



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

**HABİTUEL VE SPONTAN ABORTUSLARDAKİ ETİYOLOJİK**  
**FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. VİLDAN KALYONCU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. ÖZDEMİR HİMMETOĞLU**

**ANKARA**  
**OCAK 2014**



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

**HABİTUEL VE SPONTAN ABORTUSLARDAKİ ETİYOLOJİK  
FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. VİLDAN KALYONCU**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ÖZDEMİR HİMMETOĞLU**

**ANKARA  
OCAK 2014**

## TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitime büyük katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarıma, değerli çalışma arkadaşlarıma ve sevgili aileme teşekkür ederim.

Bölüm başkanımız Prof. Dr. Anıl ONAN' a ve tez danışmanım Prof. Dr. Özdemir HİMMETOĞLU'na; tezin hazırlanma aşamasındaki yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Ahmet ERDEM hocama teşekkür ederim. Ayrıca verilerin toplanmasında arşiviyle katkıda bulunan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Meral YİRMİBEŐ KARAÖĞUZ'a teşekkür ederim.

SAYGILARIMLA

Dr. Vildan KALYONCU

Ocak 2014

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No:</b>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spontan Gebelik Kaybı.....	3
2.1.1. İnsidans.....	4
2.1.2. Etiyoloji.....	5
2.1.2.1. Fetal Faktörler .....	6
2.1.2.1.1. Sitogenetik Anomaliler .....	6
2.1.2.2. Maternal Faktörler .....	8
2.1.2.2.1. İnfeksiyonlar .....	8
2.1.2.2.2. Kronik Hastalıklar .....	8
2.1.2.2.3. Endokrin Anomaliler.....	8
2.1.2.2.3.1. Hipotiroidi .....	8
2.1.2.2.3.2. Diabetes Mellitus.....	9
2.1.2.2.3.3. Luteal Faz Defekti .....	9
2.1.2.2.4. Beslenme .....	9
2.1.2.2.5. İlaç Kullanımı ve Çevresel Faktörler.....	10
2.1.2.2.5.1. Tütün .....	10
2.1.2.2.5.2. Alkol.....	10
2.1.2.2.5.3. Kafein .....	10
2.1.2.2.5.4. Radyasyon .....	11
2.1.2.2.5.5. Kontraseptifler.....	11
2.1.2.2.5.6. Çevresel Toksinler.....	11
2.1.2.2.6. Maternal Cerrahi.....	11

2.1.2.2.7. Uterin Defektler .....	12
2.1.2.2.7.1. Konjenital Uterin Defektler.....	12
2.1.2.2.7.2. Edinsel Uterin Defektler.....	12
2.1.2.2.7.3. Servikal Anomaliler .....	13
2.2. Tekrarlayan Gebelik Kaybı.....	13
2.2.1. İnsidans.....	13
2.2.2. Etiyoloji.....	14
2.2.2.1. Parental Kromozom Anomalileri .....	15
2.2.2.2. İmmunolojik Faktörler .....	16
2.2.2.3. Kalıtsal Trombofililer .....	18
2.2.2.4. Polikistik Over Sendromu.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR .....	42
7. ÖZET.....	44
8. SUMMARY .....	46
9. REFERANSLAR.....	48
10. EKLER .....	61

## KISALTMALAR

%	: Yüzde
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
n	: Sayı
p	: İstatistiksel Anlamlılık Değeri
LFD	: Luteal Faz Defekti
APS	: Antifosfolipid Sendrom
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
LH	: Lüteinizan Hormon
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
HSG	: Histerosalpingografi
İVF	: İn-vitro Fertilizasyon
İUİ	: İnter Uterin İnseminasyon

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b>	Spontan ve Tekrarlayan Gebelik Kayıplarındaki Etiyolojik Faktörler .....	5
<b>Tablo 2.2.</b>	Gebelik kayıplarındaki fetal kromozom bulguları .....	6
<b>Tablo 2.3.</b>	En sık rastlanılan trombofililer.....	18
<b>Tablo 4.1.</b>	Çalışma Grubunda Maternal Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	22
<b>Tablo 4.2.</b>	Çalışma Grubundaki Hastaların Önceki Gebelik Öykülerine Göre Dağılımı.....	23
<b>Tablo 4.3.</b>	Çalışma Grubunun Trombofili Paneli Test Sonuçlarının Dağılımı.....	24
<b>Tablo 4.4.</b>	Abortus materyalinin Genetik Test Sonuçlarının Dağılımı.....	24
<b>Tablo 4.5.</b>	Çalışma Grubunun Hastalık Öykülerinin Dağılımı.....	25
<b>Tablo 4.6.</b>	Çalışma Grubunun Yardımcı Üreme Teknikleri İle Olan Gebelik Öykülerine Göre Dağılımı .....	25
<b>Tablo 4.7.</b>	Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Bazı Demografik Özelliklerinin Dağılımı (n: 86).....	26
<b>Tablo 4.8.</b>	Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Etiyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçlarına Göre Dağılımı (n: 86).....	28
<b>Tablo 4.9.</b>	Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Herediter ve Edinsel Trombofili Sonuçlarına Göre Dağılımı (n: 86) .....	28
<b>Tablo 4.10.</b>	Abortus Materyalinin Genetik İnceleme Sonucuna Göre, Hastaların Klinik Bulgularının Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4.11.</b>	Spontan ve Habituel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Etiyolojik Faktörlere Göre Karşılaştırılması .....	30

<b>Tablo 4.12.</b> Spontan ve Habituel Abort Öyküsü Olan Hastaların Abort Materyali Genetik Sonucu Açısından Karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4.13.</b> Habituel ve Spontan Gebelik Kaybı Öyküsü Olan Hastaların Parental Kromozom Analizi Sonucu Saptanmış Olan Anomaliler.....	32



## 1. GİRİŞ

Bilindiği üzere gebelik kayıpları, 20. gebelik haftasının altında gerçekleşmekte ise spontan düşük olarak tanımlanır. Sporadik gebelik kayıpları üreme çağındaki kadınların belki de en yaygın problemidir. Gebe kalmış kadınların ortalama %25i en az bir kez spontan düşük yaşamıştır (1). Üç ve daha fazla biribirini takip eden gebelik kayıpları habituel düşük olarak tanımlanır (2). Tekrarlayan gebelik kayıp oranı 0.5% ile 1.0% arasında bulunmuştur (1). Etiyolojide morfolojik anomaliler, yapısal doğum defektleri, genetik nedenler, endokrinolojik sebepler (diyabet, tiroid hastalıkları, polikistik over sendromu, luteal faz defekti), alkol, sigara, çeşitli ilaçlar, immunolojik nedenler (antifosfolipid sendrom, akkiz veya kalıtsal otoimmün hastalıklar), uterus anomalileri (konjenital uterin anomaliler, sineşi, myom, servikal nedenler), enfeksiyonlar rol almaktadır. Özellikle 10. gebelik haftasından daha küçük gebelik kayıplarının en önemli nedeni embryo/fetal anöploidilerdir(3). Spontan abortus materyallerinin ortalama %50-60'ında sitogenetik anormallikler izlenmiştir (4). En yaygın genetik anormallik otozomal trizomiler (%60), ikinci sıklıkla monozomi X (20%) ve poliploidilerdir (20%) (4). Tekrarlayan düşüklerde karyotip anormallikleri kayıpların 1/3'ünü oluşturmaktadır ve bu oran spontan düşüklere göre daha düşüktür (5). Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin %4'ünde, eşlerden birinde iki farklı kromozomun terminal segmenti arasındaki değişim sonrası "resiprokal translokasyon" ya da iki akrosentrik kromozomun sentrik füzyonu sonucu gerçekleşen "Robertsonian translokasyon" bulunmaktadır.

Bireylerde fenotipik anormallik oluşturmayan bu translokasyonlar, mayoz sırasında anormal bölünme sonucu 50-70% gametlere geçmektedir (6).

Görüldüğü üzere abortuslar, anne adayı ve ailenin tüm fertlerini olduğu kadar; toplumu da çok yakından ilgilendiren medikal, legal ve sosyolojik yönü olan önemli bir problem olmayı sürdürmektedir. Çalışmamızda tekrarlayan ve spontan düşüklerdeki tüm etiyolojik nedenlerin araştırmayı hedefledik. Bu amaçla kliniğimizde abortus nedeniyle tedavisi yapılmış ve abort materyalinden genetik inceleme yapılmış 499 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastalardan 3 ve üzeri düşük yapan 86 hasta habitüel düşük olarak kabul edildi. Çalışma kapsamındaki hastaların abortus materyalinden yapılan karyotip analizine ek olarak maternal ve paternal karyotip analizleri, maternal herediter ve edinsel trombofili faktörleri, maternal histerosalpingografi/histeroskopi ve laparoskopi sonuçları ile diğer etiyolojik faktörlere ait sonuçları, retrospektif olarak klinik değerlendirilmeye alındı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spontan Gebelik Kaybı

Abortus kelimesi Latince “aboriri”den (düşük yapmak, miscarry) türetilmiştir. Abortus canlı bir doğumun kabiliyetli olmasından önce meydana gelen erken doğumdur ve bu çerçevede düşük ile eş anlamlıdır. Dünya Sağlık Örgütü abortusu 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya 500 gramdan küçük bir fetusun doğumu olarak tanımlamaktadır (7).

Sporadik görülen gebelik kayıpları belki de reproduktif çağıdaki kadınların en sık görülen tıbbi problemidir. Yaklaşık olarak gebe kalan kadınların %25 i en azından bir kez spontan düşükle karşılaşır. Gebeliklerin %50 'si term gebelik haftasına ulaşmadan kaybedilmektedir. Gebelik kayıpları geleneksel olarak 20 haftanın altı spontan düşük ve 20 haftanın üstü ise doğum (canlı veya ölü) olarak tanımlanır (1).

Genel kanı olarak embriyonel gelişim sırasında spontan düşüklerin gerçekleştiğine inanılır. Buna göre son adet tarihinin ilk gününden beş hafta sonra pre-embriyonik periyod biter. Embriyonik periyod 6. haftadan 9. haftaya kadar devam eder. Fetal periyod ise 10. haftadan başlar gebeliğin sonuna kadar sürer.

Embriyo oluşmadan önceki dönemde olan kayıplar blighted ovum olarak tanımlanır. Gebelik haftası düşüklerin genetiği ile ilişkilidir. Gebelik haftası ilerledikçe abort materyalinde genetik anomali ile karşılaşma riski azalır. Örnek olarak anembriyonik kayıplar büyük oranda genetik problemlerle ilişkilidir. Ayrıca preembriyonik ve embriyonik kayıplar 14 hafta üzeri kayıplardan daha yüksek oranda görülür (1).

