genlerini

kodlarlar. Klas I antijenleri HLA (human leukocyte antigen) A,B,C, klas II antijenleri ise HLA-DR, DP, DQ'dur. Klas I antijenleri vücuttaki hemen hemen tüm hücreler üzerinde bulunur ve kişinin immünolojik kimliğini gösterir. HLA antijenleri spermatozoa, oosit, morula ile blastokist evresindeki erken embriyo üzerinde bulunmazlar (4,11).

Trofoblastların klasik HLA antijenleri taşımadıkları halde bir çeşit klas I antijeni olan HLA-G antijenini taşıdığı bulunmuştur. Bu antijenin trofoblastta ait diğer antijenlerin tanınmasını engelleyerek maternal immün cevaba engel olduğu düşünülmektedir.

Trofoblastlar ayrıca TLX (trofoblast –lenfosit cross- reaktif antijen) antijenleri taşırlar. Bu antijenlerin annenin immün sisteminin konseptusu bir şekilde tanıyarak, embriyonun annenin ürettiği bloke edici faktörler aracılığı ile korunmasını sağladığı ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre, bu antijenlerin anne tarafından baba ile benzer antijenlere sahip olunması nedeniyle tanınmaması, bloke edici faktörlerin yokluğuna bu da düşüğe yol açmaktadır (4,5). Paternal genetik yüke yönelik immün cevabın nasıl engellendiği tam olarak anlaşılammıştır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının oluşmasında öne sürülen mekanizmalar arasında anne-baba arasında HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir (5,25)

İmplantasyon zamanında tüm endometrium lenfosit topluluğunun %70-80'ini tek bir hücre tipi oluşturmaktadır. Bu hücre tipinin desidual granüler lenfosit, büyük granüler lenfosit ve desidual naturel killer (NK) hücreleri olarak farklı isimleri vardır. Her ne kadar birçoğu bu hücrenin bir NK hücresi çeşidi olduğuna inansa da, bu isim çeşitliliği, bu hücrenin periferden ayrıştırılan benzer hücrelerden farklı olduğunu vurgulamaktadır. Bunların bir NK hücresi olduğu varsayılırsa, implantasyon bölgesi insanlarda hastalıkta ve sağlıktaki en yoğun NK hücresi toplanma alanını oluşturur. Son zamanlarda bu NK hücrelerinin gebelik kayıplarında rol oynadığı hayvan modellerinde gösterilmiştir ( 26,32).

## **2.4. Hümmöral Mekanizmalar**

### **2.4.1. Antifosfolipid sendromu**

Antifosfolipit antikor sendromu fosfolipidlere veya anyonik fosfolipidlere bağlı plazma proteinlerine karşı oluşmuş antikorlarla karakterize bir sendromdur. Sıklığının genel populusyonda %2, venöz tromboembolili populusyonda %14 olduğu kabul edilmektedir.

#### **2.4.1.1. Primer antifosfolipid antikor sendromu**

Antifosfolipid antikor sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularını açıklayan herhangi bir etyolojik faktör saptanamadığında primer antifosfolipid antikor sendromundan söz edilir.

#### **2.4.1.2. Sekonder antifosfolipid antikor sendromu**

Diğer bir hastalıkla birlikte antifosfolipid antikor sendromu bulguları saptanırsa sekonder antifosfolipid antikor sendromundan söz edilir.

Antifosfolipit antikor sendromu spesifik lupus antikoagölan, antikardiolipin ve nonspesifik antinökleer antikor (ANA) pozitif olan geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Bu sendromun 2. ve 3. trimester gebelik komplikasyonları ve fetal kayıplarla ilişkisi kanıtlanmıştır. %7-25 oranında tekrarlayan düşüklere yol açtığı bulunmuştur (27). APAS tanısı tromboembolizm öyküsü veya aPL (anti-fosfolipit antikor) ile ilgili gebelik komplikasyonları olan kadınlarda yüksek titrede antikardiolipin IgG ve/ veya lupus antikoagölan testlerinin pozitif olmasıyla konur. APAS'lı kadınlardaki gebelik kaybı patolojisi, anormal plasental fonksiyona bağlı (plasental tromboz ve infarkt) gelişen uteroplasental sirkölasyonun bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (27,66). aPL'ler sinyal transdüksiyon mekanizmalarını engelleyerek endometriumun desidualizasyonunda defektlere yol açar. Endometriumun desidualizasyonundaki defektler aPL'nin gebelik kayıplarına yol açmasındaki altta yatan sebep olabilir çönkü aPL'li gebelik kayıplarında en yaygın histolojik bulgu desiduada trofoblast invazyonunun defektif olmasıdır. Bu zayıf trofoblast invazyonu aPL'li gebelerdeki geç dönem 2. trimester ve 3. trimesterde artmış preeklampsi ve IUGR riskini açıklayabilir (11,27).

APAS (Antifosfolipid antikor sendromu) tanısı için 1998 yılında Japonya'da yapılan 8. Antifosfolipit Antikor sempozyumunda tanı kriterleri yeniden değerlendirilmiştir ve Sapporo kriterleri ortaya çıkmıştır. Bir hastanın APAS tanısı

alması için aşağıdaki klinik bulgulardan bir veya daha fazlasına ve laboratuvar bulgularından bir veya daha fazlasına sahip olması gerekir (28).

Klinik bulgular:

1.Kesinlik kazanmış herhangi bir tipteki damar trombozu olayı

-Venöz

-Arteryel

-Küçük damar

2.Gebelik komplikasyonları

- 10. Gebelik haftasından küçük 3 veya daha fazla ardışık spontan gebelik kaybı

- 10. Gebelik haftasından sonra bir veya daha fazla fetal ölüm

- Ağır preeklampsi veya plasental yetmezliğe ikincil olarak 34. gebelik haftasından önce bir veya daha fazla preterm doğum

Laboratuvar:

1.IgG veya IgM izotipindeki antikardiolipin antikorlarının plazma düzeylerinin orta veya yüksek seviyelerde pozitif olması

2.Lupus antikoagülan plazma seviyelerinin pozitif olması

Testler 6 hafta veya daha uzun arayla yapılan 2 veya daha fazla ölçümde pozitif olmalıdır.

Aspirin, steroidler, intravenöz immünglobulin (IVIg) ve heparin gibi farklı tedaviler APAS'lı kadınların gebelik sonuçlarını iyileştirmek için kullanılmıştır. Bir metaanalizde aspirin ve heparinin tek başına veya kombine kullanımının tekrarlayan düşükleri olan ve APAS'lı kadınlarda canlı doğum oranını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (11,28). Bu tedavi gebelik sonuçlarını %54 oranında iyileştirir, canlı doğum oranlarını %70'e kadar çıkarabilir (29). Tekrarlayan düşükleri olan ve persistan antifosfolipit antikor (aPL) değerleri pozitif olan tedavi edilmemiş kadınlarda canlı doğum oranı %10'dur. Randomize kontrollü bir çalışmada aPL pozitif olan tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda günlük 75 mg düşük doz aspirin tedavisiyle canlı doğum oranları %40'a çıkmıştır. Aspirin tedavisine düşük doz heparin eklendiğinde bu oran %70'e çıkmıştır (27).

Bazı araştırmalarda antitiroid antikolarının da gebelik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak randomize çalışmaların sonuçlarına göre, antitiroid antikolarının TKG ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir ve ayrıca antitiroid antikor pozitifliğinin günümüzde etkin tedavisi de mevcut değildir (30,31). Bu nedenle tiroid otoantikor taramasının da TKG değerlendirmesi güncel algoritmasında yeri yoktur.

## **2.5. Diğer faktörler:**

Tekrarlayan gebelik kaybı, gelişen plasentada damar endotelindeki büyüme faktörlerinin desiduadaki reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir. Hücresel ve hücre dışı matrix yapışma özellikleri bu iletişimde etkili olabilir. Son zamanlarda uterusun kabullenebilmesi olgusu, Lesley tarafından özellikle integrinlerin önemine ve implantasyonda integrin değişiminin zamanlamasına vurgu yapılarak gözden geçirilmiştir. Bazı yayınlar tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda endometrium msin salgısındaki azalmayı ve endometriumun znebilir hücreler arası adhezyon molekülü salgısının azalmasını rapor etmişlerdir. Apoptoz normal plasenta gelişimi için yaşamsal bir rol oynayabilir. Fas-fas bağı ve c12 gibi iki önemli apoptoz yolu da tekrarlayan gebelik kaybı ve kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (11).

## **2.6. Kalıtsal (herediter) Trombofililer**

Gebelikte koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonunun artması, antikoaglan düzeylerinin ve fibrinolitik kapasitenin azalmasına bağlı kazanılmış bir hiperkoaglabilit durumu vardır. Normal gebelikte fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyelerinde artış ve protein S miktarlarında azalma sonucu pıhtılaşma eğilimi artmaktadır. Trombofili tromboz eğiliminin arttığı bir grup pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir (40). Gebelikteki bu artmış hiperkoaglabilit DVT, pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik durumlar, tekrarlayan düşükler, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve ablatio plasenta gibi gestasyonel vasküler komplikasyonlara predizpozisyon oluşturur. Bu gebelik komplikasyonları gebeliklerin %15'ini etkiler. Fetal ve maternal morbidite ve mortaliteye sebep olur. Gestasyonel vasküler komplikasyonların sıklıkla maternal kalıtsal ya da kazanılmış trombofilik risk faktörleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir



(38,39). Koagulasyona artmış eğilim edinsel veya kalıtsal nedenlerle olabilir. Edinsel trombofililerin tipik örneği APS'un TGK'daki önemli rolü önceki bölümde bahsedilmiştir. Son zamanlarda diğer edinsel ve herediter trombofililerin TGK'da önemine dikkat çekilmiştir. Bu grupta aktive protein C rezistansı (aPCR), protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein S, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir. Kalıtsal trombozların en sık sebebi olan aPCR'nın %95'inde sebep bir nokta mutasyonudur (Faktör V Leiden, FVL). Bu mutasyon taşıyıcılarında tromboz riski heterozigotlarda 5–10 kat, homozigotlarda 80–100 kat artmıştır. Tromboz riski Heterozigot Protrombin mutasyon taşıyıcılarında (Faktör II G20210A) 2 kat, heterozigot AT-III eksikliğinde 20–50 kat, homozigot hiperhomosistinemide (metilen tetrahidrofolat redüktaz;MTHFR C677T) ise 2 kat artmıştır (38,41)

### **2.6.1. Aktive protein C rezistansı**

Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin APC'ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (41).

Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasit 506 pozisyonunda glutamin ile arginin arasındaki yer değişikliğinin sonucudur. Normal pıhtılaşmada aktive protein C, faktör Va ve faktör VIII a ' yı spesifik bölgelerde ayrılma ile inaktive eder. Faktör V mutasyonunun varlığında bu faktörün ayrılması inhibe olur, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar. Bu mutasyon gebe olmayan bireylerde APC direncinin yaklaşık % 95 inden sorumludur ve bilinen en sık tromboza genetik predispozisyonudur (47) .

Genel insidans beyaz kadınlarda % 3-7 arasında değişmektedir, kalıtımı otozomal dominanttır. Ancak bir alleli olanlar (heterozigot), her iki alleli olanlara göre (homozigot) venöz tromboemboli (VTE) açısından daha az risk taşımaktadırlar. Tromboembolik hastaların % 20 – 40 ' ında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu mevcuttur. Emboli atağı geçirmeyen birçok kadında da heterozigot mutasyon bulunabilir .Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (45).

Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle var olan trombotik predispozisyonun takip eden gebeliklerde uteroplental yatakta tromboza neden olabileceği hipotezi

birçok yazar tarafından test edilmiş ve kanıtlanmıştır (44). Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı 1. ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, tekrarlayan gebelik kayıpları ile de ilişkilidir. Ancak Faktör V Leiden Mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (41 ,45).

Yapılan çalışmalar sonucunda en yüksek insidans Kıbrıs Rum toplumunda (% 13,3) ve İsveç'te (% 14,7), en düşük insidans ise Hollanda (% 2,9) ve İtalya'da (% 2,5) saptanmıştır (45). Ülkemiz ise mutasyonun en sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır. Buna karşın Afrika popülasyonunda mutasyon tespit edilmemiştir ve Asya ülkeleri veya Asya kökenli oldukları düşünülen etnik grupların birçoğunda da mutasyon saptanamamıştır. Ortadoğu popülasyonunda ise Avrupa popülasyonuna yakın oranlar tespit edilmiştir. Tüm bunlar mutasyonun tek orijinli olduğunu düşündürmektedir (41, 44).

Faktör V Leiden Mutasyon taramasının yapılması önerilen durum ve kişiler şunlardır:

- 50 yaşından önce venöz tromboz geçirenler
- Tekrarlayan venöz tromboz atakları geçirenler
- Atipik damarlarda tromboz geçirenler
- Gebelikte, lohusalıkta ya da doğum kontrol hapı kullanırken venöz tromboz geçirenler
- Ailesinde venöz tromboz öyküsü olan kişilerde ilk kez venöz tromboz ortaya çıktığında
- Ailesinde bilinen faktör V Leiden mutasyonu olanlar
- Gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde nedeni açıklanamayan ani gebelik kaybı öyküsü olanlar
- Gebeliklerinde açıklanamayan şiddetli preeklampsi, abruptio plasenta ve intrauterin gelişme geriliği olanlar
- 50 yaşından önce kalp krizi geçiren ve sigara içen kadınlar.

Aşağıdaki durumlarda ise Faktör V Leiden taramasının yapılması önerilmemektedir:

- Genel popülasyonda tarama amacıyla
- Hamilelik öncesi veya doğum kontrol hapı kullanmaya başlamadan önce rutin test olarak
- Yenidoğanlarda rutin tarama testi olarak

### 2.6.2. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (Faktör II), 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir, yarılanma ömrü 1.25–3,5 gündür.

Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan “trombin” ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan “protrombin fragman 1,2” oluşur. Trombin fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler, FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C’yi aktive eder (46). Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translasyona uğramayan 3’ bölgesine (3’-UTR) rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde guanin nükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır. Heterozigot mutasyon beyaz popülasyonda % 2-3 olarak görülür. Gebelikteki tromboembolilerin % 17 sinden sorumludur. Asemptomatik Faktör V Leiden taşıyıcısında olduğu gibi VTE için benzer risk taşımaktadır (47).

Mutasyon ile protrombin düzeyi arasındaki ilişki, mutasyonun gen üzerindeki yerleşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (45,47). Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2, tromboemboli öyküsü olanlarda % 6 ve seçilmiş aile öyküsü olanlarda % 18 oranında rastlanmıştır. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski 2,8 kat daha fazladır (47).

### 2.6.3. Hiperhomosisteinemi

Trombofili etkeni olan bir diğer mutasyon ise metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Timidin yerine Sitozin gelmesi ile ortaya çıkar (C677T). Bu mutasyon sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır. Homosistein Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur (sistationin B sentetaz) ya da remetilasyon yolu ile metionine geri çevrilir (5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz) (42,43,46). Her iki yoldaki defektler homosistein artışına neden olur. Homosistein ateroskleroz ve VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Polimorfizmin nedeni ya sistationin B sentetazda otozomal dominant defekt (popülasyonun %0,3–1,4ü) ya da daha sık olarak 667C-T metilentetrahidrofolat (MTHFR) mutasyonu için otozomal resesif homozigositidir (beyazların % 6–12 sidir) (48) . Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden

hiperhomosistinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir. Yeterli folat desteği mutasyonun fenotipik ekspresyonunu önleyebilir (42,47)

Homosistein endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde advers etkileri modifiye ederek, endotel ile koagülasyon sistemleri arası etkileşimde rol oynar. Serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar. Artmış oksidatif stres preeklampsiye predispozisyon oluşturabilir. Doku faktörü ekspresyonundaki artış, protein C aktivitesindeki azalma, plazminojen aktivatörlerindeki düşüş koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur (48). Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur . Hiperhomosistinemi açlık homosisteinindeki artışa göre 3 gruba ayrılır .

- 1) Şiddetli (> 100 µmol/ lt)
- 2) Orta (25 –100 µmol/lt)
- 3) Hafif (16-24 µmol/lt)

Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle % 30 - % 50 azalır (46,48).TGK ile hiperhomosistinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır.TGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon prevalansı, anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TGK 'da anormal uteroplasental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları kuvvetlendirmektedir (47,48).

Raziel ve ark. normal popülasyona göre TGK'da hiperhomosistinemi ve MTHFR mutasyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir (48) . Ancak rapor edilen birçok çalışmada da TGK ve MTHFR C667T mutasyonu ilişkilendirilememektedir (44, 47). Onaltı haftadan önce olan gebelik kayıpları ve hiperhomosistinemi arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde OR 1,4 ( 95%CI,1.0-2.0) olan zayıf bir ilişki bulunmuştur (46). Günümüzde TGK'da homosistein düzeylerinin tekikini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır .

#### **2.6.4. Protein C eksikliği**

Protein C karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı serum proteaz inhibitörüdür. Protein C eksikliğinin genel popülasyondaki prevalansı % 0,15–0,8 arasındadır ancak VTE öyküsü olanlarda % 2,7 – 4,6 olarak bulunmuştur (48,50). Heterozigot hastaların 45 yaşında VTE geçirme riski % 50'dir. Homozigot yetmezlik şiddetli tromboz ve neonatal purpura fulminans ile ilişkilidir. Protein C eksikliğine yol açan 100'den fazla mutasyon vardır. Çoğu mutasyon hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Bu

mutasyonlar protein katlanmasında destabilizasyona yol açarlar. Bu da salgılanan protein C'nin miktarının azalmasına veya çok kısa yarı ömürlü olmasına neden olur. Tip 1 defekti olan hastaların çoğu heterozigottur ve protein C seviyeleri % 50 civarındadır. Heterozigotların çoğu asemptomatiktir. Homozigotlarda ise protein C düzeyleri neredeyse saptanamayacak seviyededir ve ağır trombotik hastalık mevcuttur. Tip 2 defekte yol açan mutasyonlar ise düşük aktivite fakat normal antijen seviyeleri ile seyreden disfonksiyonel protein C oluşumuna neden olur. Protein C düzeyleri gebelikte değişmez ( 50).

### **2.6.5. Protein S eksikliği**

Protein S, K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Başlıca hepatosit, nöroblastoma, böbrek hücreleri, testis, megakaryositler ve endotelial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca trombosit alfa granüllerinde de bulunmaktadır ve IL-4 etkisiyle Thücrelerinden de salınmaktadır. Herediter protein S eksikliğine bağıltromboz eğilimi ilk olarak 1984'de tanımlanmıştır. Kalıtım otozomal dominanttır. Protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon vardır. Hastalığın en sık şekli olan Tip 1 protein S eksikliğinde total protein S antijeni, serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi birlikte azalmıştır. Tip 2a'da serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir (49, 50).