### 2.1.1. İnsidans

Spontan gebelik kaybı oranını etkileyen birçok faktör vardır (tablo 2.1), ne var ki ilk başta anne yaşı ve gebelik öyküsünden bahsetmek uygun olacaktır. Klinik olarak sessiz olan düşüklerin bunlardan etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Hiç düşük yapmamış olan nullipar kadınlarda kayıp oranı %6 iken, üç veya daha fazla düşük yapanlarda bu oran %25-30'a kadar yükselmiştir. Klinik olarak belirgin olan gebelik kayıpları paritenin yanı sıra maternal ve paternal yaştan etkilenmektedir. Abortus insidansı, 20 yaşın altındaki kadınlarda %12 iken, 40 yaşın üstündeki kadınlarda %26 'ya yükselerek ikiye katlanmaktadır. Aynı durum paternal yaş açısından karşılaştırıldığında da insidans %12 den %20 'ye yükselmektedir. Klinik gebeliklerin yaklaşık %10' unda birinci ve erken ikinci trimester gebelik kaybı görülürken, ilerleyen haftalarda kayıplar %3 ün altına gerilemektedir.

Abortustan sorumlu mekanizmalar her zaman belirgin olmasa da, gebeliğin ilk üç ayında, gebelik ürününün spontan atılmasından önce, hemen her zaman embriyo ya da fetus ölümü görülmektedir. Bu nedenle, erken abortusun etiyolojik değerlendirilmesi, fetal ölüm nedeninin kesinleştirilmesini içermektedir. Daha sonraki kayıplarda fetus genellikle canlıdır ve başka açıklamalar aranmalıdır (1,2).

## 2.1.2. Etiyoloji

**Tablo 2.1.** Spontan ve Tekrarlayan Gebelik Kayıplarındaki Etiyolojik Faktörler  
(1)

<p><b>Morfolojik anomaliler / yapısal doğum defektleri</b></p> <p><b>Genetik anomaliler</b></p> <p>Kromozomal anomaliler</p> <p>Tek gen defektleri</p> <p>Parental dengeli traslokasyon</p> <p>Thrombofililer</p> <p>X-e bağlı hastalıklar</p> <p>Plasental mozaizm</p> <p><b>Endokrinolojik Nedenler</b></p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Tiroid hastalıkları</p> <p>Luteal faz defekt</p> <p>Polikistik over sendromu</p> <p><b>Çevresel Ajanlar</b></p> <p>Alkol</p> <p>Tütün</p> <p>İlaçlar ve kimyasallar</p> <p><b>İmmunolojik</b></p> <p>Antifosfolipid sendrom</p> <p>Maternal otoimmün faktörler (kazanılmış, kalıtsal)</p> <p><b>Uterin anatomik anomaliler</b></p> <p>Konjenital uterin malformasyonlar</p> <p>Sineşi</p> <p>Myomlar</p> <p>Servikal anomaliler</p> <p><b>İnfeksiyonlar</b></p> <p>Viral</p> <p>Bakterial</p> <p>Spiroketler</p> <p>Mycoplasma</p>
--

### 2.1.2.1. Fetal Faktörler

#### 2.1.2.1.1. Sitogenetik Anomaliler

Erken spontan gebelik kaybında zigot, embriyo ve fetus ya da bazen plasentanın gelişim anormallikleri görülmektedir. Kayıpların %50-60'ının nedeni, sayısal kromozom anomalileridir.

Kromozom anomalilerinin yaklaşık %95'i maternal gametogenez hatalarından kaynaklanırken, %5'ine paternal hatalar yol açar (8).

10 hafta altı gebelik kayıplarının en önemli sebebi fetal anoploidir (3). Düşüklerin en azından %50-60'ı sitogenetik anomalilerle ilişkilidir; en çok trizomiler, polipoidi ve monozomi X takip etmektedir (9, 10, 11, 12).

**Tablo 2.2.** Gebelik kayıplarındaki fetal kromozom bulguları (13,14,15)

<b>Kromozom Bulguları</b>	<b>Yüzde Olarak İnsidans</b>
<b>Normal (öplöid)</b>	
46,XY ve 46,XX	40-50
<b>Anormal (anöplöid)</b>	
Otozomal trizomi	20-30
Monozomi X (45,X)	5-10
Poliploidi	10
Yapısal anomali	2
Çift veya üçlü trizomi	0.7- 2

Otozomal trizomi, ilk trimester kayıplarında en sık tanımlanan kromozom anomalisidir. Trizomilerin çoğu izole nondisjunction'dan (ayrılmama) kaynaklansa da, tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %2 ile %4'ünde herhangi

bir partnerde dengeli yapısal kromozomal düzenlemeler bulunmaktadır; bu da konsepsiyonda anöploidilere neden olmaktadır (16). Gebelik kayıplarında birinci kromozom dışındaki tüm kromozomlarda otozomal trizomi tanımlanmıştır ve en sık 13, 16, 18, 21 ve 22. kromozomlarda görülmektedir (17). Anne yaşı trizomilerin çoğunda etkilidir, özellikle çift trizomilerde daha belirgindir. Trizomiler ve plasentaya ait morfolojik anomaliler arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, fakat kesinlik kazanmamıştır.

Monozomi X (45,X), en sık görülen spesifik kromozom anomalisidir. Bunlar genellikle gebelik kaybı ve nadiren canlı kız çocuğu doğumu ile sonuçlanan Turner Sendromuna neden olur. Monozomi X genellikle (%80) paternal seks kromozom kaybı sonucu oluşur (18). Bu gözlem monozomi X'deki anne yaşı etkisinin olmaması ile uyumludur ya da yaşın ters yönde etkisi söz konusudur. Otozomal monozomi nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz.

Polipoidilerde ikiden fazla haploid set vardır. Mozaik olmayan triploidi ( $3n= 69$ ) ve tetraploidi ( $4n= 92$ ), düşük materyallerinde yaygındır.

Triploidi, sıklıkla hidropik plasental (molar) dejenerasyonla ilişkilidir. İnkomplet (parsiyel) hidatiform mollerde, triploid ya da yalnızca 16. kromozom trizomik olabilir (17,18).

Tetraploidi ve yapısal kromozomal anomaliler daha nadir görülmektedir. Tetraploidi inatçı trofoblastik hastalıklarla ilişkili olabilir ve bu nedenle hCG takibi yapılmalıdır. Yapısal kromozomal anomaliler, dengeli translokasyonla canlı doğumla da sonuçlanabilirler (16).

Öploid fetuslarda gebelik kaybı, anöploid olanlara göre daha geç gebelik haftalarında ortaya çıkar. Anöploid gebelik kayıplarının %75'i 8. gebelik haftasından önce gerçekleşirken, öploid gebelik kayıpları ise en sık 13. haftada meydana gelir (13).

#### 2.1.2.2. Maternal Faktörler

##### 2.1.2.2.1. İnfeksiyonlar

İnfeksiyonlar erken gebelik kayıplarının nadir nedenlerinden birisidir (16). İnsuline bağımlı diabeti olan hastalarda bile enfeksiyona bağlı gebelik kaybıyla ilişkili kanıt bulunamamıştır (20).

##### 2.1.2.2.2. Kronik Hastalıklar

Erken gebelikte tüberküloz ve karsinomatozis gibi kronik zayıf düşürücü hastalıklar nadiren gebelik kaybına neden olmaktadır. Ancak, Çölyak hastalığının hem kadınlarda, hem de erkeklerde infertiliye ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (21).

##### 2.1.2.2.3. Endokrin Anomaliler

###### 2.1.2.2.3.1. Hipotiroidi

Ciddi iyot yetmezliği, gebelik kaybı ile ilişkili olabilir (22). Tiroid hormon yetersizliği kadınlarda siktir ve genellikle otoimmün bozukluklardan kaynaklanır; fakat hipotiroidinin erken gebelik kayıpları üzerine etkisi yeterince



çalışılmamıştır. Yanlızca yüksek tiroid otoantikokları ile artmış gebelik kaybı insidansı arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (23,24).

#### 2.1.2.2.3.2. Diabetes Mellitus

İnsülin-bağımlı diyabeti olan kadınlarda, hem spontan gebelik kaybı, hem de majör konjenital malformasyon riski artar. Risk artışı gebeliğin başındaki metabolik kontrolle ilişkili gibi görölmektedir (2).

#### 2.1.2.2.3.3. Luteal Faz Defekti

Luteal faz defekti (LFD) yetersiz progesteron etkisindeki endometriumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Gebeliğin devamı için trofoblastlardan yeterince üretilinceye kadar, korpus luteumdan salgılanan progesteron endomteriumun desteklenmesi için gereklidir. Bu nedenle IVF hastalarında LFD'yi engellemek için progesteron tedavisi uygun görölmektedir. Standart bir tanı kriteri olmadığı için LFD tanısı koymak oldukça zordur. Günümüzde LFD gebelik kaybı nedenleri arasında nadir bir sebep olarak görölmektedir.(2).

#### 2.1.2.2.4. Beslenme

Diyette herhangi bir besinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliği, önemli gebelik kaybı nedenlerinden biri gibi gözükmemektedir. En uç noktada, belirgin kilo kaybı ile seyreden hiperemesis gravidarum da bile gebelik kaybı nadirdir. Günlük taze meyve ve sebze tüketen kadınlarda riskin azaldığı bildirilmiştir (25).

#### 2.1.2.2.5. İlaç Kullanımı ve Çevresel Faktörler

Çevresel etkenler tekrarlayan kayıplara oranla spontan düşükler üzerinde daha etkilidir. Mesela sigara, alkol, kokain, kafein, anestezi gazları, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, bazı antidepresanlar ve obezite gebelik komplikasyonu yaratan sebeplerdendir (2).

##### 2.1.2.2.5.1. Tütün

Sigara kullanımı, öploid gebelik kaybı riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (26). Günlük içilen sigara sayısı ile düşük riski artışının ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar olsa da; daha sonra yapılan çalışmalarda bu desteklenmemiştir (25, 27, 28).

##### 2.1.2.2.5.2. Alkol

Gebeliğin ilk 8 haftasında aşırı ve sık alkol tüketimi hem spontan gebelik kaybına, hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (29). Gebelikte düşük düzeyde alkol tüketimi gebelik kaybı riskinde anlamlı artışa yol açmamaktadır (30,25).

##### 2.1.2.2.5.3. Kafein

Günde 300 mg'dan fazla tüketilen kafein gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur (31).

#### 2.1.2.2.5.4. Radyasyon

Yüksek dozlardaki x ışınının düşüğe neden olduğu bilinir. 10 rad'a kadar pelvik radyasyona maruz kalanlarda risk artışı çok az kabul edilir. Genellikle maruz kalınan doz çok daha düşüktür (1-2 rad). Yine de gebe sağlık çalışanının x ışını maruziyetini en aza indirmesi önerilmektedir (35).

#### 2.1.2.2.5.5. Kontraseptifler

İntrauterin araç varken gebe kalınması, fetal kayıp riskini arttırır ve nadiren ikinci trimester sepsisi ile sonuçlanabilir. Gebelik öncesi ve gebelikte oral kontraseptif kullanımı ve konsepsiyon öncesi veya sonrası spermid kullanımı gebelik kaybı ile ilişkili değildir.

#### 2.1.2.2.5.6. Çevresel Toksinler

Arsenik, kurşun, formaldehit, benzen ve etilen dioksit gebelik kaybında diğer olası nedenler arasında tanımlanmıştır (32). Nitröz oksit maruziyeti spontan gebelik kayıp riskini arttırmaktadır (33). Sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruz kalan sağlık çalışanı kadınlarda da gebelik kaybında küçük bir artış saptanmıştır (34).

#### 2.1.2.2.6. Maternal Cerrahi

Erken gebelikte, komplike olmayan abdominal veya pelvik cerrahinin gebelik kaybını arttırmadığı düşünülmektedir. Korpus luetumun ya da korpus luetumun bulunduğu overin erken dönemde çıkartılması erken gebelik kaybına

yol açar. Gebeliğin 10. haftasından önce gerçekleştiğinde progesteron desteğine ihtiyaç vardır.

#### 2.1.2.2.7. Uterin Defektler

##### 2.1.2.2.7.1. Konjenital Uterin Defektler

Mülleryan füzyon defektleri ikinci trimester kayıpları ve gebelik komplikasyonlarının bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Uterin septum zayıf kanlanma ve uygun olmayan yüzey nedeniyle, kötü implantasyona sebep olabilir. Bu nedenle daha çok birinci trimester kayıplarla ilişkili bulunmuştur (35). Yapılan araştırmalarda fertil kadınlarda %3,2 oranında mülleryen defekt bulunmuş ve bunun büyük kısmında septum saptanmıştır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında konjenital uterin anomalileri %1,8 ile %37,6 gibi geniş aralıkta bildirilmiştir (2).

##### 2.1.2.2.7.2. Edinsel Uterin Defektler

Büyük ve çok sayıda uterus leiomyomları sık görülürler ve gebelik kaybına yol açabilirler. Çoğu kez, buldukları yer büyüklüklerinden daha önemlidir. Submükoz myomların gebelik kaybına lokalizasyonu nedeniyle düşüğe yol açabileceği düşünülmektedir (35).

İntrauterin adezyonlar implantasyonu ve erken embriyo gelişimini engelleyebilirler. Adezyonlar doğum sonu dönemde aşırı uterin küretaj, intrauterin cerrahi (myomektomi vs.) veya endometrit sonrası oluşabilir. Küretaj yapışıklık gelişmesinin olağan bir nedeni olup doğumdan sonraki 3-4 haftada yapıldığında risk en fazladır. Uterin sineşi oluştuğunda hipomenore veya amenore

şeklinde belirti verir. Yüzde 15-30 oranında tekrarlayan düşüğe neden olabilir. Tedavisi histereskopi ile adezyonları açmak ve takiben estrojen desteği uygulamaktır (35).

#### 2.1.2.2.7.3. Servikal Anomaliler

Ağrısız açılma ve silinme ile karakterize, servikal yetmezliğe bağlı düşüklükler, genellikle ikinci trimester ve erken üçüncü trimesterde meydana gelir. Etiyolojisinde servikal amputasyon, konizasyon, travmatik olaylar veya bağ dokusu defekti olabilir. Tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerinden biridir. (36).

## 2.2. Tekrarlayan Gebelik Kaybı

Gebelik kayıplarının büyük çoğunluğu sporadiktir. Bununla birlikte gebelik kayıpları üç ve üzerinde ise habituel olarak isimlendirilir. Bazı klinisyenler tekrarlayan gebelik kaybı terimini iki ve üzeri olarak tanımlar bu da görülme riskini %5'e kadar daha arttırır (37).

#### 2.2.1. İnsidans

Tekrarlayan gebelik kayıpları tüm gebeliklerin %0,5-1'ini oluşturur. Anne yaşı arttıkça kromozomal anomali riski artar (9). Örneğin, 20-24 yaş arasında %9 olan risk 45 yaşta %75'e çıkar. 40 yaş ve üzeri gebeliklerde sağlıklı gebelik şansı oldukça azdır. Düşük, ektopik gebelik, ölü doğum riski 30'lu yaş gebeliklerine göre ise oldukça yüksektir (38,39).

Gebelik kaybı riski direkt olarak önceki gebelik sonuçları ile ilişkilidir (40,41,42,39). Primigravid ve canlı doğumları olan bir kadının diğer gebeliğinde düşük riski, önceki gebeliklerinde düşüğü olanlara göre azdır (41). Fakat canlı doğum öyküsü olan kadınlar da tekrarlayan gebelik kaybından korunamaz (6,43). Hem retrospektif hemde prospektif çalışmalar göstermiştir ki; her düşükten sonra diğer gebelikte düşük riski artar, üç düşükten sonra bu oran %45 'e kadar yükselir (41,39).

### 2.2.2. Etiyoloji

Geçmişten bugüne tekrarlayan gebelik kayıpları genetik, yapısal, endokrin, immun ya da açıklanamayan sebepler ile ilişkilendirilmiştir (2). Sporadik düşüklerin tersine rekürren kayıpların normal fetus genetiğine eğilimi vardır (9,44). Ancak yine de, fetal anoploidiler 10. hafta altı düşüklerin en önemli sebebi olarak görülmektedir (3). Tekrarlayan gebelik kayıplarında fetusa ait genetik anomaliler %30-%35 oranında saptanmıştır, bu oran spoantan abortuslara göre oldukça düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (44).

Tekrarlayan gebelik kaybının en belirgin sebepleri arasında antifosfolipid antikorlarının varlığı, uterin anomaliler, anormal karyotip, partnerlerden birinde translokasyon olması sayılabilir (45,46,47). Tekrarlayan gebelik kaybının nedenini belirlemek için yapılan konvansiyonel araştırmalar sonucunda yaklaşık yarısının sebebi açıklanamamaktadır (6,48).

Kayıpların büyük çoğunluğu 10 hafta altı gebelik haftasında oluşur ve en önemli sebebi kromozomal anöploidide olarak düşünülmektedir.

Tekrarlayan kayıplarda karyotipin sıklıkla normal olduğu düşünülmektedir. (49,50). Yapılan bazı çalışmalarda tek ve tekrarlayan kayıplar arasında embriyonal karyotip araştırılmış ve anormal karyotip sıklığı açısından fark bulunmamıştır (51,52).

#### 2.2.2.1. Parental Kromozom Anomalileri

Spontan abortusun %50'ye varan sebebini kromozomal anomaliler oluşturur (53). Bu anomalilerin çoğunun sebebi izole nondisjunction (ayrılmama) ve mutasyonlardır. Bu nedenle tekrarlayan düşüklerde anöploidi tekrarı yeterince açık değildir. Tekrarlayan anöploidide, en sık resiprokal ve robertsonian tipi tranlokasyon taşıyıcılığı etiyolojide faktör olabilir.

Bir kromozomdan kopan bir DNA segmenti kırığının farklı bir kromozoma yapıştığı yeni DNA düzenlenmelerine translokasyon denir. İki çeşit translokasyon vardır; bunlar resiprokal (karşılıklı) ve Robertsonian translokasyonlardır. İki ayrı kromozomda kırıkların oluşması ve parçaların kırıkların tamirinden önce yer değiştirmesi ile kromozom materyalinin yeniden düzenlenmesine resiprokal translokasyon denir. Bu süreçte hiç kromozomal materyal kazanılmamış ya da kaybedilmemişse buna dengeli translokasyon denir. Böyle translokasyona sahip çoğu olguda gen fonksiyonu etkilenmemiştir ve dengeli taşıyıcı fenotipik olarak normaldir.

Birbirinden ayrı iki akrosentik kromozomun uzun kollarının bir derivatif kromozom oluşturmak için sentromerde birleşmesine Robertsonian translokasyon

denir. 13, 14, 15, 21 ve 22'inci kromozomlar akrosentik kromozomdur. Robertsonian translokasyonların büyük çoğunluğu 14. kromozomu içerir (54).

Parental Robertsonian taşıyıcılığı tekrarlayan gebelik kaybı olanların %5'inden azında saptanmıştır (55).

Dengeli olmayan translokasyonlar spontan kayıpların %1' inin nedenidir. Dengeli translokasyon taşıyıcılığı toplumda 0.08 - 0.3% oranında görülür (56, 57). Bazı araştırmacılar dengeli translokasyon taşıyıcılığı ile abort sayısının korele olduklarını savunmaktadır; yani abort sayısı artıkça parental translokasyon taşıyıcılık riski artmaktadır (58, 59).

#### 2.2.2.2. İmmunolojik Faktörler

Antifosfolipid sendrom (APS), antifosfolipid antikorlarının sirkülasyonda özel seviyelere ulaşması ve karakteristik klinik etkilerle kendini göstermesi ile tanımlanmış otoimmün bir hastalıktır. Tanı en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterinin varlığı ile konur. APS'li kişilerin yaklaşık %70 'i reproduktif çağıdaki kadınlardır (60). Antifosfolipid antikorları, hücre yüzeyindeki negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan birçok grup antikordan oluşur. APS'nin klinik belirteçleri ve prevalansına rağmen, antifosfolipid antikor testleri tanı için yapılması gereklidir. Beta 2-glikoprotein1, klinik olarak elde edilen birincil antifosfolipid antikordur. Bu glikoprotein negatif yüklü fosfolipidlere afinitesi olan, sık rastlanılan çok fonksiyonlu bir plazma proteindir. Koagülasyon, fibrinolizis ve diğer sistemlerde düzenleyici rol üstlenmektedir (61). Antifosfolipid antikorları gebelik kaybı, otoimmün trombositopeni, arteriyel ve venöz trombozis gibi birçok



medikal problemle de ilişkilendirilmiştir (62,63). Fetal kayıba ek olarak preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental yetmezlik, preterm doğum gibi birçok obstetrik problemle de bağlantılıdır.