Protein S'nin yaklaşık % 60'ı C4b-binding proteine bağlanmaktadır, bu protein de komplemanı düzenlemektedir. Gebelikte C4b-binding protein düzeyleri arttığı için protein S serbest düzeyleri normalin % 40 – 60'ına inmektedir. Protein S değerleri gebelikte azaldığı için bir bozukluk ancak gebeliğin dışında ya da postpartum 6 -8 . haftalarda doğrulanabilir. Genel popülasyonda prevalansı % 0,1 den azdır ve VTE öyküsü olan hastaların % 2,2 inde bulunmaktadır (50).

### **2.6.6. Antitrombin III eksikliği**

AT III eksikliği ilk bulunan herediter trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı 1/2000–1/5000 arasında değişmektedir. AT III (antitrombin III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından artırılır (49). Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur (49). Faktor

Xa, IXa, XIa ve XII yi inhibe eder ve aynı zamanda membrana bağlı doku faktör-VIIa kompleksi dissosiasyonunu hızlandırır (50).

İki çeşit antitrombin III yetmezliği vardır. En sık görülen protein düzeylerinde ve aktivitesinde azalma görülen tip 1'dir. Tip 2'de düzeyde azalma yoktur ancak disfonksiyonel aktivite mevcuttur. AT seviyeleri genellikle gebelikte değişmez ancak bir akut trombotik olay sırasında, nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir.

AT yetmezliği fetal kayıpla ilişkilendirilmiştir. Preston ve ark . AT III yetmezliği olan hastalarda ölü doğum (OR 5,2 , 95% CI,1.5-18.1) ve abortus (OR 1,7 , 1.0-2.8) riskini artmış olarak bulmuştur (50).

## **2.7. Endokrin Faktörler**

### **2.7.1. Düşük progesteron düzeyi:**

Progesteron proliferatif bir endometriyumun sekretuar endometriyuma dönüşmesi için birincil gerekli faktördür. Bu değişim endometriyumu embriyonun implantasyonuna hazır hale getirir. 1929 yılında Allen ve Corner'ın corpus luteumun fizyolojik görevlerini özetledikleri çalışmalarının yayınından bu yana düşük progesteron düzeyleri habitüel abortuslar için suçlanmıştır. Trofoblastın steroidogenik kapasitesini kazandığı 7.gebelik haftasına kadar luteal desteğin önemi büyüktür. 7. gebelik haftasından önce corpus luteumun ortamdaki uzaklaştırılması gebeliğin düşüğüyle sonuçlanır. Eğer bu hastalara eksojen progesteron verilirse düşük önlenebilir (65).

### **2.7.2. Luteal faz yetmezliği**

Siklus günü ile histolojik günleme arasında en az 3 gün fark bulunması ve bunun en az iki siklusda gösterilmesi şeklinde tariflenen LFY tekrarlayan gebelik kayıplarının tartışılmalı nedenleri arasındadır. Endometrial biopsilerin değerlendirilmesinde konulan histolojik günleme tanısının değerlendiren kişiye göre farklı olabilmesi, hatta aynı preparatın değişik zamanlarda aynı kişi tarafından değerlendirilmesinde bile belirgin fark olması nedeniyle yöntemin, dolayısıyla tanının güvenilirliği azalmaktadır. Endometriyal biopsinin invaziv, ağrılı ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle serum progesteron seviyelerinin tespiti alternatif teşhis yöntemi olarak önerilmiştir. Progesteronun pulsatil salgılanması nedeniyle tek örnek yerine, üç

örnek alınmasını ve üçünün toplamının 30 ng/dL ve üzerinde olması halinde LFY ihtimalinin ortadan kalktığı belirtilmiştir. Ancak TGK grubunda uygulanan prospektif, kontrollü bir çalışmada endometriyal biopsi sonuçlarına göre %17 LFY tespit edilirken serum progesteron seviyeleri tüm hastalarda normal bulunmuştur (11,26). Sonuç olarak standart teşhis kriterlerinin olmaması, kontrollü çalışmalarda TGK etiyojisindeki olası rolünün ispatlanamaması ve LFY'ne yönelik tedaviye rağmen TGK oranlarında iyileşme gösterilememesi nedeniyle, LFY'nin TGK üzerinde önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Pratik uygulamada ampirik progesteron takviyesi sıklıkla uygulanmakla birlikte yararı çok tartışmalıdır. Gebelik kaybını önlemeye yönelik hormon tedavisi ancak LFY teşhisi kesin olarak konmuş ise önerilmelidir (11,26).

### **2.7.3 Desidual immüitenin endokrin yöntemi**

Endometriumun desiduaya dönüşmesi uterin mukoza üstündeki tüm hücre tiplerini etkiler. Bu morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler implantasyonu kolaylaştırdığı gibi trofoblast invazyonuna yardım eder ve maternal dokunun aşırı invazyonunu engeller. İlgili çekici olan kesit ekstrasvillöz trofoblastların uterin mukozayı kaplayan lökositlerle olan ilişkisidir (11).

İlk trimesterde implantasyon alanındaki yoğun NK hücreleri gebeliğin devamı için gerekliliğini gösterir. Bu hücreler HLA ekspresyonu çok az ya da yok olan hücreleri hedefler (11,37). HLA-1'in modifiye formlarını eksprese eden ekstrasvillöz trofoblastlar NK hücrelerinin öldürücü etkisine dirençlidirler bu sayede de normal plasentasyon için gerekli invazyon mümkün olur. Bu CD56 hücreleri büyük ihtimale uterus içindeki öncül hücrelerinden gelişirler çünkü kanda yok denecek kadar az rastlanırlar (37). Bu hücrelerin proliferasyonunu indükleyebilen yegane sitokin IL-2'dir. IL-2 aynı zamanda NK hücrelerinin lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücrelerine dönüşümünü de sağlayan sitokindir. LAK hücrelerinin ilk trimester trofoblast hücrelerinin lizisine yol açıcı etkinliği mevcuttur. Tahmin edileceği üzere in vivo olarak uterin implantasyon alanlarında IL-2'ye rastlanmaz, zira eğer ortamda bulunsaydı tüm trofoblast hücrelerinin ölümünü sağlayacak NK aktivasyonuna neden olurdu. Trofoblastların üzerindeki HLA ekspresyonu interferonlar tarafından artırılır ve bu sayede de LAK hücrelerinden koruma sağlanır. Uterin endometriumdaki hassas denge trofoblast yüzeyindeki HLA ekspresyonu ile NK hücrelerinin lenfokinlerle

aktivasyonu arasındadır. Bu iyi ayarlanmış denge trofoblast invazyonunun dengeli ve yeterince olmasını sağlar (11,37).

#### **2.7.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları**

Hipo tiroidi iki şekilde bulunabilir; Klinik hipotiroidide tiroid hormonları düşük, TSH yüksektir, Sub klinik hipotiroidi de ise tiroid fonksiyonları normal iken TSH hafif yüksektir. Hipotiroidiye neden olan en sık etkenler iyot eksikliğidir, gelişmiş ülkelerde ise Hashimoto tiroiditidir. Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %0,3-0,5; subklinik hipotiroidi görülme sıklığı %2-3 dolayında bildirilmektedir (72).

Tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kayıp riski artmaktadır. Gebelik kayıp insidansı normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroid kadınlarda çok düşük iken, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikar hastalarda TSH düzeyiyle birlikte belirgin şekilde yüksektir (30). Bu gözlemler subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve TGK olan kadınlarda TSH taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir (30,31).

#### **2.7.5. PCOS**

Polikistik over sendromu (PCOS) olgularının %36-56'sında TGK saptanmaktadır. PCOS olgularında gebelik kaybı lüteinize hormon (LH), testosteron, androstenedion artışı ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında fertil gruba göre de sadece insülin direnci (PCOS olmadan) olan olgularda da TGK sıklığı artmaktadır. Hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artış, uterin vasküler dirençte düşüklük yaratarak gebelik kaybına neden olduğu düşünülmektedir (33,34,61). PCOS ve insülin direnci olgularına metformin verilmesinin implantasyon oranlarında düzelme yapması ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bu nedenle seçilmiş olgularda klinik/laboratuvar olarak PCOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir (33,34)

#### **2.7.6. Hiperprolaktinemi**

Hiperprolaktineminin korpus luteum fonksiyonunu bozduğu ve erken gebelik ürününün gelişmesini etkilediği, gebelik kaybı ile sonuçlanan olgularda erken gebelik



döneminde prolaktin düzeyinde yükseklik olduğu bilinmektedir. Ancak gebelik döneminde hiperprolaktinemi tedavisi verilen ve verilmeyen olguları içeren randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre gebelik kaybının önlenmesi açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu nedenle rutin prolaktin taramasının yararı yoktur (35,36).

### **2.7.7. Diabetes mellitus**

Diyabeti olan kadınlar metabolik kontrolleri iyi olduğu sürece normal kadınlardan daha fazla abortus yaşamazlar (24,36). Ancak diyabeti olan ve ilk trimesterde yüksek glukoz ile HbA1C düzeyleri olan kadınlarda hem fetal kayıp hem de fetal anomali oranı belirgin olarak artmıştır (36). Glukoz kontrolü yetersiz olan insülin kullanan diyabetli kadınlarda normal topluma göre 2 ya da 3 kat artmış spontan abortus oranı mevcuttur. Herhangi bir zamanda bakılan glukoz düzeyi normalin üstünde olmadıkça asemptomatik kadınların diyabet taramasına gerek yoktur (5,36).