APS tanısı için kullanılan üç adet antikor vardır: 1. Lupus antikoagülanı, 2. Antikardiolipin, 3. Anti-Beta2-glikoprotein. Lupus antikoagülanı plazmadaki kaogülasyon yolunu tetkik etmek için oldukça spesifik; fakat diğer iki antikora göre daha az duyarlıdır (64, 65). Bazı hastalara üç antikor taraması da yapılmıştır. Fakat birçok uzman her üç antikoru da göstermenin endike olmadığını düşünmektedir. Test sonuçlarında geçici pozitiflik oluştuğu için, APS tanısı 12 hafta aralarla iki antifosfolipid antikor pozitifliği ile konmaktadır.

Lupus antikoagülanı birçok kişide sistemik lupus eritematozus olmadan; fakat tromboz ile ilişkili şekilde bulunabilir. Lupus antikoagülan varlığı, laboratuvar tanısı seri olarak yapılan testlerle indirekt olarak bulunmuştur.

Antikardiolipin ve anti beta 2-glikoprotein 1 IgM ve IgG antikorları en çok kullanılan enzim bağı immunosorbent testtir. Anti beta 2-glikoprotein 1'in tek başına pozitif sonucu %99 tanı koydurucudur (66).

10 hafta üzeri gebelik kayıplarının büyük çoğunluğunun nedeni APS'dir. Gebelik kayıplarının çoğu 10 hafta altında gerçekleştiği için oldukça düşük oranda APS'ye bağlı gebelik kaybı izlenir (67).

Antifosfolipid antikorları sporadik gebelik kayıplarından çok tekrarlayan embriyonik ve fetal kayıplarla ilişkilidir (68,69). Bir çok çalışma tekrarlayan gebelik kayıplarının %5-20'sinden antifosfolipid antikorlarının neden olduğunu göstermektedir (70).

### 2.2.2.3. Kalıtsal Trombofililer

**Tablo 2.3.** En sık rastlanılan trombofililer (71)

	<b>Genel popülasyondaki Prevalansı</b>
Faktör 5 Leiden Heterozigot	1-15
Faktör 5 Leiden Homozigot	<1
Protrombin gen Heterozigot	2-5
Protrombin gen Homozigot	<1
Faktör 5 Leiden/ Protrombin gen Çift Heterozigotite	0.01
Antitrombin III aktivitesi (< 60)	0.02
Protein C aktivitesi (< 50)	0.2-0.4
Protein S aktivitesi (< 55)	0.03-0.13

Gebelik sırasında hemostatik denge lokal ve sistemik pıhtılaşma faktörleri ile sağlanır. Uterusun desidual tabakası implantasyon, plasentasyon ve doğumun üçüncü evresinde kanamadan korunmada kritik rol oynar (72,73). Bu nedenle desidual tabakanın yokluğu veya anormalliğinde (ektopik gebelik, plasenta akreata) kanamanın fazla olması bu yüzdendir. Diğer taraftan desidual kanamada (plasenta dekolmanı), desidual doku faktörü hipofibrinojenemi ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi durumlara yol açabilir.

Gebelikte pıhtılaşma potansiyeli artarken, antikoagulan aktivite ve fibrinolizis azalır (74, 75, 76). Uterusun büyümesi ile vena kavaya ve pelvik venlere basıyla alt ekstremitelerde venöz staz oluşur. Hiperlipidemi, venöz kapasite artışı, insülin rezistansı gebelikte trombotik potansiyeli artırır. Bu

nedenle ABD' de bile venöz tromboembolizmin 1600 doğumda birini komplike etmesi ve maternal morbiditeye yol açması şaşırtıcı değildir (77, 78).

Kalıtsal trombofililer ve uteroplasental tromboz arasında olan ilişki gebelik kaybı, preeklamsi, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı gibi kötü etkilere yol açar. Bu ilişki nedeniyle trombofililer gebelikte taranmaktadır fakat tedavi konusunda tam bir anlaşma sağlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda kalıtsal trombofililerin gebelik kaybına olan etkilerinden çok tromboemboli üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda gebelik kaybı ile ilişkilendirilse de prospektif çalışmalarda bu etki kanıtlanamamıştır (71).

#### 2.2.2.4. Polikistik Over Sendromu

Tekrarlayan gebelik kaybı ile polikistik over sendromu (PKOS) klinik olarak ilişkilidir (79). Fakat insidansı tam olarak söylemek mümkün değildir (80,81,82,83). Abortla ilişkili olarak obezite ve LH hipersekresyonu sorumlu tutulmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı androjen üretiminin ve obezitenin de nedenidir. Yapılan bazı çalışmalarda PKOS'da plasma homosistein düzeyinde ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'de artış saptanmıştır ve bunlar tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur (84-87).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Temmuz 2008 - Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuran düşük tanısı almış ve tedavisi kliniğimizde yapılmış ve abortus materyalinden sitogenetik analiz yapılmış 499 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan 86'sı tekrarlayan gebelik kaybı tanımına uygun olarak değerlendirilmiştir. Tekrarlayan abortus ile spontan abortus olan hastaların verileri karşılaştırılmıştır.

Çalışma kapsamında bu hastalarda abortus etiyojisini araştırmaya yönelik yaş, baba yaşı, abortus sayısı gibi demografik özellikleri yanında, abortus materyalinin genetik incelemesi, maternal ve paternal periferik karyotip incelemesi, histereskopi ve histerosalpingografi, abort materyalinin patolojik incelenmesi, annenin geçirdiği operasyonları, var olan hastalıkları, İVF öyküsü, genetik trombofili testleri, protein C ve S düzeyleri ile antifosfolipid antikor düzeyleri araştırılmıştır. Kliniğimizde abortus yapan; ancak abortus materyaline sitogenetik analiz yapılmayan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Yapısal anomali tespit edilip bu nedenle tıbbi tahliye yapılan hastalar da çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Araştırmanın verileri SPSS 18 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca), gruplu değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi, gerekli yerlerde Fisher'in Kesin Testi

kullanılmıştır. Tip 1 hata (alfa) değeri  $p$  0.05' ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Araştırma kapsamındaki toplam 499 hastaya ait demografik bilgiler Tablo 4.1’de detaylı olarak verilmiştir. Araştırmaya katılan annelerin %11,6’sı 24 yaş ve altında, %56,7’si 25-34 yaş arasında, %31,7’si 35 yaş ve üzerindedir. Araştırmaya katılan grubun %61,5’i nun önceden hiç doğumu yoktur. Yüzde 29,6’sında yaşayan çocuk sayısı 1 olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.1.** Çalışma Grubunda Maternal Demografik Özelliklerin Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Yaş (Yıl)</b>		
≤24	58	11,6
25-34	283	56,7
≥35	158	31,7
Ortalama±SS: 31,4±5,8, Ortanca: 31 En Küçük: 18, En Büyük: 47		
<b>Eşinin (Baba) Yaşı (Yıl) (n: 360)</b>		
≤24	12	3,3
25-34	181	50,3
≥35	167	46,4
Ortalama±SS: 34,1±6,3, Ortanca: 34 En Küçük: 22, En Büyük: 58		
<b>Gebelik Sayısı</b>		
1	187	37,5
2	130	26,1
3	88	17,6
≥4	94	18,8
Ortalama±SS: 2,3±1,5, Ortanca: 2 En Küçük: 1, En Büyük: 12		
<b>Doğum Sayısı</b>		
0	307	61,5
1	148	29,7
2	40	8,0
3	3	0,6
4	1	0,2
Ortalama±SS: 0,48±0,6, Ortanca: 0 En Küçük: 0, En Büyük: 4		
<b>Yaşayan Çocuk Sayısı</b>		
0	327	65,5
1	134	26,9
2	34	6,8
3	4	0,8
<b>Akrabalık</b>		
Yok	434	87,0
Teyze Çocukları	11	2,2
Hala-Dayı Çocukları	11	2,2
Uzak Akriba	10	1,4
Bilgisine Ulaşılamayan	33	7,2
<b>Toplam</b>	<b>499</b>	<b>100,0</b>

Çalışmamızdaki 499 hastanın %82,8'si spontan abortus, %17,2'si habitüel abortus grubundadır. Hastaların %79,6'sının düşük sonrası canlı doğum öyküsü mevcuttur. Annelerin %97,4'ünde ektopik gebelik, %99,2'sinde molar gebelik, %87,4'ünde blighted ovum öyküsü olmayın %1,9'ünde 1 ve %0,4'ünde 2 kez intrauterin exitus öyküsü bulunmaktadır. Yüzde 50,5'inin gebelik haftası 8 ve altındadır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Çalışma Grubundaki Hastaların Önceki Gebelik Öykülerine Göre Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Abortus Türü</b>		
Spontan Abortus	413	82,8
Habitüel Abortus	86	17,2
<b>Abortus Sayısı</b>		
1	301	60,3
2	112	22,4
3	45	9,0
≥4	41	8,3
Ortalama±SS: 1,7±1,2, Ortanca: 1 En Küçük: 1, En Büyük: 11		
<b>Düşük Sonrası Canlı Doğum (n:113)</b>		
Saptanmayan	23	20,4
Saptanan	90	79,6
<b>Ektopik Gebelik Sayısı</b>		
0	486	97,4
1	12	2,4
2	1	0,2
<b>Molar Gebelik Sayısı</b>		
0	495	99,2
1	3	0,6
2	1	0,2
<b>Boş Kese Öyküsü (Blighted ovum)</b>		
0	436	87,4
1	59	11,8
2	4	0,8
<b>Intra Uterin Ex Öyküsü (n:477)</b>		
Yok	466	97,7
1	9	1,9
2	2	0,4
<b>Gebelik Haftası (n:493)</b>		
≤8	249	50,5
≥9	244	49,5
Ortalama±SS: 8,52±1,7, Ortanca: 8 En Küçük: 5, En Büyük: 19		

Annelerin %17,8'inde trombofili öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Trombofili tipleri arasında en sık (%83,1) metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Çalışma Grubunun Trombofili Paneli Test Sonuçlarının Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Trombofili</b>		
Araştırılmamış	410	82,2
Araştırılmış ve tespit edilmiş	89	17,8
<b>Trombofili Türü (n:89)</b>	<b>Sayı*</b>	<b>Yüzde</b>
MTHFR Gen Mutasyonu	74	83,1
F5 Leiden Gen Mutasyonu	22	24,7
Plazminojen Aktivatör İnhibitör Gen Mutasyonu	10	15,7
Protrombin Gen Mutasyonu	2	2,2
<i>*Bir kişide birden fazla trombofili bulunabildiği için satır yüzdesi verilmiştir.</i>		

Toplam 499 hastanın kliniğimizde yapılan gebelik tahliyesi sırasında abortus materyalinden genetik karyotip analizi yapılmıştır. Küretaj materyalinden genetik tanı işlemi olan 499 vakanın 412'si spontan abortus yapan hastalar, 86'sı TGK olan hastalara aittir. Birden fazla testi olan hastaların son işlemleri kayda alınmıştır.

Çalışma kapsamına alınan abortus materyallerinin %25,2'sinde anopluidi mevcut olup, anopluidisi olanların %60'ında trizomi tespit edilmiştir (Tablo4.4).

**Tablo 4.4.** Abortus materyalinin Genetik Test Sonuçlarının Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Genetik Sonucu</b>		
Öpluidi	372	74,8
Anopluidi	125	25,2
<b>Anopluidi Türü (n:125)</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Trizomi	75	60,0
Monozomi	22	17,6
Polipluidi	19	15,2
Yapısal Anomali	9	7,2



Annelerin %1,4 ünde diyabet tespit edilmiştir. %8,4'ünde hipotroidi saptanmıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Çalışma Grubunun Hastalık Öykülerinin Dağılımı (n:499)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Diyabet</b>		
Tip 1	3	0,6
Tip 2	4	0,8
<b>Guatr</b>		
Hipotroidi	42	8,4
Hipertroidi	4	0,8
Hashimato	15	3,0
<b>Enfeksiyon</b>		
Toksoplazma	1	0,2
HPV	1	0,2

Hastaların öyküsünden toplam 499 hastanın %6,6'sının İUI, %10,4'ünün ise İVF tedavisi sonrası elde edilen gebelikler olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Çalışma Grubunun Yardımcı Üreme Teknikleri İle Olan Gebelik Öykülerine Göre Dağılımı (N:499)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>İntruterin İnseminasyon (İUI) Öyküsü</b>		
Saptanmayan	9	1,8
Saptanan	33	6,6
<b>İVF Öyküsü</b>		
Saptanmayan	6	1,2
Saptanan	52	10,4

**Habituel abortus öyküsü olan hastaların bulguları:** Çalışma kapsamında verileri elde edilen toplam 499 hastanın 86'sı habituel abortus tanımına uymaktadır. Bu hastaların bulguları ayrıca değerlendirilmiştir. 86 hastaya ait demografik özellikler tablo 4.7 'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.7.** Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Bazı Demografik Özelliklerinin Dağılımı (n: 86)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Yaş (Yıl)</b>		
≤24	11	12,8
25-34	45	52,3
≥35	30	34,9
Ortalama±SS: 31,6±5,6, Ortanca: 32, En Küçük: 19, En Büyük: 44		
<b>Eşinin (Baba) Yaşı (Yıl)</b>		
≤24	2	2,9
25-34	29	41,4
≥35	39	55,7
Ortalama±SS: 34,7±6,3, Ortanca: 35, En Küçük: 23, En Büyük: 54		
<b>Gebelik Sayısı</b>		
3	24	27,6
4	24	27,6
≥5	38	44,8
Ortalama±SS: 4,5±1,5, Ortanca: 4, En Küçük: 1, En Büyük: 12		
<b>Düşük Sonrası Canlı Doğum (n:46)</b>		
Yok	20	43,5
Var	26	56,5
<b>Yaşayan Çocuk Sayısı</b>		
0	60	69,8
1	19	22,1
2	7	8,1
<b>Guatr (n:17)</b>		
Hipotroidi	11	73,3
Hashimato	4	26,7
<b>Akrabalık (n:79)</b>		
Yok	71	89,9
Var	8	10,1
<b>Hastalık (n:7)</b>		
Astım	1	14,2
Gastrit	1	14,2
Hipertansiyon	1	14,2
İntrakraniyal Kanama	1	14,2

**Tablo 4.7. Devamı**

LSIL	1	14,2
Peptik Ulcus	1	14,2
Renal Hipoplazi	1	14,2
<b>Intra Uterin Ex Öyküsü (n:81)</b>		
Yok	79	97,7
Var	2	2,3
<b>IVF Öyküsü</b>		
Yok	75	87,2
Var	11	12,8

Habitüel abortus öyküsü olan annelerin %34,5'i, eşlerinin %54,9'u 35 yaş ve üzerindedir. Bu annelerin %56,5'inde de düşük sonrası canlı doğum öyküsü mevcuttur. Akrabalık öyküsü %10,1'inde mevcuttur. Habituel abortus öyküsü olan hastaların hiçbirinde PKOS tespit edilmemiştir. Habitüel abortus öyküsü olan annelerin %2,3'ünde intra uterin ex öyküsü tespit edilmiştir. Habitüel abortus öyküsü olan grupta %12,8 oranında IVF gebeliği öyküsü tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Habituel abortus öyküsü olan annelerin abort materyalinin %27,1'inde anöploidi tespit edilmiştir. Anöploidi tiplerinden trizomiler %47,8 oranı ile en sık olarak tespit edilmiştir. Abortus materyallerinin patolojik olarak incelenmesiyle %85,5'sinin patoloji sonucu desidua ve plasental doku olarak tespit edilmiştir. Habituel abortus öyküsü olan annelere yapılan HSG'lerin %82,7'si ve histeroskopilerin %23,7'si normal bulunmuştur. Habituel abortus öyküsü olan annelere yapılan periferik karyotip incelemesi %84,6 oranında normaldir (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Etiyolojiye Yönelik Tetkik Sonuçlarına Göre Dağılımı (n: 86)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Genetik Sonucu</b>		
Öploidi	62	72,9
Anöploidi	23	27,1
<b>Anöploidi Türü</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde*</b>
Trizomi	11	47,8
Poliplöidi	4	17,4
Monozomi	6	26,1
Yapısal Anomalı	2	8,7
<b>Patoloji Sonucu</b>		
Desidua ve Plasental Dokular	65	85,5
Diğer	11	14,5
<b>HSG (n:29)</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Normal	24	82,7
Dolma Defekti	2	6,9
Bikornuat	3	8,7
<b>Histereskopi (n:17)</b>		
Normal	4	23,5
Endometrial Polip	3	17,6
Septum	6	35,3
Sineşi-Adezyon	4	23,5
<b>Periferik Karyotip (n:26)</b>		
Normal	22	84,6
Diğer	4	15,4

**Tablo 4.9.** Habitüel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Hereditör ve Edinsel Trombofili Sonuçlarına Göre Dağılımı (n: 86)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Trombofili</b>		
Saptanan	48	55,8
Saptanmayan	38	44,2
<b>Trombofili Türü</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde*</b>
F5 Leiden	9	21,0
MTHFR	31	72,1
Plazminojen Aktivatör İnhibitör	1	2,3
Protrombin Gen Mutasyonu	2	4,6
<b>ANA (n:23)</b>		
ANA Pozitif	1	4,3
Antikardiyolipin Antikor Pozitif	3	13,1
Antifosfolipid Antikor Pozitif	1	4,3
ANA Negatif	6	26,1
Antikardiyolipin Antikor Negatif	12	52,2
<b>Protein C (n:19)</b>		
Protein C Düşüklüğü	3	15,8
Protein S Düşüklüğü	2	10,5
Aktive Protein C Rezistansı Yok	1	5,3
Protein C/S Normal	13	68,4

Habituel abortus öyküsü olan annelerin %55,8'inde trombofili tespit edilmiştir. Trombofili tespit edilen grupta %72,1 oranında MTHFR mutasyonuna rastlanılmıştır. Annelerin antifosfolipid antikor pozitifliği %17,4' tür. Protein C ve S pozitifliği araştırılan hastaların %26,3'ünde tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Hastalara ait demografik bulgular ile abortus materyalinden elde edilen bulgulara göre karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre; 35 yaşın üstündeki grupta abortus materyalinin genetik incelenmesinde öploidi %69,4 ve anöploidi %30,6 oranında saptanmıştır. Gebelik haftası 8 ve altı olan grupta %81,1 oranında abortus materyalinde öploidi tespit edilmiştir. Plasental anomaliler ile abortus materyalinin genetiği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Abortus Materyalinin Genetik İnceleme Sonucuna Göre, Hastaların Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Özellik	Genetik Sonuç				P
	Euploidi		Anoploidi		
Anne Yaşı (Yıl)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
≤24	46	79,3	12	20,7	0,155
25-34	217	77,0	65	23,0	
≥35	109	69,4	48	30,6	
<b>Baba Yaşı (Yıl)</b>					
≤24	10	83,3	2	16,7	0,738
25-34	137	75,7	44	24,3	
≥35	130	78,3	36	21,7	
<b>Gebelik Haftası</b>					
≤8	202	81,1	47	18,9	<b>0,001</b>
≥9	165	67,9	78	32,1	
<b>Doğum Sayısı</b>					
0	230	75,4	75	24,6	0,717
≥1	142	74,0	50	26,0	
<b>Patoloji Sonucu</b>					
Desidua ve Plasental Doku	292	74,1	102	25,9	0,692
Diğer	64	76,2	20	23,8	

**Tablo 4.11.** Spontan ve Habituel Abortus Öyküsü Olan Hastaların Etiyolojik Faktörlere Göre Karşılaştırılması

Özellik	Düşük Türü				P
	Spontan		Habituel		
Anne Yaşı (Yıl)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
≤24	47	81,0	11	19,0	0,729
25-34	237	83,7	46	16,3	
≥35	128	81,0	30	19,0	
<b>Baba Yaşı (Yıl)</b>					
≤24	10	83,3	2	16,7	0,273
25-34	151	83,4	30	16,6	
≥35	128	76,6	39	23,4	
<b>Gebelik Haftası</b>					
≤8	206	82,7	43	17,3	0,702
≥9	205	84,0	39	16,0	
<b>HSG</b>					
Normal	15	38,5	24	61,5	0,399*
Diğer (DolmaDefekti/ Bikornuat)	1	16,7	5	83,3	
<b>Histereskopi</b>					
Normal	1	20,0	4	80,0	0,322*
Diğer	11	55,0	9	45,0	
<b>Dişabet</b>					
Var	7	100,0	0	0,0	0,611*
Yok	405	82,3	87	17,7	
<b>Guatr</b>					
Var	46	75,4	15	24,6	0,116
Yok	366	83,6	72	16,4	
<b>İVF Öyküsü</b>					
Var	41	78,8	11	21,2	0,583*
Yok	6	100,0	0	0,0	
<b>Periferik Karyotip</b>					
Normal	20	47,6	22	52,4	0,344*
Diğer	7	63,6	4	36,4	
<b>Boş Kese (Blighted Ovum) Öyküsü</b>					
Var	46	73,0	17	27,0	<b>0,033</b>
Yok	366	83,9	70	16,1	
<b>İUİ Öyküsü</b>					
Var	23	69,7	10	30,3	<b>0,044</b>
Yok	389	83,5	77	16,5	
<b>Akrabalık</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>	<b>P</b>
Var	24	75,0	8	25,0	0,223
Yok	362	83,4	72	16,6	
<b>Patoloji Sonucu</b>					
Desidua ve Plasental Dokular	304	82,6	64	17,4	0,340
Diğer	73	86,9	11	13,1	

\*Fisher'in Kesin Testi Kullanılmıştır

Habituel abortus öyküsü olan hastaların %34,9'u 35 yaşın üzerindedir ve spontan abortus öyküsü olan grupla arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Habituel abortus öyküsü olan hastaların %44,2 sinde trombofili tespit edilmiştir ve bu oran spontan abortus öyküsü olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Habituel abortus öyküsü olan hastalarda blighted ovum gebeliği istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Düşük öyküsü ile anne ve baba yaşı, gebelik haftası, HSG ve histereskopi sonucu, diyabet, guatr, IVF öyküsü periferik karyotip, akrabalık, patoloji sonucu arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.12.** Spontan ve Habituel Abort Öyküsü Olan Hastaların Abort Materyali Genetik Sonucu Açısından Karşılaştırılması

Özellik	Abortus Türü				P
	Spontan		Habitüel		
Genetik Sonuç	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Öploid	309	75,2	63	73,3	0,708
Anöploid	102	24,8	23	26,7	

Habituel ve spontan gebelik kayıpları arasında abortus materyalinin genetiği açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.12).