### **2.8. Enfeksiyöz Nedenler**

Enfeksiyöz ajanlar, toksik metabolik ürünleri, endotoksin, ekzotoksin, ya da sitokinler uterus yada fetoplasental yapı üstünde etkili olabilir. Fetüsün enfeksiyonu, organ hasarı ya da fetal ölüme yol açarak gebeliği sonlandırabilir. Plasentanın enfeksiyonu plasental yetmezlik ve fetal ölüme yol açabilir. Enfeksiyon ajanının asendan bulaşı sonucu endometriumun kronik enfeksiyonu (M.Hominis, Klamidya, Ü.Üreolitikum, HSV) implantasyonu bozabilir. İlk trimesterde oluşan amnionitis üçüncü trimesterdeki koryoamnionitis ile aynı şekilde erken doğum eylemine yol açabilir. Tekrarlayan gebelik kayıpları içinde enfeksiyonların yeri çok sınırlıdır. Her ne kadar enfeksiyonlar gebelik kaybına neden olarak bildirilse de çalışma sayısı azdır. Tekrarlayan gebelik kaybına neden olmakla birçok organizma suçlanmakla beraber üzerinde konsensus sağlamış bir ajan yoktur (56,57).

### **2.9. Çevresel Faktörler**

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi, gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak bilinmektedir. Kafeinin gebeliğin ilk trimesterinde tüketiminin güvenli alt sınırı konusunda oluşmuş bir konsensus yoktur. Ancak günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin artmış spontan abortusla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İlk trimesterde günde

10 adetten fazla sigara içenlerde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (51). Dsk doz alkol alanlar, haftada 7 kadehten fazla sarap içenler ve alkolikler üzerinde yapılan çalışmalarda abortus riskinin arttığı saptanmıştır (52). Anestetik gazlar, perklor etilen (kuru temizleme solventi) ve diğer organik çözücüler ve ağır metallere (civa, kursun) maruz kalmak gebelik kayıp nedenleri olarak bildirilmiştir. Egzersiz programları riski arttırmaz iken, yatak istirahati tekrarlayan gebelik kayıp riskini azaltmamaktadır.

### **2.10. Nedeni Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı**

Doğru ve sistematik incelemeden sonra bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yarısından fazlasında reproduktif öyküsünü ıklayabilen bir neden saptanamamaktadır. oğunda bir sonraki gebelik de aynı şekilde sonuçlanmaktadır. Daha nceki gebeliği ikinci trimester kayıpla sonuçlanan kadınlarda prognoz kötüdür ve preterm doğum, ölü doğum ve yeni doğan ölüm riskleri yüksek olmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlara birçok klinisyen erken gebelik boyunca ampirik olarak eksojen progesteron desteği önermektedir. Diğer sık önerilen tedavi yöntemi düşük doz aspirindir. Tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan hastaların bu kayıplardan sonra gerek yardımcı üreme yöntemleriyle gerekse de spontan yollarla canlı ocuk doğurdukları gebeliklerinin seyri de bu hastalar açısından birtakım riskler taşıyabilir (11,50).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine mart 2008 - mart 2011 tarihleri arasında, tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle başvuran ( en az ardışık 2 düşük öyküsü) 572 hasta arasından etiyolojiye yönelik parental kromozom analizi, müllerian anomali, Diabetes mellitus, Tiroid endokrinopatisi, trombofili (MTHFR C677T, MTHFRA1298C, faktör 5 Leiden mutasyonu, protrombin G20210A gen mutasyonu, protein C,protein S,antitrombin 3) Anti fosfolipid antikorları (antikardiyolipin igG ve igM, lupus antikoagülanı, ANA) yönünden tetkiklerin hepsi yapılmış hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların bilgileri ve tetkik sonuçları hastane arşivinden bulundu. Davetimizi gönüllü olarak kabul eden ve yukarıda adı geçen tetkikleri tam 114 hasta çalışmaya alındı. Hastaların adı, soyadı, yaşı, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları, abortus haftaları kaydedildi. Mevcut hastalıkları ve geçirilmiş operasyonları kaydedildi. Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (m) formülü ile body mass indexi (VKİ)=vücut kitle indexi (VKİ) hesaplandı. BMI <25 arasında olanlar normal kilolu, 25-30 ( ≥25, <30) arasında olanlar fazla kilolu, ≥30 olanlar obez olarak sınıflandırıldı.

Çalışma grubundaki hastalar hiç başarılı gebeliği olmayanlar ( canlı doğum öyküsü olmayan), primer habituel abortus ve en az bir canlı doğum öyküsü olanlar, sekonder habituel abortus olarak iki gruba ,abort sayılarına göre 2 abort yapanlar, 3 abort yapanlar ve 4 ve üzeri abort yapanlar olarak 3 gruba, sadece 12 haftanın altında abort yapanlar, sadece 12 haftanın üzerinde abort yapanlar ve 12 haftanın hem altında hem üzerinde abort yapanlar 3 gruba ayrıldı.

Antitrombin 3, protein C, protein S, lupus antikoagülan Na-sitratlı tüplerde hemosil kiti ile, antikardiyolipin IgG ve IgM Elisa yöntemi ile ve Alegria cihazında organtek kiti ile, TSH, FT3,FT4 cobas kiti ile çalışıldı.

Hematoloji laboratuvarında EDTA'lı tüplere alınan venöz kan, FV Leiden, protrombin ve MTHFR gen mutasyonlarının tespiti için, Reel Time PCR yöntemi ile Light cycler cihazında çalışıldı. Tüm bulgular kaydedildi.

Hastalar ve eşleri kromozom analizi amacıyla tıbbi genetik laboratuvarında Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi uygulanmış, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği ile boyanarak her birey için 30-50 metafaz

plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirilmiş ve en az 10 bantlı metafazdan karyotip yapılmıştır. Karyotipte herhangi bir anomali tesbit edildiğinde enaz 50 bantlı metafazdan karyotip yapılmıştır. Qh+ saptanan kromozomlara C bantlama ps+ artışı saptanan kromozomlara NOR bantlama yapıldı. Tüm bulgular kaydedildi.

Hastalar mulleriyen anomalileri araştırmak için HSG ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel Analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciense)for Windows 15.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki sonuçların kıyaslanmasında  $\chi^2$  testi ve student T kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Hastalarımızın demografik özellikleri; Hastaların ortalama yaşı 29.71 ±6.61, VKİ ortalaması 23.7 ±5.7, ortalama gravida sayısı 4.14±1,92, ortalama parite sayısı 0.95±1.07, ortalama abort sayıları (3.16±1.31), ortalama yaşayan çocuk sayısı 0.81±0.95 olarak bulundu (Tablo 3).

Elli bir (%44,7) hasta primer habituel abortus, 63 (%55,3) hasta sekonder habituel abortus idi. 34 (%29,9) hasta 2 abort, 54(%47,4) hasta 3 abort, 26 (%22,8) hasta ise 4 ve üstü sayıda abortu mevcuttu. Elli bir (%51,8) hastada sadece ilk trimester kaybı, 15 (%13,2) hastada sadece ikinci trimester kaybı, 40 (%35,1) hastada ise hem ilk hemde ikinci trimester kaybı mevcuttu. Hastaların 6'sında (%5,3) tip 2 DM tesbit edildi. Hastalar tiroid endokrinopatisi yönünden değerlendirildiğinde; 4 hastada subklinik hipotiroidi, 5 hastada hipotiroidi, 2 hastada hipertiroidi tesbit edildi (Tablo 4). Hastalar müllerian anomaliler yönünden değerlendirildiğinde 6 hastada uterus bicornis, 4 hastada uterus septus, 1 hastada uterus didelfis, 3 hastada ise T şekilli uterus olmak üzere toplam 14(%12,3) hastamızda mulleriyen anomali saptandı (Tablo 5).

Tablo .3 Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Mean±SD	Min-Max
Yaş, yıl	29.71±6,61	19-48
VKİ	23,52±3,27	23,5-31-2
Gravida	4.14±1,92	2-12
Parite	0,95±1,07	0-5
Abort	3,17±1,13	2-10
Yaşayan	0,81±0,95	0-5

*VKİ=Vücut kitle indeksi, S.D=Standart sapma, Min-Max= Minimum-Maximum*

Tablo. 4 Hastalarda tiroid endokrinopatisi

Tiroid patolojisi	n,	(%)
Subklinik hipotiroidi	4,	3,5
Hipotiroidi	5,	4,4
Hipertidoidi	2,	1,8
Normal	103	90,4
Total	114	100

*n=hasta sayısı, %=Yüzde*

Tablo 5. Müllerian anomaliler

Müllerian anomali	n	(%)
Uterus bicornis	6	5,3
Uterus septus	4	3,5
Uterus didelfis	1	0,9
T şekilli uterus	3	2,6
Normal	100	87,7
Total	114	100

*n=Hasta sayısı %=Yüzde*

Kromozom analizi incelemesinde toplam 48 (%42,1) çiftin en az birinde kromozom sonucu 46XX veya 46XY'den farklı görünümde olduğu izlendi. sadece kadınlarda 22 (19,3), sadece erkekte 16 (%14,0), hem kadında hem erkekte ise 10 (%8,8) çiftte kromozom yapısında beklenenden farklı olduğu gözlemlendi. Hastaların kromozom analizinde 27 (%23,7) kadında 46 XX;9qh+, 3 (%2,6) kadında 46XX; inv (9), 1(%0,9) kadında 46XX 14ps+, 1(%0,9) kadında 46XX 1qh+ saptandı. Eşlerde yapılan kromozom sonucu 20 (%17,3) erkekte 46XY 9q+, 1 (%0,9)erkekte 46XY inv(9),2 (%1,8) erkekte 46XY 22ps+ ve 1 (0,9) erkekte 46XY 14ps+ tesbit edildi. Hasta ve eşlerinin kromozom sonuçları Tablo 6-8'da izlenmektedir.

Tablo 6.Çiftlerde kromozom analizi

Genetik sonuçları	n	(%)
Hastada	22	19.3
Eşinde	16	14.0
Heriki eşte	10	8.8
Yok	66	57.9
Toplam	114	100.0

*n=hasta sayısı,*

Tablo 7. Hastalarda kromozom analizi

Genetik anomali 46XX	n	(%)
9qh+	27	23,7
inv 9	3	2,6
14ps+	1	0,9
1qh+	1	0,9
Yok	82	71,9
Total	114	100,0

*n=hasta sayısı, %=Yüzde*

Tablo 8.Eşlerde kromozom analizi

Genetik anomali 46XY	n	(%)
9qh+	20	17,5
inv 9	1	0,9
22ps+	2	1,8
14ps+	1	0,9
Yok	90	78,9
Total	114	100,0

*n=hasta sayısı, %=Yüzde*

Hastalar trombofili açısından irdelendiğinde; 7 (%6,1) hastada heterozigot faktör 5 Leiden ve 6 (%5,3) hastada heterozigot protrombin gen mutasyonu olduğu izlendi. Faktör 5 Leiden ve protrombin gen mutasyonu hiçbir hastada homozigot mutasyon olarak izlenmedi. MTHFR C977T gen mutasyonu, 60 (%52,6) hastada izlendi. 51 (%44,7) hastada heterozigot, 9 (%7,9) hastada ise homozigot olduğu gözlemlendi. MTHFR A1298C mutasyonu 62 (%54,3) hastada izlendi; 51 (44,7) hastada heterozigot, 11 (%9,6) hastada ise homozigot gen mutasyonu şeklinde idi (Tablo 9). Protein C eksikliği 10 (%8,8) hastada, protein S eksikliği 17 (%14,9) hastada, Antitrombin 3 eksikliği ise 25 (%21,9), Antifosfolipid antikor sendromu 10 (%8,8) hastada bulundu (Tablo 10 ).

Tablo 9. Hastalarda trombofili gen mutasyonları oranları

Faktör	Heterozigot n, (%)	Homozigot n, (%)
Faktör V Leiden	7, (6,1)	-
Protrombin gen	6, (5,3)	-
MTHFR C677T	51(44,7)	9, (7,9)
MTHFR A1298C	51(44,7)	11, (9,6)

*n=Hasta sayısı, MTHFR=Metilen tetra hidrofolat redüktaz, %=Yüzde*

Tablo 10. Hastalarda faktör eksikliği ve AFA sendromu oranları.

Faktör	n	%
Protein C eksikliği	10	8.8
Protein S eksikliği	17	14.9
Antitrombin 3 eksikliği	25	21.9
AFA sendromu	10	8.8

*AFA=Anti fosfolipid antikor,n=Hasta sayısı, %=Yüzde*

Tablo 11. TGK da etiyolojik neden olarak farklı faktörler kabul edildiğinde oranları gösteren tablo.

	1 Faktör n, (%)	2 Faktör n, (%)	3 Faktör n, (%)	4 Faktör n, (%)	5 Faktör n, (%)
Grup 1	35, (30,7)	7, (6,1)	4, (3,5)	1, (0,9)	-
Grup 2	63, (55,3)	30, (26,3)	5, (4,4)	4, (3,5)	1, (0,9)
Grup 3	38, (33,3)	9, (7,9)	5, (4,4)	1, (0,9)	-
Grup 4	40, (35,1)	9, (7,9)	-	-	-
Grup 5	64, (56,1)	32, (28,1)	8, (7,0)	-	-
Grup 6	37	2			

*Grup 1: protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin 3 eksikliği, protrombin gen mutasyonu, Faktör 5 Leiden mutasyonu*

*Grup 2:Grup 1+ MTHFR*

*Grup 3:Grup 1+AFA*

*Grup 4: DM, TFT, Mülleriyan anomali,inversiyon 9, protrombin gen mutasyonu, Faktör 5 Leiden mutasyonu, AFA*

*Grup 5: TFT, Mülleriyan anomali,inversiyon 9, protrombin gen mutasyonu, Faktör 5 Leiden mutasyonu,MTHFR,*

*Grup 6:FVL+F2+Protein S eksikliği+AFA*

*AFA=Antifosfolipid antikor sendromu, DM=Diabetes mellitus,TFT=Tiroid fonksiyon testi, n=sayı, %=yüzde*

Primer habituel abortus ile sekonder habituel abortusların etiyolojik açıdan istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 51 (%44,7) hasta primer (hiç yaşayan çocuğu olmayan), 63 (%55,3) tanesi sekonder habitüel (en az bir canlı doğumu olan) abortus idi. Hastalar demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12). Primer habituel abortus grubunda 2 hastada DM sekonder habituel abortus grubunda 4 hastada DM tesbit edildi. İnversiyon 9 ların hepsi primer habituel abortus grubunda olması dikkat çekicidir (Tablo: 13-15). Mülleriyan anomali açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 16) . Gruplar trombofili yapan nedenler açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17-18).



Tablo 12. Primer ve sekonder habituel abortus gruplardaki hastaların demografik özellikler bakımından karşılaştırılması

	PHA(n=51) Mean±SD	SHA (n=63) Mean±SD	p
Yaş	29,50±5,62	29,88±7,35	0,762
VKİ	23,13±2,45	24,20±2,58	0,026
Gravida	4,14±1,92	4,14±1,93	0,988
Ortalama abort haftası	9,98±2,21	10,31±2,52	0,466
Ortalama abort sayısı	2,92±1,28	3,36±1,32	0,932

PHA=Primer habituel abortus, SHA=Sekonder habituel abortus, n=Hasta sayısı,

Tablo 13. Primer ve sekonder abortus grubundaki hastaların kromozom sonuçlarının karşılaştırılması

Kromozom anomalisi	PHA n, ( %)	SHA n, ( %)	Toplam n,( %)	X <sup>2</sup>	p
46XY					
9 qh+	9, (17,6)	11, (17,5)	20, (17,5)		
İnv 9	1, (2,0)	-	1, (0,9)		
22 ps+	1, (2,0)	1, (1,6)	2, (1,8)	2,565	0,633
14 ps+	1, (2,0)	-	1, (0,9)		

SD=Standart sapma, VKİ=Vücut kitle indeksi, PHA=Primer habituel abortus, SHA=Sekonder habituel abortus, n=Hasta sayısı %=yüzde

Tablo 14. Primer ve sekonder abortus grubundaki hastaların eşlerinin kromozom sonuçlarının karşılaştırılması

Kromozom anomalisi	PHA n , ( %)	SHA n, ( %)	Toplam n, (%)	X <sup>2</sup>	p
46XX					
9qh+	9, (17,6)	18, (28,6)	27, (23,7)		
inv9	3, (5,9)	-	3, (2,6)		
14ps+	1, (2,0)	-	1, (0,9)	7.256	0.123
1qh+	-	1, (1,6)	1, (0,9)		

PHA=Primer habituel abortus, SHA=Sekonder habituel abortus, n=Hasta sayısı %=yüzde

Tablo 15. Kromozom anomali tipine bakmaksızın hasta ve eşindeki kromozom anomalilerinin primer ve sekonder habituel abortus grupları arasındaki istatistikleri.

Kromozom analizi	PHA (n=51),(%)	SHA (n=63),(%)	X <sup>2</sup>	P:
Hastada	9(%40,9)	13(%59,1)	0,361	0,948
Eşte	7(43,8)	9(%56,3)	0,361	0,948
Herikisinde	4(%40)	6(%60)	0,361	0,948

PHA= Primer habituel abortus, SHA= Sekonder habituel abortus,n=hasta sayısı, %=Yüzde

Tablo 16. Mülleriyan anomaliler açısından PHA ve SHA gruplarının karşılaştırılması

Mülleriyan anomali	PHA	SHA
Bicornus	3	3
Septus	1	3
Didelfus	-	1
T şekilli	1	2

PHA: Primer habituel abortus, SHA: Sekonder habituel abortus

Tablo17.Primer ve sekonder habituel abortuslarda trombofili yapan genetik nedenlerin karşılaştırılması.

	PHA		SHA		p
	Heterozigot n, (%)	Homozigot n, (%)	Heterozigot n,(%)	Homozigot n, (%)	
FAKTÖR V LEİDEN	4, (%57,1)	-	3, (%42,9)	-	0,498
Protrombin	2, (%33,2)	-	4, (%66,8)	-	0,445
MTHFR (C677T)	23, (%45,1)	2, (%22,2)	28, (%54,9)	7, (%77,8)	0,350
MTHFR (A1298C)	19, (%37,3)	8, (%72,7)	32, (%62,7)	3, (%27,3)	0,096

PHA= Primer habituel abortus,SHA= Sekonder habituel abortus,n=hasta sayısı, %=Yüzde

Tablo 18. Primer ve sekonder habituel abortuslarda trombofili yapan nedenlerin karşılaştırılması

	PHA n, (%)	SHA n, (%)	X <sup>2</sup>	P
Protein C	4, (%7,8)	6, (%7,8)	0,544	0,511
Protein S	9, (%17,5)	8, (%12,7)	0,544	461
Antitrombin 3	12, (%23,5)	13, (%20,6)	0,138	0,710
Antifosfolipid Sendromu	3, (%5,9)	7, (%11,1)	0,963	0,326

PHA= Primer habituel abortus, SHA= Sekonder habituel abortus, n=hasta sayısı, %=Yüzde

İki abort yapan grupta 34 (%29,8) hasta, 3 abort yapan grupta 54 (%45,5) hasta, 4 ve daha fazla abort yapan grupta ise 26 (%22,8) hasta mevcuttu. Hastalar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 19). İki abort yapan grupta DM hiç izlenmedi, 3 abort yapan grupta 4 hastada, 4 ve üzeri abort yapan grupta ise 2 hastada DM tespit edildi. Gruplar arasında müllerian anomaliler, kromozom analizi ve trombofili özellikleri Tablo 20-23 te gösterilmiştir.