**Tablo 4.13.** Habituel ve Spontan Gebelik Kaybı Öyküsü Olan Hastaların Parental Kromozom Analizi Sonucu Saptanmış Olan Anomaliler

<b>HABİTUEL</b>
<b>MATERNAL</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. t(14: 16) (q 24; q24)</li><li>2. inv(9) (p11q13), t(7;18) (q31.2; q 21.3)</li></ol>
<b>PATERNAL</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. fragyl 16(q 22)</li><li>2. idic(15) (q12)</li><li>3. t(7; 18) (q 31.2; q21.3)</li></ol>
<b>SPONTAN</b>
<b>MATERNAL</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. t(3;6)(p26;q15)</li><li>2. inv(12)(p11.2q13)</li></ol>
<b>PATERNAL</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. t(2;8)(q37.3; p21.1)</li><li>2. inv(9) (p11.q13)</li><li>3. inv(9)</li><li>4. der Y (Yqht+)</li></ol>



## 5. TARTIŞMA

Abortus, gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biridir (1). Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık olarak %25'i en az bir kere gebelik kaybı yaşamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı gebe kadınların yaklaşık olarak %1'inde görülmektedir (1). Tekrarlayan gebelik kayıpları yarattığı tıbbi ve sosyal sorunlarla üreme çağındaki az bir grup çift için önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıpları etiolojisinde birçok faktör rol almakla birlikte vakaların en az yarısında etiyolojik bir faktör ortaya konamamaktadır. Bu durum hem klinisyen hem de çiftler için sonraki gebeliklerde belirsizliğin devam etmesine neden olmaktadır. Abortus spesimenlerinin sitogenetik incelemesi mevcut gebelik için genotipin belirlenmesi nedeniyle sonraki gebeliklerin prognozu açısından önemli bir klinik uygulamadır.

Literatürde spontan abortus materyallerinde sitogenetik inceleme yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre abortuslarda %50-70 oranında sitogenetik anomali tespit edildiği bildirilmektedir (4). En sık görülen sitogenetik anomali %60 oranında otozomal trizomilerdir. Daha az sıklıkla (%20) monozomiler, (%20) polipoidiler ve yapısal anomaliler görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda abort materyalinde sitogenetik analiz yapılan tüm hastaların verileri incelendiğinde abort materyallerinin yaklaşık %25'inde sitogenetik anomali tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu sonucun nedenleri araştırıldığında yetersiz materyal nedeniyle kültür başarısızlığı, maternal kontaminasyon, yapısal anomali düşünülebilir. Kliniğimizde kültür başarısızlığına oldukça az rastlanmaktadır. Kliniğimizde abortus spesimenindeki anoplöidi

oranının düşüklüğü yüksek oranda maternal konteminasyonla ilişkilidir. Literatürde maternal konteminasyon oranını azaltmak için ekstra yöntemlere başvurulmuştur. Rutin genetik inceleme sonrası sonuç maternal konteminasyonu düşündürdüğünde materyal tekrar diğer yöntemlerle de incelenmektedir (100). Ekstra maliyetler nedeniyle bu yöntem kliniğimizde tek bir hastaya uygulanmıştır. Bu sebeple maternal konteminasyon ekarte edilememektedir.

Literatürde normal karyotip ile sonuçlanan abortus materyallerine embriyoskopi yapılmış ve %18 oranında yapısal anomali tespit edilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda abortus materyalinin genetik olarak incelenmesi ile saptanan anomaliler, %60 oranında otozomal trizomiler, %17,6 monozomi, %15,2 polipoidiler, %7,2 yapısal anomalilerdir. Çalışmamızda abortus materyallerinde anormal karyotip saptanma oranları genel literatür verilerine göre önemli oranda düşük bulunmakla birlikte, saptanan sitogenetik anomalilerin (anöploidi) dağılım oranları literatürle benzerdir.

Ancak çalışmalarda tek ve tekrarlayan kayıplar arasında embriyonal karyotiplere bakılmış ve anormal karyotip sıklığı açısından fark bulunmamıştır (51, 52). Sullivan ve arkadaşlarının 2004' te yaptığı bir çalışmada tekrarlayan gebelik kayıplarında, %24 oranında sitogenetik anomalilere rastlanmıştır. Spontan gebelik kayıplarında %42 oranında fetal anöploidi tespit edilmiştir. Spontan gebelik kayıpları ile habitüel kayıplar arasında sitogenetik anomali oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda habitüel abortuslarda da yaklaşık olarak %27 oranında sitogenetik anomali saptanmış ve spontan abortus öyküsü olan hastalarla

anoploidi sıklığı açısından aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Habituel abortus öyküsü olan hastaların abortus materyallerinin sitogenetik olarak incelenmesi sonucunda %47,8 oranında trizomi, %26,1 oranında monozomi, %17,4 oranında poliploidi ve %8,7 oranında yapısal anomali tespit edilmiş ve spontan abortus öyküsü olan grupla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Parental karyotip analizi tekrarlayan gebelik kayıplarının etiolojisinin araştırılmasında önemli tetkiklerden bir tanesidir (88). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan çiftlerde yaklaşık %3-%5 oranında dengeli translokasyon taşıyıcılığı mevcuttur (99). Özellikle tekrarlayan anöploidi nedenidir. Abortus materyalinde yapısal kromozom anomalilerine ve trizomilere neden olur.

Çalışmamızda habituel abortus öyküsü olan 26 hastaya parental kromozom analizi yapılmış, dört hastada anomali tespit edilmiştir. Bu anomaliler paternal fragyl 16(q 22), maternal t(14: 16) (q 24; q24), paternal 47XY idic(15) (q12) ve bir hastada maternal 46XX inv(9) (p11q13), t(7;18) (q31.2; q 21.3) ve paternal 46XY, t(7; 18) (q 31.2; q21.3). Spontan abortus öyküsü olan grupta altı anomali saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan çiftlerde %3,5 oranında translokasyon tespit edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda %7,6 oranında parental translokasyon tespit edilmiştir. Kliniğimizde habitüel abort tanısı alan hastaların etiolojisi araştırılırken parental karyotip analizi yeterli miktarda yapılmamaktadır. Kliniğimizde daha çok infertilite nedeni araştırılırken karyotip analizi yapılmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan düşük öyküsü olan IVF hastalarının

parental karyotip incelemesi tespit edilmiştir. Maternal ve paternal karyotip analizi daha çok genetik bölümünce abort materyalinde tespit edilen yapısal anomali veya tekrarlayan trizomi öyküsü olan hastalarda uygulanmıştır. Bu da etiyojoloji araştırılmasında yetersiz sonuç elde etmemize yol açmıştır.

Habitüel abortus öyküsü olan toplam beş hastanın daha önceki gebelik kayıplarında da abortus materyalinden genetik inceleme yapılmıştır. Bir hastanın materyali dış merkez, diğer dört hastanın materyali üniversitemiz genetik bölümünde incelenmiştir. Dört hastanın daha önceki abortus materyali sonucu son sonuçları ile benzer anomali yok şeklinde raporlanmıştır. Sadece bir hastanın materyal sonucu daha önce anöplidi iken son abortusundan elde edilen materyaldeki sonuç anomali yok şeklindedir. Az hasta olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Spontan düşüklerin etyolojisinde kromozomal anomaliler önemli bir faktör iken, tekrarlayan gebelik kayıplarında tekrarlayan fetal kromozomal bozuklukların rolü tartışmalıdır. Bir çalışmada spontan abortus materyalinde sitogenetik anomalisi olan kişilerin sonraki düşük materyallerinde sitogenetik anomali olasılığının önceki düşüğü normal olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Sullivan ve arkadaşlarının 2004' te yaptığı bir çalışmada tekrarlayan abortus öyküsü olan 30 hastanın abortus materyalleri önceki karyotip sonucuna göre değerlendirilmiş ve %10 oranında tekrarlayan anöplidi tespit edilmiştir.

Howard Carp ve arkadaşlarının 2001' de yaptığı bir çalışmada tekrarlayan abortus öyküsü olan hastaların abortus materyalleri incelenmiş anöplidi olan grupta bir sonraki gebeliğinde canlı doğum şansının %68, öplidi olan grupta

%41 olması, anoplöid grupta daha yüksek oranda olduğu gösterilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda habituel abortus öyküsü olan grupta %56 oranında düşük sonrası canlı doğum tespit edilmiştir.

Genel popülasyonda konjenital uterin anomali (septat ve bikornuat uterus) sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda %1.8 ve %37.6 arasında geniş bir aralıkta raporlanmıştır (89, 90). Tekrarlayan gebelik kaybı etiyojisinde en temel tetkikler arasında olan HSG, histeroskopi kliniğimizde etiyoji araştırırken göz ardı edilmektedir. Habituel abortus öyküsü olan toplam 46 hastaya bu tetkikler uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda uterin anomali prevalansı %10'un altındadır.

Enfeksiyonların etkisi, tekrarlayan düşüklerde spekülatifdir. Bizim çalışmamızda da ön plana çıkmış bir enfeksiyöz ajan saptanmamıştır.