Tablo 19. Abort sayısına göre hastaların demografik özellikleri

	2 Abort (n=34) Mean±SD	3 Abort (n=54) Mean±SD	≥4 Abort (n=26) Mean±SD	P
Yaş(yıl)	29,67±5,77	29,61±7,70	30±5,28	0,970
Gravida	2,61±0,65	3,92±1,04	6,57±2,08	0,00
Parite	0,52±0,563	0,92±1,04	1,53±1,33	0,001
Abort	2,00±0,00	3,00±0,00	5,04±1,51	0,000
Yaşayan	0,47±0,56	0,79±0,97	1,27±1,15	0,005
Ort abort hft	9,50±2,45	10,28±2,24	10,41±2,88	0,258
BMI	23,51±2,40	23,55±3,86	23,60±3,02	0,994

n=Hasta sayısı, SD=Standart sapma

Tablo 20. Abort sayılarına göre grupların kromozom sonucuna göre karşılaştırılması

Kromozom analizi	2 Abort (n=34), (%)	3 Abort (n=54), (%)	≥4 Abort (n=26), (%)
Hastada	5, (%22,7)	12, (%54,5)	5, (%22,7)
Eşte	3, (%18,8)	6, (%37,5)	7, (%43,8)
Herikisinde	2, (%20)	6, (%60)	2, (%20)

*n=Hasta sayısı, %=Yüzde*

Hastalar trimesterlerine göre gruplandırıldığında sadece 1. trimester habituel abortus grubunda 59 (%51,8) hasta, sadece 2. trimesterde habituel abort yapan grupta 15 (%13,2) hasta, hem ilk trimesterde hem ikinci trimesterde abort yapan grupta 40 (%35,1) hasta tesbit edildi. Gruplar demografik olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 21). Sadece ilk trimester abortu olan 4 hastada ve hem ilk trimester hemde ikinci trimesterde abortu olan 2 hastada DM tesbit edildi. Kromozom anomalisi yönünden karşılaştırıldığında sadece ilk trimester abortu yapan ve hem ilk trimester hemde ikinci trimesterde abort yapan grup sadece ikinci trimesterde abort yapan grupta karşılaştırıldığında hastalardaki 9qh+ oranı artmış olarak tesbit edildi (Tablo 22). Hastaların eşleri için aynı durum sözkonusu değildi (Tablo 23). Trimester gruplarında kalıtsal ve edinsel trombofili yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı. Trimester grupları arasında trombofili yönünden fark saptanmadı (Tablo 25-26).

Tablo 21. Trimester gruplarının demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

	1.TMA (n=59)	2.TMA (n=15)	1-2 TMA (n=40)	P
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort±SD	
Yaş	29,0±6,29	29,05±8,2	29,0±5,8	0,160
Gravida	3,84±1,55	3,93±1,57	4,65±2,40	0,112
Parite	0,86±1,00	0,93±1,22	1,07±1,09	0,0642
Abortus	2,96±0,98	2,93±0,79	3,55±1,76	0,847
Yaşayan	0,77±1,01	0,73±0,96	0,87±0,88	0,072
Ort abort hft	8,29±1,30	13,9±1,91	11,2±1,31	0,000
BMI	23,7±2,54	23,9±2,17	23,1±4,42	0,642

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı, SD=Standart sapma

Tablo 22. Trimester gruplarındaki hastalarda(kadınlarda) görülen kromozomal anomali sıklığının karşılaştırılması

Kromozom anomali	1.TMA (n=59),(%)	2.TMA (n=15),(%)	1-2 TMA (n=40)(%)	Toplam	
46XX					
9qh+	15, (25,4)	1(6,7)	11, (27,5)	27, (23,7)	P=0,002 X <sup>2</sup> =23,830
inv9	-	3(20,0)	-	3, (2,6)	
14ps+	1, (1,7)	-	-	1, (0,9)	
1qh+	1, (1,7)	-	-	1, (0,9)	

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı,% Yüzde,

Tablo 23. Trimester ruplardaki hastaların eşlerinde görülen kromozomal anomali sıklığının karşılaştırılması.

Kromozom anomali	1.TMA (n=59),(%)	2.TMA (n=15),(%)	1-2 TMA (n=40)(%)	Toplam	
i46XY					
9qh+	11, (18,69)	2, (13,3)	7(17,5)	20, (17,5)	P=0,176 X <sup>2</sup> =11,478
inv9	-	-	1(2,5)	1, (0,9)	
22ps+	1, (1,79)	1, (6,7)	-	2, (1,8)	
14ps+	-	1, (6,7)	-	1, (0,9)	

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı,% Yüzde, n=sayı

Tablo 24. Trimester gruplarında kromozom anomalisinin farkı gözetmeksizin grupların karşılaştırılması

Kromozom analizi	1.TMA (n=59),(%)	2.TMA (n=15),(%)	1-2 TMA (n=40)(%)	X <sup>2</sup>	P
Hastada	13, (%59,1)	2, (%9,1)	7, (31,8)	1,480	0,961
Eşte	9, (%56,3)	2, (%12,5)	5, (%31,3)		
Herikisinde	4, (%40)	2, (20,0)	4, (%40)		

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı,% Yüzde,n=sayı

Tablo 25. Trimester gruplarının genetik trombofili nedenleri yönünden karşılaştırılması.

		1.TMA (n=59),(%)	2.TMA (n=15),(%)	1-2 TMA (n=40),(%)	X <sup>2</sup>	p
FAKTÖR V LEİDEN	Heterozigot	3, (%42,9)	2, (%28,6)	2, (%28,6)	1,551	0,460
	Homozigot	-	-	-		
Protrombin	Heterozigot	4, (%66,7)	-	2, (%33,2)	1,11	0,574
	Homozigot	-	-	-		
MTHFR (C677T)	Heterozigot	27, (52,9)	4, (%7,8)	20,(%39,2)	3,559	0,469
	Homozigot	6, (%66,7)	1, (%11,1)	2, (%22,2)		
MTHFR (A1298C)	Heterozigot	20, (%39,2)	9, (%17,6)	22, (%43,1)	6,826	0,145
	Homozigot	6, (%54,5)	2, (%18,2)	3, (%27,3)		

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı,% Yüzde,n=sayı

Tablo 26. Trimester gruplarının trombofili nedenleri yönünden karşılaştırılması

	1.TMA (n=59),(%)	2.TMA (n=15),(%)	1-2 TMA (n=40),(%)	X <sup>2</sup>	p
Protein C	6, (%10,2)	2, (%13,3)	2, (%5,0)	1,245	0,537
Protein S	8, (%13,6)	3, (%20,0)	6, (%15,0)	0,391	0,822
Antitrombin 3	15, (%25,4)	3, (%20)	7, (%17,5)	0,912	0,634
Antifosfolipid Sendromu	6, (10,2)	2, (%13,3)	2, (%5,0)	1,245	0,537

TMA= Trimester abortu, n=Hasta sayısı,% Yüzde,n=sayı

## 5.TARTIŞMA

Gebelik kaybı sık görülen bir olaydır. Gebeliklerin yaklaşık %15'i klinik düşükle sonlanırken çiftlerin %-2'sinde tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilir. Matematiksel olarak 3 düşüğün ardarda olma ihtimali %0,34'dür. Dolayısıyla belli oranda etiyolojik neden bulunmaması beklenen bir durumdur. Beklenene göre tekrarlayan gebelik kaybı insidansının daha fazla olması nedeniyle, bu çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli sürekli bir nedeni vardır. Altta yatan pek çok neden bulunmakla beraber habituel abortusların %50'sinde belirgin bir neden bulunmamaktadır ve hiç bir tedavi uygulanmasa dahi bu olguların %70-75'inin daha sonra başarılı bir gebelik elde etmeleri dikkat çekicidir.

Parental kromozom düzensizliği, tekrarlayan spontan abortusların bir nedeni olarak ilk kez 1967 yılında bildirilmiştir. Kromozom anomalileri ilk trimester kayıplarının yaklaşık %50-60'ında, ikinci trimester kayıplarının yaklaşık üçte birinde bulunmuştur. Parental kromozom anomalileri tekrarlayan gebelik kayıplarının %2-4 ünden sorumlu olmalarına rağmen, her iki ebeveynin de karyotiplerinin araştırılması değerlendirmenin kritik araştırmasıdır. Tehrapel ve arkadaşlar 1985 yılında iki ya da daha fazla kaybı olan çiftlerle ilgili verileri içeren 79 çalışmayı özetlemişlerdir. Bu çalışmada 8208 kadın ile 7834 erkek katılmış ve majör kromozom anomalisi %2,9 olarak bulunmuştur ki bu oran genel popülasyondan 5-6 kat daha fazladır. Kadın/erkek anomali oranı anomali oranı 2:1 bulunmuştur (70).

Bizim çalışmamızda kromozom analizi incelemesinde majör kromozom anomalisi olarak sadece inversiyon 9 saptandı. Toplam 4(%3,5) çiftte tesbit edildi. Bu hastaların 3'ü kadın 1'erkekte idi. Yapılan literatür araştırmalarında çalışmamızın literatür sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü (70,73,74,75,76).

Hastanemizde 2006 Yılında Nail Alp ve arkadaşlarının yaptığı akraba evliliği olmayan 434 çiftin değerlendirildiği bir çalışmada,430 çiftin 30 (%6,9)'un da majör kromozom düzensizliği bulunmuştur. Bu kromozom anomalilerini 16'sı kadında,14'ü erkekte tesbit edilmiştir (73).

Dubey ve ark.(74) 2005 te yayınlanan çalışmasında tekrarlayan gebelik kaybı olan 742 çift (1484 kişi)değerlendirilmiş, 24 kadın ve 7 erkekte toplam 31 kişide kromozomal anomali bulunmuş.

Fuente ve ark. (75) 2008 de yayınlanan çalışmasında tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle değerlendirilen 158 çiftten 12 (%7,6)'sinde kromozomal anomali

saptanmış olup kromozom anomalisi saptananlarda kadın/erkek oranı 1,4/1 olarak bulunmuştur.

Niroumanesh ve ark. (76) 2011 de yayınlanan, tekrarlayan gebelik kayıpları olan 100 çiftin değerlendiriliği çalışmada; 8 (%) kadında ve 5(%) erkekte kromozomal anomali saptanmıştır.

Çalışmamızda kromozom analizi incelemesinde toplam 48 (%42,1) çiftin en az birinde kromozom sonucu 46XX veya 46XY'den farklı görünümde olduğu izlendi. Normal varyant olarak değerlendirilen kromozom kuruluşlarından 9qh+ en sık saptanan kromozom kuruluşu olup 27 (%23,7) kadında ve 22 erkekte tesbit edilmiş ve literatür ile uyumlu olmadığı ve oranın fazla olduğu görülmüştür (70,74,75). Bunun nedeni bu kromozom polimorfizmin toplumdaki saptanma oranına göre değişkenlik gösteriyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kontrol grubunun olmaması ve toplumumuzda sıklığının bilinmemesi etiyolojik neden olarak suçlanamaması çalışmamızda oldukça yüksek bulunması bu konuyla ilgili yeni araştırmaya ihtiyaç olduğu göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız diğer kromozom anomalileri 1qh+,22ps+,14ps+ literatür çalışmalarıyla uyumlu olarak bulundu (70,74,75,76).

Yapılan çalışmaların çoğunda tekrarlayan gebelik kayıplarında daha çok hipotiroidi arasında anlamlı ilişkiler tesbit ederken bazı çalışmalarda habituel abortus ile hipertiroidi arasında ilişki kurmuştur (82). Bu çalışmada maternal hipertiroidi 2(%1,8) hastada tesbit edildi. Bu oran normal popülasyonla karşılaştırıldığında artmış olduğu saptandı (77).

Mauro ve ark. (78) çalışmalarında maternal tiroid hormon seviyelerinin abortus tehditinden sorumlu endokrin faktörlerden biri olduğu illeri sürmüşlerdir. Bu çalışmada abortus tanısı konulan 32 hastanın FT3 ve FT4 seviyelerinin aynı gebelik haftasındaki 21 gebeye oranla daha yüksek olduğu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 4 (%3,5) kişide subklinik hipotiroidi, 5 (%4,4)kişide hipotiroidi bulundu. Çalışmamızla uyumlu olarak Dönmez ve ark. (82) 2005 yılında yayımlanan habituel abortuslu 60 gebe ile habituel abortus öyküsü olmayan ve terme ulaşan 40 kontrol grubundan oluşan çalışmada FT3ve FT4 düşük TSH ise anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Matsua ve arkadaşları 32 klinik olarak abortus imminens tanısı konduktan sonra yapılan tiroit fonksiyon testlerinde, gebeliği abortus ile sonlananların FT3 ve FT4 değerlerinin gebeliği sağlıklı devam edenlerden anlamlı derecede daha düşük



olduğunu göstermiştir ve bu sonuç da çalışmamızla uyumlu idi (78). Hipotiroidili kadınlarda spontan abortus oranının iki katına çıktığını işaret eden pek çok yayın mevcuttur( 78,79,80,81)

Bu çalışmada 6 (%5,3) hastada DM saptandı. Aşikar diyabet tekrarlayan gebelik kaybının nedenidir, kötü glukoz kontrolü gebelik kaybı oranında belirgin bir artışa yolaçar. Craig ve ark. (62) 2002 yılında 74 TGK olan hasta ile 74 kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada TGK grubunda insülin direnci %27, kontrol grubunda ise %9,5 olarak bulmuşlardır.

Diabeti olan ve ilk trimesterde yüksek glukoz ile HbA1C düzeyleri olan kadınlarda hem fetal kayıp hem de fetal anomali oranı belirgin olarak artmıştır (36). Glukoz kontrolü yetersiz olan insülin kullanan diyabetli kadınlarda normal topluma göre 2 ya da 3 kat artmış spontan abortus oranı mevcuttur (24).

Wold ve ark. (89) 2006 da yaptıkları çalışmada 3 veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olan kadınların %15'inde konjenital veya edinsel uterin anomali vardır.

Çalışmamızda 14(%12,3) hastamızda müllerian anomali saptandı. Sonuç literatür ile uyumlu olarak bulundu (20,21,83,89). Grimbizis GF ve ark. (83) tekrarlayan gebelik kayıpları olanlarda müllerian anomalilerin dağılımı %1,8 ile %37,6 arasında farklı bildirilmektedir.

ACOG 1998 de Genel populasyonda anlamlı antifosfolipid antikorları görülme sıklığı %0,2 iken, tekrarlayan fetal kayıpları olan ve preeklampşik kadınlarda bu oran %20 lere çıkmaktadır. Antifosfolipid antikorlu olan kadınlar ayrıca daha sık erken doğum yapmakta ve fetal gelişme geriliğine daha sık rastlanmaktadır (84).

Bu çalışmada 10 (%8,8) hastada antifosfolipid antikor sendromu tesbit edilmiştir.

FVL mutasyon mevcudiyeti batı toplumda ortalama %4-10 aralığında olduğu rapor edilmektedir (2). Ülkemizde TGK olan olgularda FVL mutasyonun araştırıldığı çalışmalarda FVL mutasyon oranı hasta grubunda %7.9-18.2 arasında pozitif olarak rapor edilmiştir (57,85-87). Uluslar arası çalışmalarda ise TGK olgularında FVL mutasyon pozitifliği %3-%42ye kadar rapor eden çalışmalar mevcuttur (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FVL mutasyon TGK ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmayan (57,85-87) yayınlar olmakla beraber fark olduğunu belirten yayın da mevcuttur (92). Bu çalışmada FVL mutasyon sıklığını % 6.1 olarak saptadık ve literatür ile uyumlu idi. Literatürde FVL mutasyon açısından TGK olgularında kontrol grubuna oranla yüksek saptayan yayınlar mevcuttur (44,88). Daha önce yayınlanan 2 metanalizde FVL mutasyon TGK

grubunda yüksek saptanmış ve bu olgularda tromboflaksinin gebelik sonuçları iyileştirdiği rapor edilmiştir (1,3).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Protrombin gen mutasyonu sıklığı TGK'lı hastalarda %1.7 ile %5.37 arasında bulunduğu rapor edilmiştir (57,85-87). Bu çalışmalarda kontrol grubu ile TGK grubu arasında protrombin gen mutasyon sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada protrombin gen mutasyon sıklığını %5.3 olarak saptadık, bu oran literatürdeki TGK grubu protrombin gen mutasyonu oranı ile uyumludur (57,85,86,88). Protrombin gen mutasyon sıklığını kontrol grubuna oranla yüksek saptayan çalışmalar mevcuttur (44,88,92). 2003 te yayınlanan metaanalizde TGK da protrombin gen mutasyonu sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (3).

MTHFR gen mutasyon çalışması iki gende C677T ve A1298C çalışılmaktadır. Bu çalışmada 60 (%52.6) hastada MTHFR C677T ve 62 (%54.3) hastada MTHFR A1298T pozitif olarak izlendi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda MTHFR gen mutasyon pozitifliği %45,8-%70,97 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (57,58,85). Literatürde TGK olgularında MTHFR gen mutasyon sıklığını kontrol grubuna göre yüksek saptayan yayınlar (48) olmakla beraber, fark bulmayan yayınlar çoğunluktadır (44,63,90). Ülkemizde yapılan çalışmalarda TGK ile kontrol grubu arasında MTHFR gen mutasyonu yönünden hastalar değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (57,58,85). MTHFR gen mutasyonunun değerlendirildiği iki metaanalizin sonucuna göre TGK da etiyolojik neden olmadığı sonucuna varılmıştır (3,59).

Bu çalışmada Protein C eksikliği 10(%8,8) hastada, protein S eksikliği 17(%14,9) hastada, Antitrombin 3 eksikliği ise 25(%21,9) hastada bulundu. Antitrombin 3, Protein C-S eksikliği ile TGK arasında ilişki Literatürde oldukça çelişkili sonuçlar mevcuttur. Protein S, Protein C ve Antitrombin III eksikliği ile TGK arasında ilişki bulan (50,60,91,92,93), bulmayan yayınlar (94,95) mevcuttur. Ancak geniş serili meta-analiz sonucuna göre protein S eksikliğinde TGK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artış saptanmışken, protein C ve antitrombin 3 eksikliği ile fetal kayıp riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir (3).

## 6.SONUÇ

Bu alışma b6lgemiz için ilk kez tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda etyolojik nedenler toplu olarak sunulmuştur. B6lgemizdeki hastaların değerlendirildiği TGK olgularında genetik, endokrin, uterin fakt6r ve trombofili y6n6nden etyolojik neden olarak literat6re uygun saptadık. Çalışmamızda genetik incelemede 9qh+'liğinin bu oranda izlenmesi yeni çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini d6ř6nmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. 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: 558–63.
2. Regan L, Rai R. Epidemiology and medical causes of miscarriage. *Bailliers Best Pract Res Clin Obst Gynecol* 2003;14:839-54
3. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
4. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006;2:1593-1610 .
5. Cunningham FG, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom. *Williams Doğum Bilgisi* 2005;21: 855-877.
6. James DK, Ster PJ, Weiner CP, Gonik B. Yüksek riskli gebelikler , yönetim seçenekleri. 2008;3:105-124.
7. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J. Reprod Immunol* 1991;26:23-27.
8. Ogasawara, M., et al., Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*, 2000. 73(2): 300-4.
9. Carp, H., et al., Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2001. 75(4): 678-82.
10. Saxena P, Misro M.M. Possible role of male factor in recurrent pregnancy loss. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52(3) : 274-282.
11. Berek SJ. *Novak jinekoloji*. 2004; 13:1067-1094/ 507-509.
12. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16.
13. Wilcox A.J. Weinberg CR, O'Connor JF, et al Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319 :189-194.
14. Kısınisci HA, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, 1996.
15. De Braekeleer, M. And Dao, T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy loss. *Hum Reprod*, 1990.5(5): 519-2810
16. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, et al.: A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:563–568

17. Drugan , A., Greb, A. and Johnson , M.P., Determinants of parental decisions to abort for chromosome abnormalites. *Prenat Diagn*,1990. 10(8):p.483-90.
18. Simpson J.L., Meyers C.M. and Martin A.O. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril*, 1989.51(5): 811-4.
19. Byrne, J.L. and Ward , K., Genetic factors in reccurent abortion. *Clin obstet Gynecol*, 1994. 37(3): 693-704).
20. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterin anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162.
21. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* 1994;9:1328.
22. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285.
23. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:217.
24. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127
25. Coulam CB, Clark DA, Collins J, Scott JR. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogeneic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod\_mmunol* 1994;23:55-72.
26. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th 1 cytoxine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:46-59.
27. Marc Dhont, Recurrent Miscarriage Current Women's Health Reports .2003;3:361–366.
28. Locskhin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapparo criteria for antifosfolipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:440-443
29. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage *Lancet* 2006; 368: 601-11.
30. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637-9.

31. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583-6.
32. Ito K, Karasawa M, Kawano T, et al. Involvement of decidual Valpha 14 NKT cells in abortion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;97:740-744
33. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126-33.
34. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-5.
35. Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70:253-5.
36. Miodovnik M, Skillman C and Holroyde JC: Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women, *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153(4): 439-42.
37. Eroglu G, Betz G and Torregano C: Impact of histocompatibility antigens on pregnancy outcome, *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166(5): 1364-9.
38. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high risk pregnancies in women with thrombophilia *Blood Reviews* 2009; 23: 143-147 41.
39. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol* 2006;132:171–96.
40. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L: Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*, 17(2):442-5, 2002.
41. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961-5, 2001.
42. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 24: 733–6.
43. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*, 1962; 37: 505–13.

44. Foka ZJ, Lambropoulos AF et al: Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 15(2):458-62, 2000.
45. Kutteh W, Park V, Deitcher S: Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 71:1 048-1053, 1999.
46. Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals. Effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch Biochem Biophys*, 1972; 122: 583–90.
47. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*, 2002; 87(2):177–81.
48. Raziel A, Kornberg Y, Friedler S et al: Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia . In patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 45:6571, 2001.
49. Tait R, Walker I , Perry D et al: Prevalence of antithrombin deficiency In the healthy population. *Br J Haematol*, 7: 106-112, 1994.
50. Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996.
51. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8:520-6.
52. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:195-201.
53. 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; 19:1644-6.
54. Marc Dhont, Recurrent Miscarriage Current Women's Health Reports .2003;3:361–366.
55. (ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001 (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-90.

- 56 Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:722-9.).
57. Özdemir S, Balcı O, Görkemli H, Taşçı Elmas, Acar H Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2010;20(3).
58. Saatçi Ç, Öner G, Taflıdemir fifi et al., Parental Karyotype and Genetic Markers for Thrombophilia in Recurrent Miscarriage, *J Turkish-German Gynecol Assoc*, Vol. 9(3); 2008:139-143.
59. Aiguo Ren, Juan Wang *Fertility and Sterility*, Volume 86, Issue 6, December 2006, Pages 1716-1722.
60. Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A. Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment. *Medscape Womens Health*, 1998; 3(3):2.
61. Jaleh Zolghadri, Zohreh Tavana, Talie Kazerooni, Mahmoud Soveid, Marzieh Taghieh, M.D. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertility and Sterility*. 2008;90(3):727-730.
62. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH: Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002, 78:487–490
63. Wrambsly M, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden mutation. *Fertil Steril*, 74:987-991, 2000.
64. Vaquero E, Valensise H, Menghini S, et al. Pregnancy outcome in recurrent sbontaneous abortion associated with antifosfolipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin . *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 2001 ;45:174-179.
65. Poglár K, Hill JA. Progesterone inhibits invitro embryotoxic factor production in women with recurrent sbontaneous abortion. *Proc Soc Gynecol Invest*. 1994;41:22-26.
66. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patient with the antiphosfolipid syndrome. *Clin Exp. Rheumatol* 1996;14:131-136.
67. Stiriatı GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336; 673- 675.
68. Clark DA, Lea RG, PodorT, Daya S, Banwatt D, Harley C, Cytokines determining the succes or failure of pregnancy, *Ann NY Acad Sci* 1991;105:98-101.



69. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:591-7.
70. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:412-24.
71. Therapel AT, Therapel SA, Bannerman RM: Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: A review *Br J Obstet Gynecol* 92:899 1985.
72. Klein RZ, Hadoow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35:41-46.
73. M. Nail Alp, Diclehan Oral Tekrarlayan Spontan Abortusları Olan Çiftlerde Genetik araştırmalar. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006 Cilt 33, Sayı 2(71-80).
74. S. Dubey, M. R. Chowdhury, B. Prahlad, V. Kumar, R. Mathur, S. Hamilton, M. Kabra, P. S. N. Menon, I. C. Verma Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions –an experience of 742 couples (1484 cases).
75. De la Fuente-Cortés, B.E, Cerda-Flores, R.M., Dávila-Rodríguez, M.I., Garcia-Vielma, C., De la Rosa Alvarado, R.M., Cortés-Gutiérrez, E.I. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reproductive BioMedicine Online* Volume 18, Issue 4, 2009, Pages 543-548.
76. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Ann Saudi Med.* v31(1); Jan-Feb 2011.
77. Mestman JH, Hypertyroidizmi in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 12:267-88).
78. Maruo T, Katayama K, Matuso H, Anwer M, Mochizuki M. Modification of endocrin function of trophoblast by thyroid hormone. *Nippon Santa Fujinica Gakkai Zashi Akta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* 1991; 43: 1533-38.
79. Urgancıoğlu I, Hatemi H. Tiroit Hastalıkları. In: Hatemi H, editor. *Endokrinoloji*, İstanbul: Yüce, 1997; 72-134.
80. Emerson CH. Thyroid Disease During and After Pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD, (eds). *The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1021-31.
81. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Reproduction and the Thyroid. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1994; 667-84.
82. Melahat Dönmez, Tolga Şişli, Alev Atış, Yavuz Aydın Spontan Abortus ve Tiroit Fonksiyonları, *Perinatoloji Dergisi* • Cilt: 13, Sayı: 2/Haziran 2005

83. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC et al: Clinical implications of uterine malformatons and hysteroscopic treatment results. Hum Repord Update 2001;7;161-174.
84. American College of Obstericans and Gynecologists. Antifosfolipid syndrome. ACOG Educatinal Bulletin. Washigton DC, ACOG, 1998;1-10)
- 85 Şahin İ.F, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu H.B. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trobofil Mutasyon Sıklıkları Erciyes Tıp Dergisi 2009;31(2):104-109.
86. Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O, Batun S, Isi H. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. Ann Hematol 2007;86:727-31.
87. Aksoy M, Tek İ, Karabulut H, Berker B, Söylemez F. Habituel abortuslarda Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A mutasyonu. Turkish Journal of Haematology (supplement). 2004; Volume 21, Number 3.
88. Reznikoff-Etievan MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. BJOG. 2001 Dec; 108(12):1251–1254.).
98. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2006; 24:25-32.
90. Unfried G, Griesmacher A, Weismüller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of themethylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. Obstetrics & Gynecology. 2002;99(4):614-619).
91. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. Thromb Haemost 1996; 75:387-8.
92. Önderoğlu L, Baykal C, Al RA, DemirtaşE, Deren O, Gurgry A. High frequency of trombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. Clin Exp Obstet Gynecol, 2006; 33(1): 50–4.
93. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. Fertil Steril, 1999;72(5):765–74.
94. Kwang-Hyun Baek: Molecular Human Reproduction, Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss , Vol. 10, No. 5, 291-297, 2004
95. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. Curr Drug Targets. Aug;6(5):577-83, 2005.