Endokrin anomalileri tekrarlayan gebelik kaybının nedenleri arasında yer almaktadır. Kontrollü diyabet, tekrarlayan kayıplarda risk oluşturmamaktadır (91, 92). Yapılan bir meta-analizde tiroid otoantikörlerinin yüksekliği gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir (93). Fakat bunu araştırmanın gebelik kaybını azalttığı gibi bir sonuç elde edilmemiştir (93,94).

Son dönemde PKOS üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. PKOS, insülin direnci ve gebelik kaybı ile ilgili yapılan çalışmalarda insülin direncinin tekrarlayan gebelik kaybı oranını arttırdığı görülmüştür (95, 96). Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitör-1'le PKOS arasında ilişki saptanmış ve habituel abortus öyküsü ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda habituel abortusu olan hastalarda diyabet saptanmamıştır. Toplam yedi hastada diyabet saptanmış bu hastalarda spontan abortus olan hastalardır. Ayrıca, tiroid patolojisi olan 61 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların %24,6' sı habituel abortus öyküsü olan gruptadır. Bu oran spontan abortus öyküsü olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda PKOS öyküsü olan yedi hasta saptanmıştır, bu hastalarda spontan abort öyküsü olan gruptadır. Toplam on hastada plazminojen aktivatör inhibitör-1 geninde anomali saptanmış ve yalnızca bir hasta habituel abortus grubundandır. Bizim çalışmamızda PAI-1 ile tekrarlayan abort öyküsü ve PKOS ile ilişkili anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Antifosfolipid sendrom, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda en önemli tedavi edilebilir sebeptir. Antifosfolipid antikoru, fosfolipid bağlayan plazma proteinlerinden oluşan yirmiye yakın antikordan oluşur. Antifosfolipid sendrom tekrarlayan düşükler, tromboz ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir (97). Antifosfolipid sendromunun tekrarlayan gebelik kayıplarında görülme oranı %15'tir tedavi edilmediği durumlarda %90 oranında düşüğe neden olur (68,98). Antifosfolipid sendrom tanısı en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterinin varlığı ile konur. Klinik değerlendirme kriterleri arasında vasküler trombozis öyküsü, 10 hafta üzeri normal fetal morfoljisine sahip gebelik kaybı, 34 hafta altı prematür doğum nedeni preeklampsi, eklampsi ve plasental yetmezlik olarak açıklanmış, 10 hafta altı üç ve üzeri gebelik kaybı nedenlerinden genetik, hormonal ve yapısal tüm anomalilerin dışlanmış olması şeklindedir. Laboratuvar kriterleri ise 12 hafta

ara ile antifosfolipid antikorlarının pozitif olarak saptanmasıdır (60). Antifosfolipid antikor pozitifliği tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda %5-%20 oranında görülmektedir (61).

Bizim çalışmamızda APS tanı kriterlerini karşılayan hasta tespit edilememiştir. Bunun nedeni ise birçok hastaya antifosfolipid antikorları bir kez bakılmış olmasıdır. Bu nedenle biz çalışmamızda sadece antifosfolipid antikor pozitifliğini değerlendirebildik. Habituel abortus etiyolojisi araştırılırken antikor taraması yapılan 23 hastanın %17,4'ünde antikor pozitifliği saptanmıştır olup bu oran yukarıda belirtilen literatür verileri ile uyumludur.

Hereditör trombofililer ile ilgili ilk çalışmalar 1990'ların ortalarında yapılmıştır. Hemen sonrasında da gebelik kayıpları ile olan ilişkileri üzerine birçok yayın yapılmıştır. Bir çok retrospektif çalışmada habituel abortusun bir nedeni olarak gösterilse de yapılan prospektif çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır. Artık trombofililer habitüel abortus etiyolojisinde risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (71).

Bizim çalışmamızda da trombofili, habituel abortus öyküsü olan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur. En fazla MTHFR mutasyonları tespit edilmiştir. Protrombin gen mutasyonu sadece dört hastada tespit edilmiş, habituel abortus öyküsü olan bir hastada saptanmıştır. Protein C/S düşüklüğü habituel abortus öyküsü olan beş hastada tespit edilmiştir. Literatürde hereditör trombofililer genel populasyonda ve venöz tromboembolizm riski açısından gebelikte değerlendirilmiştir (71). Bu nedenle gebelik kaybı ile hereditör trombofili çeşitleri arasında görülme sıklığı değerlendirilmemiştir.

Literatürde anöploidi ile plasental anomaliler arasında ilişki araştırılmış, fakat net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sierra ve Stephenson'ın 2006' da yaptığı bir çalışmada gebelik kayıplarının daha çok 10 hafta altında görülmesinin kromozomal anoploidilerinin ve ayrılmama mutasyonlarının fazlalılığı ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda erken gebelik haftasında %81 oranında abortus materyalinde normal karyotip tespit edilmiştir. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. Bu durum abortus materyalininde konteminasyon nedeniyle daha sık oranda normal karyotip olarak değerlendirilmesi ile ilişkilendirilebilir.

2004' te Sullivan ve Silver'ın yaptığı bir çalışmada maternal yaş ile fetal anöploidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat literatürde tekrarlayan kayıplar ve abortus genetiği maternal yaşla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da Sullivan'ların çalışmasına benzer şekilde ileri maternal yaş ile anöploidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

Tekrarlayan gebelik kaybı etiyojisi araştırılırken yapılması gereken öncelikli tetkikler ACOG tarafından 2011' de şöyle özetlenmiştir:

1. Uterin anatomik anomalilerin değerlendirilmesi (Ofis histereskopi, sonohisterografi, ya da HSG)
2. Dengeli kromozomal anomalileri saptamak amacıyla parental kromozom incelemesi
3. Abortus spesmeninin genetik incelenmesi



4. APS tanısı amacıyla antikardiolipin IgG ya da IgM antikorları, lupus antikoagulanı, anti-beta2-glikoprotein 1 antikorlarının bakılması.
5. Pelvik ultrason ile overyan morfoloji ve uterin kavitenin değerlendirilmesi.

## 6. SONUÇLAR

1. Spontan ve habitüel gebelik kayıpları ile abortus materyalinin karyotip incelenmesi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
2. Abortus materyalinin genetik incelenmesi sonucunda yüksek oranda normal karyotip mevcuttur. Nedenleri arasında maternal kontaminasyonun ekarte edilememesi ön plandadır.
3. Anne yaşı ile abortus materyalinin genetik incelenme sonucu karşılaştırıldığında normal karyotip ileri yaşta daha fazla gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlılığı yoktur.
4. Kalıtsal trombofililer habitüel abortus öyküsü olan grupta yüksek oranda vardır. Bu fark istatistiksel anlamlı çıkmıştır.
5. Habitüel abortus nedenleri sıralandığında kalıtsal ve edinsel trombofililer, anöplöidi, uterin anomaliler ön planda görünmektedir. Habitüel abortus etiyolojisi yüzde 40-50 oranında saptanmış; literatürle uyumlu olarak açıklanamamıştır.
6. Parental kromozom analizi kliniğimizde habitüel abortus etiyolojisi araştırılırken oldukça az yapılmaktadır. Bu nedenle istatistiksel olarak literatürün oldukça gerisinde kalan değerlere ulaşılmıştır.
7. Çalışmamızda antifosfolipid antikor pozitifliği değerlendirilmiş; ve habitüel abortus öyküsü olan grupta bu pozitiflik %17,4 düzeyinde bulunmuştur.
8. Habitüel abortus öyküsü olan grupta %56 oranında düşük sonrası canlı doğum değerleri ile karşılaştırılmıştır.

9. Vakalarımızda gebelik haftası dokuz ve üzeri olan abortus örneklerinin kromozomal anöploidi sıklığı ile düşüğün oluştuğı hafta arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

## 7. ÖZET

Abortus, gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biridir (1). Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık olarak %25'i en az bir kere gebelik kaybı yaşamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı, gebe kadınların yaklaşık olarak %1'inde görülmektedir. Etiyolojide birçok faktör rol almaktadır.

Tekrarlayan gebelik kaybının en belirgin sebepleri arasında antifosfolipid antikorlarının varlığı, uterin anomaliler, anormal karyotip, partnerlerden birinde translokasyon olması sayılabilir (45, 46, 47). Tekrarlayan gebelik kaybının nedenini belirlemek için yapılan konvansiyonel araştırmaların sonucunda yaklaşık yarısının sebebi açıklanamamaktadır (6, 48).

Bu çalışmada tekrarlayan ve spontan düşüklerdeki tüm etiyolojik nedenlerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla kliniğimizde düşük tedavisi almış ve abortus materyalinden genetik inceleme yapılmış olan 499 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan üç ve üzeri düşük yapan 86 hasta habitüel abortus olarak kabul edilmiştir.

Habituel abortus öyküsü olan annelerin abortus materyalinin %27,1'inde anoploidi tespit edilmiştir. Anoploidi tiplerinden trizomiler %47,8 oranı ile en sık olarak saptanmıştır. Abortus materyallerinin patolojik olarak incelenmesiyle %85,5'inin patoloji sonucu desidua ve plasental doku olarak bulunmuştur. Habituel abortus öyküsü olan annelere yapılan HSG'lerin %82,7'si ve histeroskopilerin %23,7'si normal saptanmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı etiyojisinde en temel tetkikler arasında olan HSG, histeroskopi ne yazık ki son yıllarda kliniğimizde bu gibi olgularda etiyojisi araştırılırken biraz ihmal edilmiş

gözükmektedir. Bütün bu olumsuzluklara rağmen habituel abortus öyküsü olan toplam 46 hastamıza ilgili tetkikler uygulanabilmiştir. Bizim çalışmamızda uterin anomali prevalansı %10'un altındadır.

Olgularımızda habituel abortuslarda da yaklaşık olarak %27 düzeyinde sitogenetik anomali saptanmıştır. Spontan abortus öyküsü olan vakalarda anöploidi %25,2 nispetindedir. Bu iki grup arasında istatistiksel bir fark izlenememiştir.

Literatürde olduğu gibi bizim bu travayımızda da de tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojik nedenler yaklaşık %50 oranında değerlendirilmiştir. Elde edilen oran literatürlerle paralellik göstermekte ve o bulgularda olduğu gibi bizim tarafımızdan da açıklanmaya muhtaç gözükmektedir. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır kanısındayız.

## 8. SUMMARY

Sporadic pregnancy loss is perhaps the most common medical problem in reproductive-aged women. An estimated 25% of women attempting pregnancy have at least 1 spontaneous abortion. Recurrent pregnancy loss (RPL) occurs in an estimated 1% of women attempting pregnancy. Many factors are involved in the etiology.

Established causes of RPL include the presence of antiphospholipid antibodies, uterine anomalies and abnormal chromosomes, particularly translocations, in either partner. According to do previous reports, in about half of the cases seen at research centers, the cause of RPL remains unexplained despite conventional examinations conducted to identify the cause.

In this study, all of the etiologic factors in recurrent spontaneous abortion were aimed to investigate. For this purpose, 499 patients who have been treated in our clinic and whose abortion material was genetically analyzed were included in the study. Of these, 86 patients with the loss of three or more consecutive pregnancies were considered to be habitual abortion.

Aneuploidy was detected in 27,1% of abortion products of mothers with a history of habitual abortion. Trisomy was the most frequent type of the aneuploidy with a rate of 47.8%. Pathological examination showed normal decidua and placental tissue in 85.5% of abortion products. HSG and hysteroscopy were normal in 82,7%23,7% of cases with a history of habitual abortion, respectively. For testing etiology of recurrent pregnancy loss HSG, histeroscopy were the most used tests. A total of 46 patients with a history of

habitual abortion these tests were applied. In our study, the prevalence of uterine anomalies was under 10%.

In our study, mothers with a history of habitual abortion, cytogenetic abnormality was detected in approximately 27% of abortion products. The aneuploidy incidence was also similar (25,2%) in patients with a history of spontaneous abortion.

Similar to the data in the literature, the cause of approximately 50% of RPL's could not be explained in our clinic.

## 9. REFERANSLAR

1. Warren JE, Silver RM. Genetics of Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics & Gynecology*: Marc 2008 - Volume 51 - Issue 1 - pp 84-95 Current Concepts in Prenatal Genetics
2. Rai R, Regan L. Recurrent Miscarriages *Lancet* 2006; 368: 601-11
3. Jacobs PA, Hassold TJ. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and live births. In; Vogel F and Sperling K, eds. *Human genetics*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 233-44
4. Silver RM, Branch DW. Sporadic and recurrent pregnancy loss. In: Reece AE, Hobbins J, ed. *Clinical Obstetrics: The Fetus and the Mother*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007: 143 -160
5. Hassold T. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Human Genetics*. 1980; 32: 723-730.
6. Clifford K, Rai R, Watson H, Reagan L, An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum. Reprod* 1994; 9:1328 -32
7. World Health Organisation 1977
8. Jacobs PA, Hassold TJ: The origin of chromosome abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 289
9. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; **336**: 673–75.



10. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a casecontrol study. *Hum Reprod* 2002; **17**: 446–51.
11. Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M, Paradise B. Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1993; **29**: 53–61.
12. Fritz B, Hallermann C, Olert J, et al. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)– Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 539–47.
13. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, et al: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 55: 87, 1980.
14. Eiben B, Bartels I, Bahr- Porsch S, et al: Cytogenetic Analysis of 750 spontaneous abortions with the direct- preparation method of chorionic vili and its implication for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47: 656,1990.
15. Simpson JL: Genes, chromosomes, and reproductive failure. *Fertil Steril* 33: 107,1980.
16. Management of recurrent early pregnancy loss, ACOG Practice Bulltein No, 24, Februrary 2001.

17. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al: History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 107: 1098, 2006.
18. Chandley AC: The Origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population. *Ann Genet* 24: 5, 1981.
19. Stein Z, Kline J, Susser E, et al: Maternal age and spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 107.
20. Simpson JL, Mills JL, Kim H, et al: Infections Processes: An infrequent cause of first trimesters spontaneous abortions. *Hum Reprod* 11: 668, 1996.
21. Sher KS, Jayanthi V, Propert CS, et al: Infertility, obstetrics gynaecological problems in coeliac sprue. *Digest Dis* 12: 186, 1994.
22. Castaneda R, Lechuga D, Ramos RI, et al: Endemic goiter in pregnant women: Utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests. *BJOG* 109: 1366, 2002.
23. Abramson J, Stagnaro- Green A: Thyroid antibodies and fetal loss: AN evolving story. *Thyroid* 11: 57, 2001.
24. Poppe K, Velkeiners B, Glinoeer D, et al: The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 394, 2008.

25. Maconochi N, Doyle P, Prior S, et al: Risk factors for the first trimester miscarriages. Results from a UK population based case- control study. *BJOG* 114: 170, 2007.
26. Kline J, Stein ZA, Shrout P, et al: Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 2:176, 1980.
27. Rasch V: Cigarette, alcohol and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 182, 2003.
28. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al: A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 936, 2003.
29. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW: Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 17: 101,1999.
30. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF et al: Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion.
31. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, et al: Maternal serum praxanthine, a caffeine metabolite and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 341: 1639, 1999.
32. Barlow S, Sullivan FM: *Reproductive Hazards and Industrial Chemicals: An Evaluation of Animal and Human Data*. New York Academic Press,1982.
33. Boivin JF: Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: A meta-analysis. *Occup Environ Med* 54: 541,1997.

34. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al: Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2: 69, 2005.
35. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5/E, Press, 2009; 628-49.
36. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*, 23/E, Press, 2010: 215-37.
37. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**: 397–400.
38. Frias AE Jr, Luikenaar RA, Sullivan AE, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 521-526.
39. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; **320**: 1708–12.
40. Risch HA, Weiss NS, Clarke EA, Miller AB. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1988; **128**: 420–30.
41. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989; **299**: 541–45.

42. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; **39**: 31–36.
43. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; **14**: 2868–71.
44. Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 784–88.
45. Farquharson RG, Pearson JF, John L. Lupus anticoagulant and pregnancy management. *Lancet* 1984; 28: 228-229.
46. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocation. *Fertil Steril* 2004; 81:367-373.
47. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al: Midline uterine defect size correlated with miscarriage euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93: 1983-1988.
48. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-29.
49. Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold T. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent

abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions *Am J Hum Genet* 1987;41:465– 83.

50. Morton NE, Chiu D, Holland C, Jacob PA, Pettay D. Chromosome anomalies as predictors of recurrent risk for spontaneous abortion. *Am J Med Genet* 1987;28:353– 60.
51. Stern JJ, Cerrillo M, Dorfmann AD, Coulam CB, Gutierrez-Najar AJ. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65: 250 –3.
52. Coulam BC, Stephenson M, Stern JJ, Clark DA. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:352–9.
53. Kajii T. Chromosomal study in spontaneous abortuses. *Perinat Med* 1979; **9**: 1449–1454.
54. Levitan M: *Textbook of Human Genetics*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1988.
55. Smith A, Gaha TJ: Data on families of chromosome translocation carries ascertained because of habituel spontaneous abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 30: 57, 1990.
56. Bout A, Bout J. Chromosome structural rearrangements and reproductive failure. In: Bennett MD, Bobrow M, Mewitt CM (eds). *Chromosomes Today*, vol. 7. Oxford: Allen and Unwin, 1981; 282–290.

57. Jacobs PA, Franckiewicz A, Law P. Incidence and mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man. *Ann Hum Genet* 1972; **35**: 301–319.
58. Lippman-hand A. Genetic counseling and human reproductive loss. In: Porter IH, Hook EB (eds). *Human Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press, 1980; 299–314.
59. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ *et al.* Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study. *BMJ* 2005; **331**: 137–141. Epub 2005 Jun 28.
60. Lockshin MD. Antifosfolipid antibody. Babies, blood clots, biology. *Jama* 1997; **227**: 1549-51. (Level III)
61. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; **105**:1540-5. (Level III)
62. Alarcon- Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, et al: Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; **21**: 275-86. (Level II-2)
63. Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; **93**: 181-6. (Level II-3)

64. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32. (Level III)
65. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 195-7. (Level III)
66. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306. (Level III)
67. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63. (Level III)
68. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al: Antiphospholipid antibodies and beta 2 glycoprotein I in 500 women with recurrent miscarriages: results of a comprehensive screening approach. *Human Reprod* 1995; 10: 2001-5. (Level II-3)
69. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66: 540-6. (Level II-2)
70. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19: 446-52. (Level III)



71. Inherited thrombophilias in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No, 138, September 2013.
72. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:111–7. (Level III)
73. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. The decidua regulates hemostasis in human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:45–51. (Level III)
74. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153–68. (Level III)
75. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3:497–501. (Level II-3)
76. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125–30. (Level III)
77. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730–4. (Level II-3)

78. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;52:1–8. (Level II-3)
79. Pratip Chakraborty, S. K. Goswami, Shweta Rajani, et al: Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance. *Plos One* May 2013; 8:5
80. Rai R, Clifford K, Regan L (1996) The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 103: 106–110.
81. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L (2000) Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 15: 612–615.
82. Amer SAK, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID (2002) Long term followup of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome *Hum. Reprod* 17: 2035–2042.
83. Ford HB, Schust DJ (2009) Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2: 76–83.
84. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, et al. (2003) Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 18: 721–727.
85. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, et al. (2004) Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol* 60: 560–567.

86. Sun L, Lv H, Wei W, Zhang D, Guan Y (2010) Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *J Endocrinol Invest* 33:77–82.
87. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS (2006) Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 12: 585–601.
88. Recurrent Pregnancy Loss Guideline. ACOG 2011
89. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 161–74.
90. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; **18**: 162–66.
91. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1617–23.
92. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994; **84**: 515–20.

93. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 751–55.
94. 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**: 1637–39.
95. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; **78**: 487–90.
96. Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril* 2000; **74**: 394–97.
97. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; **26**: 324–26.
98. Creagh MD, Malia RG, Cooper SM, Smith AR, Duncan SL, Greaves M. Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 1991; **44**: 45–47.
99. Sierra S.MD, Stephanson M. MD. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine*, Volume 24, Number 1, 2006.
100. Merel MJ van der Berg, Merel C. van Maarle, Madelon van Wely et al: Genetics of early miscarriages. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822 (2012) 1951-9.

## 10. EKLER

### GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

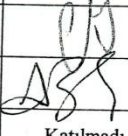
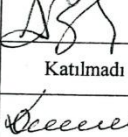
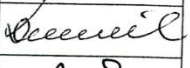
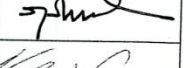
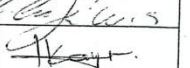
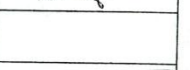

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Habituel ve spontan düşüklere etiyojik faktörlerin karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Özdemir HİMMETOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hast. Ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input checked="" type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>			
	DİĞER		<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 70	Toplantı tarihi: 22.07.2013
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Cemal GÜVERCİN BAŞKAN YARD.	Tıp Etiği	Y.mah. Prof.Dr. Yunus Müftü AÇS/AP Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hasan KAFALI ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	Fatih Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Osman YÜKSEL ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Adem GELİR ÜYE	Hukukçu	G.Ü.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma