



**Konu Yazarı**

Doç. Dr. Erkan ALATAŞ

**Yazışma adresi**

Pamukkale Üniversitesi  
Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı  
DENİZLİ

# **Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tanı ve Tedavinin Yönlendirilmesi**

**T**ekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) klasik tanımı yirminci gebelik haftasından önce arka arkaya gerçekleşen üç ve üzerinde spontan düşük olarak tarif edilmiştir. İnsidans açısından bakıldığında toplumda bir kez düşük yapma olasılığı % 15-40, iki kez düşük gerçekleşmesi % 2-5, üç kez ardarda düşük oluşma şansı ise %1 'den azdır. Epidemiyolojik bulgulara göre yaşanmış bir düşük olayını takiben tekrar düşük olma olasılığı ailenin yaşayan bir çocuğu varsa % 24, yoksa % 46 civarındadır. Tekrar düşük riski, daha önce iki kez düşük yapanlarda %24, üç kez düşük yapanlarda ise % 40 civarında bulunmuştur. Sosyal nedenlerle uygulanmış indüklenmiş abortusların bir sonraki gebelik prognozuna olumsuz etkisi bulunmadığı için bu tip düşükleri TGK tanımına dahil etmemek gerekmektedir. Epidemiyolojik bulgulara göre iki veya üç düşük sonrası beklenen gebelik prognozu benzer oranlardadır. Bu nedenle geçmişte TGK etiolojisine yönelik araştırmalar tanım gereği üç ardışık düşük sonrası önerilirken, son zamanlarda hastanın yaş ve isteğini göz önüne alarak iki düşük sonrası incelemeye başlamayı önerenler artmaktadır<sup>(1-3)</sup>.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiolojisi günümüzde yedi ana başlıkta incelenebilmektedir (Tablo I). Gebeliğin farklı dönemlerinde etki eden etiyojik faktörlerin farklı olması nedeniyle gebelik kayıplarının preembryonik , embryonik ve fetal dönem olarak ayrı ayrı sınıflandırılması ve çalışmaların bu şekilde planlanmasını önerenlerde vardır<sup>(4)</sup>. Günümüzde bilinen etiyojik faktörlerin hepsi incelense bile TGK nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık yarısında belirgin bir neden saptanamamaktadır. Ancak hiçbir tedavi uygulanmasa dahi TGK hastalarının önemli bir kısmında canlı doğumla sonuçlanan başarılı gebeliklerin gerçekleştiği unutulmamalıdır.

**Tablo 1:** Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyojik faktörler

1- <b>Genetik nedenler:</b> Parental yapısal kromozomal bozukluklar, gebelik ürününe ait kromozomal bozukluklar
2- <b>Endokrin nedenler:</b> Luteal faz defekti, Hipo/ Hipertiroidi, D. Mellitus, PCOS, Hiperprolaktinemi
3- <b>Enfeksiyona bağlı nedenler:</b> U.Urealyticum, M.Hominis, T.Gondii, Rubella, CMV, Coxackie, Herpetik viruslar
4- <b>Anatomik nedenler:</b> Konjenital uterin anomaliler, Ascherman sendromu, Servikal yetmezlik, İn utero DES maruziyeti
5- <b>İmmunolojik nedenler:</b> Otoimmun, Alloimmun
6- <b>Trombofili:</b> Kalıtsal, Edinsel
7- <b>Diğer:</b> Sigara, Alkol, Kimyasallar, Radyasyon

## GENETİK NEDENLER

Anormal kromozomal yapıya sahip embryoların yaklaşık %90 kadarı nasıl olduğu tam olarak bilinmeyen bir yöntemle abortusa uğratılır (doğal seleksiyon). Abortus materyallerinde en sık trisomiler, monosomi X ve daha az sıklıkla triploidiler bulunur. Abortus materyalinde rastlanan en sık trisomi 16. kromozoma aittir. İlerleyen anne yaşı ile fetal kromozomal anomali riski belirgin artmaktadır. Baba yaşının ellinin üzerinde olması da anormal kromozomal yapıdaki spermilerin fertilizasyona katılma şansını arttırmaktadır. İn vitro fertilizasyon sonrası Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) uygulanan TGK grubundaki hastaların embryolarında anöploidi riski normal hastalara göre daha yüksek bulunurken, bu hastaların embryo seleksiyonu sonrası oluşan gebeliklerinde abortus riski beklenenden daha az bulunmuştur<sup>(5,6)</sup>. Abortus materyalinde kromozomal anomali araştırılan bir çalışmada, önceki abortuslarında anöploidi tesbit edilen hastalarda kromozomal anomali riski % 70 civarında bulunurken, ilk abortuslarında kromozomal anomali bulunmayan hastalarda aynı oran %20 bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Abortus materyallerinin sitogenetik incelemesinin ailenin sonraki gebelik prognozu hakkında değerli bilgiler vermesine rağmen, abortus materyallerinin rutin incelemeye tabii tutulması yöntemin maliyeti ve getirisi göz önüne alındığında yaygın kabul görmemektedir.

TGK nedeniyle başvuran yirmi çiftten birinde Parental kromozomal bozuklukluğuna rastlanır. En sık rastlanan kromozom bozukluğu dengeli translokasyonlardır. Homolog olmayan iki kromozom arasında segment değişimini ifade eden Resiprokal translokasyonlar bu grubun yarısından daha fazlasını oluşturur. Akrosentrik iki kromozomun kısa kollarını kaybederek sentromerde birleşmesini belirten Robertsonian translokasyonlar ise % 40 civarında görülmektedir. Daha nadir görülen diğer bir kromozomal bozukluk, kromozomdan kopan bir segmentin ters yönde tekrar aynı yere yapışması anlamına gelen inversiyonlardır. Gerek dengeli translokasyonlar gerekse inversiyon sonrası gelişen mayoz bölünmede yer değişimine uğrayan genetik materyalin ya duplikasyonu ya da eksikliği ortaya çıkacaktır. Parental kromozomal anomalili çiftlerin çoğunun sağlıklı çocuk sahibi olması mümkündür. Ancak çok nadir rastlanan homolog Robertsonian translokasyonlarda fetal anöploidi kaçınılmaz olduğu için, aileye oosit/sperm donasyonu veya evlat edinme gibi yöntemler önerilmelidir. Parental

kromozomal bozuklukları ortaya çıkarmada fenotipik bulgular, aile anamnezi veya reproduktif anamnez yeterli olmadığı için TGK ile başvuran hastalarda parental karyotipleme önerilmelidir. Bu sayede tekrarlayan düşüklerin sebebinin genetik olup olmadığı, genetik ise tekrarlama riskini de içeren genetik danışma verilme şansı mümkün olacaktır.

## ENDOKRİN FAKTÖRLER

Luteal faz yetmezliği(LFY), hiperprolaktinemi, PCOS gibi hiperandrojenik durumlar, Tiroid fonksiyon bozuklukları ve diabetes mellitus gibi endokrinopatiler TGK nedenleri arasında sayılmaktadır<sup>(8)</sup>. Siklus günü ile histolojik günleme arasında en az 3 gün fark bulunması ve bunun en az iki siklusa gösterilmesi şeklinde tariflenen LFY tekrarlayan gebelik kayıplarının tartışılmalı nedenleri arasındadır<sup>(9)</sup>. 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<sup>(10)</sup>. Sonuç olarak standart teşhis kriterlerinin olmaması, kontrollü çalışmalarda TGK etiolojisindeki 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.

Aşık hipo veya hipertiroidi TGK nedenleri arasında sayılmaktadır. Ancak hafif veya subklinik tiroid disfonksiyonu TGK ile ilişkilendirilmemelidir. Antitiroid antikorların TGK grubundaki hastalarda daha sık

rastlandığı, ancak bu antikorların gebelik üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Kontrolsüz diabetes spontan abortus riskini üç kat arttırmaktadır. Yüksek HbA1c seviyelerinin görüldüğü kontrolsüz diabette TGK riski artmaktadır<sup>(12)</sup>. Kan şekeri ve HbA1c seviyeleri normal olan kontrollü diabette ise TGK riski normal populasyondan farklı değildir.

Genel popülasyonda %1 oranında rastlanan oligomenore TGK grubunda daha sık görülmektedir. Yüksek LH ve androjen seviyelerinin varlığında TGK riski artmaktadır<sup>(13)</sup>. Oligomenoreli hastalardan elde edilen abortus materyallerinde normal karyotip oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>(14)</sup>. Bu nedenle PCOS gibi oligomenore ve hiperandrojenemi ile karakterize durumlarda endometriyal reseptivitede oluşan değişikliklerin implantasyonu etkileyerek TGK riskini artırma ihtimali akla gelmektedir.

## ENFEKSİYONA BAĞLI NEDENLER

Geçmişde M. Hominis, U. Urelyticum, T. Gondii, rubella, H. Simplex, Coxsackievirus, Cytomegalovirus, Chlamydia ve Grup B β-Hemolitik streptokok gibi birçok organizma gebelik kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Preterm eylem ve doğumla yakın ilişkili bulunan Bakteriyel vajinoza TGK'lı hastalarda daha sık rastlanır, ancak bu hastalarda sonraki gebelikte abortus riski artmaz. Geleneksel olarak TGK etiolojisinde birçok enfeksiyon ajanı suçlanmışsa da, bugüne kadar TGK'da rolü ortaya konmuş, ispatlanmış hiçbir enfeksiyon etkeni bulunmamaktadır.

## ANATOMİK NEDENLER

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %5 kadarından sorumlu tutulan konjenital uterin anomalilerin, yaklaşık yarısını septat ve bicornuat uterus oluşturur. Uterin septumun varlığı uterin kavitede daralma, plasental vaskülarizasyon ve implantasyon ortamının bozulmasına yol açması sonucunda gebelik kayıplarına sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Uterin septumun modern tedavisi histeroskopik rezeksiyondur. İşlem sırasında perforasyon riskini azaltmak amacıyla laparoskopik gözlem yapılmasını önerenler de vardır. Gebelik kaybına yol açan uterin anomaliler arasında daha nadiren unikornuat uterus, uterus didelphys, inutero ortamda dietilstilbesterol (DES)

maruziyetine bağlı şekil bozuklukları ve Ascherman sendromu sayılabilir. Ascherman sendromunun tedavisinde histeroskopik adezyolizis sonrası intra kaviter rahim içi araç veya foley sonda yerleştirilmesi ve yüksek doz konjuge östrojen tedavisi önerilmektedir. Diğer anomalilerde metroplasti amacıyla uygun cerrahi tedaviler önerilebilir.

İkinci trimesterde görülen TGG'nin %10'u servikal yetmezlik nedeniyledir. Ağrısız dilatasyon ve efasmanı takiben, sıklıkla amniotik zarın yırtılması ve ardından fetal materyalin atılması şeklinde tipik kliniği bulunan servikal yetmezliğin klasik tedavisi vajinal serkilaj uygulamalarıdır. Önceki gebeliklerinde vajinal serkilaja rağmen başarılı elde edilememiş ise, hastaya 10. Hafta civarında abdominal serkilaj uygulanır ve gebelik miada ulaşınca sezaryanla sonlandırılmalıdır.

## İMMUNOLOJİK NEDENLER

### Otoimmün nedenler

Antifosfolipid sendrom (APS); vasküler tromboz ve/veya obstetrik morbiditelere (TGG, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preeklampsi, açıklanamayan fetal ölüm gibi) yol açan yüksek seviyelerde antifosfolipid antikor (APA) konsantrasyonlarının tespit edildiği otoimmün bir hastalıktır. Çeşitli APA'lar tariflenmişse de sadece Antikardiolipin antikor (aCL) ve Lupus antikoagulant (LA) yaygın kabul görmüştür. Antikoagulan özelliği nedeniyle LA varlığında fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri uzar. Bu testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı (dRVVT) ve plazma pıhtılaşma zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır. Pıhtılaşma süresi uzayan örnekler mutlaka sağlıklı kontrol serumu ile karıştırılarak süredeki uzamanın faktör eksikliğine bağlı olup olmadığı test edilmelidir. Testin sonunda LA pozitif veya negatif olarak sonuç bildirilmelidir. Antikardiolipin antikor sonuçları negatif, pozitif (hafif, orta, şiddetli) olarak bildirilebileceği gibi kantitatif yöntemle (ELİSA) GPL (IgG), MPL (IgM) veya APL (IgA) ünitesi şeklinde ölçülebilmektedir. Dolaşımda geçici APA oluşabilmesi nedeniyle APA-pozitif sonuçlar en az 6 hafta sonra teyit edilmelidir. TGG'nin %5-10 kadarından APS sorumlu bulunmuştur. Abortusa yol açtığı iddia edilen mekanizmalar arasında uteroplental dolaşımda tromboz oluşumu ve/veya oluşan antikorların trofoblastların maternal spiral

arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplental dolaşımın gerçekleşmemesi olduğu düşünülmektedir. Antifosfolipide bağlı TGG tedavisinde immunsupresyon amaçlı kortikosteroidler ve intravenöz immunglobulin (IVIG), dolaşımda trombozu önleme amacıyla düşük doz aspirin (DDA) ve heparin veya bu ajanların çeşitli kombinasyonları önerilmiştir. Kortikosteroid (KS) tedavisi sonuçlarının heparin ve DDA tedavisinden daha iyi olmaması ve kortikosteroidlerin yolaçtığı preterm prematür membran rüptürü, preterm eylem, prematür doğum ve prematürite gibi obstetrik morbidite artışları ve yan etkileri nedeniyle günümüzde KS kullanımını artık tercih edilmemektedirler<sup>(15)</sup>. Kortikosteroid kullanımı daha ziyade gebelik kayıplarının yanı sıra sistemik lupus eritramatozus (SLE) veya trombositopenisi olan hastalarda düşünülmelidir. Heparin ve aspirin tedavisi altındaki hastaların bir kısmına IVIG tedavisi eklenmiş ancak klinik sonuçlarda düzelme görülmemiştir<sup>(16)</sup>. Yeterli sayıda, iyi düzenlenmiş çalışma olmaması nedeniyle ve pahalı olması nedeniyle IVIG TGG'da primer tedavi olarak önerilmemelidir. Aspirin kullanımının APS'lu hastalarda yararlı olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra aksini gösteren çalışmalarda vardır<sup>(17,18)</sup>. Randomize, kontrollü iki çalışmada heparin ve aspirin kombinasyonu sadece aspirin kullanımından daha başarılı bulunmuştur<sup>(19,20)</sup>. Yapılan bir metaanalizde kombinasyon tedavisinin APS'lu hastalarda gebelik kaybını %54 azalttığı belirtilmiştir<sup>(21)</sup>. Ancak 98 hastanın katıldığı bir çalışmada aspirin ile kombinasyon tedavisi arasında canlı doğum oranlarında farklılık bulunmamıştır (sırasıyla %72 ve %78)<sup>(22)</sup>. Antifosfolipid sendromlu ve TGG olan hastalarda optimum tedavi halen tartışmalıdır. Düşük titrajlı APS'lu hastalarda ve APS teşhisi konmamış hastalarda kombinasyon tedavisi potansiyel yan etkiler nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Heparin tedavisinin kanama ve osteoporotik yan etkileri bulunduğu için tedavide kalsiyum, D vitamini takviyesi ve egzersiz önerilmelidir.

### 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. Paternal genetik yüke yönelik immün cevabın nasıl engellendiği tam olarak anlaşılamamıştır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının oluşmasında öne sürülen mekanizmalar arasında anne-baba

arasında HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir<sup>(23)</sup>. Sağlıklı gebeliklerin yarısında blokan faktörlerin hiç üretilmediğinin tespit edilmesi ve bu faktörlerin genellikle 28. Haftadan sonra üretildiğinin ortaya çıkması nedeniyle geçmişde popüler teorilerden biri olan maternal blokan antikor teorisi, günümüzde geçerliliğini büyük oranda yitirmiştir. Öne sürülen alloimmun mekanizmalardan hiçbirinin insanlarda geçerliliği kesin olarak gösterilememişse de birçok ampirik tedavi yöntemi tarif edilmiştir. Bunlar arasında en popüler yöntemlerden biri annenin paternal lökositlerle immunizasyonudur. Canlı lökosit kullanımının potansiyel tehlikeleri arasında en önemlisi kan transfüzyonu ile geçen HIV, hepatit, CMV ve benzeri enfeksiyonların geçişidir. Hasta sayısının az olduğu, kalitesi sorgulanabilir nitelikteki çalışmalardan yapılan meta-analizlerde lökosit immunoterapisinin klinikte hafif düzeyde etkili olduğu sonucu çıksa da 183 hastanın katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada lökosit immunoterapisi verilmesinin klinikte hiçbir katkısı olmadığı ortaya çıkmıştır<sup>(24,25)</sup>. Etkinliği şüpheli, hangi yolla hangi dozda kimlere verileceği konusunda hiçbir standartizasyonu olmayan lökosit immunoterapisi günümüzdeki bilgilere göre TKG tedavisinde önerilmemelidir.

Lökosit immunoterapisinin yerine önerilen intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisinin etkinliğini gösteren iyi planlanmış, geniş serili çalışmalar yoktur. Pahalı olmasının yanısıra hipotansiyon, bulantı, baş ağrısı gibi genel semptomlara yol açan IVIG tedavisi ciddi anafilaksi riski, prion hastalığı ve Creutzfeld-Jacob benzeri hastalıklar açısından da risk taşımaktadır. İleri sürülen teorilerden biri olan trofoblastlara karşı gelişen T helper-1 (TH-1) immunodistrofisinde progesteron uygulaması ile immunsupresyonun sağlanabileceği iddia edilmiştir<sup>(26)</sup>.

## TROMBOFİLİLER

Normal gebelikte fibrinojen, faktör 2, 7, 10, 12 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) seviyelerinde artış ve protein S miktarlarında azalma sonucu pıhtılaşma eğilimi artmaktadır. Trombofili ise tromboz eğilimin arttığı bir grup pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir<sup>(27)</sup>. Koagülasyona artmış eğilim edinsel veya kalıtsal nedenlerle olabilir. Edinsel trombofililerin tipik örneği APS'un TKG'daki önemli rolü önceki bölümde bahsedilmiştir. Son zamanlarda diğer edinsel ve herediter

trombofililerin TKG'da önemine dikkat çekilmiştir. Bu grupta aktive protein C rezistansı (aPCR), protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein S, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir<sup>(28,29)</sup>. 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 hiperhomosisteinemide (metilen tetrahidrofolat redüktaz; MTHFR C677T) ise 2 kat artmıştır. Kalıtsal trombofililerin sistemik tromboz ile bağlantısı bilinmemekte olmasına rağmen TKG üzerindeki etkisi halen yeterli çalışma ile gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada üç trombofilik gen mutasyonu 101 TKG'lı hastada araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile TKG grubu arasında trombofilik gen mutasyon taşıyıcılığı açısından fark bulunamamıştır<sup>(30)</sup>. Ancak 31 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde fetal kayıp ile herediter trombofili taşıyıcılığı arasında değişken bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir<sup>(31)</sup>. Trombofilik mutasyonların gebelik üzerinde olumsuz etkilerini gösteren çalışmaların çoğunluğunun retrospektif veriye dayalı olması ve hangi hemostatik testlerin uygulanması gerektiği hakkında henüz yeterli fikir birliği olmaması trombofiliye yönelik testlerin, TKG nedenlerinin birincil incelemesinde kullanılmasını tartışmalı hale getirmektedir<sup>(32)</sup>. Preeklampsi, IUGR, ablasyo, fetal ölüm gibi komplikasyonları yaşayan kadınlar arasında trombofilik gen mutasyonlarından birinin bulunma ihtimali %52 bulunurken, normal hastalardan oluşan kontrol grubunda aynı oran %17 bulunmuştur. Bu tip geç komplikasyonların tüm gebeliklerde görülme olasılığının %5 olması ve normal gruptaki gebeliklerde sorun oluşmaması trombofilik mutasyonlar ile TKG bağlantısını içeren iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir<sup>(33)</sup>.

## DİĞER FAKTÖRLER

Üreme sağlığı konusunda bilgilerimiz arttıkça bazı gebeliklerin neden hep başarısızlıkla sonuçlandığını daha iyi anlamaktayız. Günümüzde bilinen yöntemlere rağmen TKG nedeniyle incelenen hastaların yaklaşık yarısında kesin bir etiyolojik faktör bulunamamaktadır. Kafein,

etanol, nikotin ve diğer sigara metabolitlerinin üreme sisteminde doza bağımlı negatif etkileri vardır. Arsenik, cıva, kurşun, etilen oksit, formaldehid ve benzeri kimyasallar ile radyasyon gibi etkenlerde üremeyi olumsuz etkilemektedir. Hiçbir neden saptanamayan TGK 'lı hastaların tedavi edilmeseler de büyük oranda canlı doğum yapmaları, hastalara umut olmasının yanı sıra bu konuda bilinenlerin bilinmeyenlerden çok daha az olduğunu gösteren bir bulgudur. Hastaların ilerki yaşamlarında iskemik kalp hastalığı riskinde 2.3 kat artış olduğunu gösteren retrospektif veriler nedeniyle TGK grubundaki hastalar genel sağlık hakkında bilgilendirilmeli ve yakın takip sağlanmalıdır<sup>(34)</sup>.

## SONUÇ

Tekrarlayıcı gebelik kayıpları aileler için yıpratıcı bir durumdur. Aileye ilgiyle yaklaşılmalı ve gerekliyse profesyonel psikolojik destek almaları sağlanmalıdır. Hastaların yarısında belirgin neden bulunamayacağı ancak bu gruptaki hastalarda tedavi edilmeden bile başarılı gebelik oranlarının olduğu hatırlatılmalıdır. Hastaların öyküleri dikkatle alınmalı, gebelik sayısı, canlı çocuk varlığı, önceki gebeliklerde anomali varlığı, geçirilmiş enfeksiyon varlığı, akrabalık ve ailede genetik hastalıklar detaylı sorgulanmalıdır. Önceki tetkikler istenmeli APS bulguları araştırılmalıdır. Tam bir fizik muayeneden sonra uterus, serviks ve vajen anlatılan anomaliler yönünden değerlendirilmelidir. İlk incelemede istenmesi önerilen testler tabloda belirtilmiştir (Tablo II). Uterin ve servikal anomaliler uygun cerrahi ile tedavi edilmelidir. Genetik testler teşvik edilmeli, kromozomal bozukluk teşhis edilenlere genetik danışma verilmesi sağlanmalıdır. Antifosfolilipid sendrom teşhisinde aCLA ve LA haricindeki antifosfolilipid antikor testleri gereksizdir. Heparin ve aspirin kombinasyonu APS tedavisinde daha başarılı görünmektedir. Uzun yarı ömrü sayesinde tek doz uygulanabilmesi ve koagülasyon takip testlerini gerektirmediği için düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) tercih edilir. Heparinizasyona canlı fetüs tespit edilir edilmez başlanmalıdır. Aspirin 75-100 mg/gün dozda gebelik öncesi veya pozitif gebelik testini takiben başlanabilir. APS tesbit edilmeyen TGK hastalarda aspirin profilaksisinin yararı gösterilmediği için önerilmemelidir. Herediter trombofili insidansı nadir olduğu için trombofili taraması rutin incelemede önerilmemektedir. Ancak erken yaşta, nedeni bilinmeyen tromboz hikayesi veya gebelik,

puerperium veya oral kontraseptif kullanımı nedeniyle tromboz oluşan hastalarda trombofili taramasının ilk incelemede yapılması gerektiğini savunan yazarlarda vardır. Trombofili nedeni TGK'da antikoagulan tedavi oldukça başarılıdır. Alloimmun nedenlere yönelik TGK tedavisi günümüz bulgularına göre önerilmemelidir. Gelecekte tekrarlayıcı gebelik kaybının etiyolojik nedenlerinin daha net saptanması, tedavisinde fikir birliği oluşabilmesi ve standart tedavi protokollerinin önerilebilmesi için randomize, kontrollü ve geniş hasta popülasyonlarının dahil olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Tablo II:** Tekrarlayıcı gebelik kayıplarında önerilen testler

* Açlık kan şekeri, TSH
* HSG veya histeroskopi
* Luteal fazda endometriyal biopsi, patolojik çıkarsa sonraki siklusda tekrarlanır
* Parental karyotip incelemesi
* Lupus antikoagulan ve antikardiolipin antikor testi
* Öykü ve fizik muayeneye göre diğer testler Trombofili taraması?? (Aktive protein C rezistans oranı, Antitrombin III, Protein C ve S ölçümü?)

## KAYNAKLAR

1. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997;12:387-389.
2. Roberts CP, Murphy AA. Endocrinopathies Associated with recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2000;18:357-362.
3. Regan L, Brande PR, Trembath PL. Influence of postreproductive performance on risk of spontan abortion. BMJ 1989;299:541-545.
4. Dawood F, Quenby S, Farquharson R. Recurrent miscarriage: an overview. Reviews in Gynaecological Practice 2003;3:46-50.
5. Simon C, Rubio C, Vidal F, Moreno C, Parilla J, Pellicer A. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. Reprod Fertil Dev 1998;10:87-92.
6. Munne S, Magli C, Cohen J et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. Hum Reprod 1999;14:2191-2199.
7. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. Am J Hum Genet 1980;32:723-730.
8. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol

- for the investigation of the recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-1332.
9. Noyes RW, Hertig ATR, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1975;122:262-263.
  10. Tulppala M, Bjorses UM, Stenman UH, Wahlstrom T, Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion . progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991;56:41-44.
  11. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of a highly sensitive assay for thyroid antibodies. *JAMA* 1990; 264:1422-1425.
  12. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG et al. HICHD-DIEP Study: incidence of spontan abortion among normal women with insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617-1623.
  13. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatore B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotropins and androgen in miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100: 348-352.
  14. Ridker P, Miletic M, Buring J et al. Factor V Leiden mutation as a risc factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128:1000-1003.
  15. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A colloborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1318-1323.
  16. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-127.
  17. Cowchock FS, Reece EA. Do low-risk antiphospholipid antibodies need to be treated? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1099-1100.
  18. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddel HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1008-1012.
  19. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurring miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314: 253-257.
  20. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody -associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174; 1584-1589.
  21. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systemic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-143.
  22. Zacur HA, Goodman SB. Repeated pregnancy loss. Wallach EE, Zacur HA (eds). *Reproductive medicine and surgery.* Mosby year-book, Inc: 1995:881-894.
  23. Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time of , appearance of, significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:294-298.
  24. 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 İmmunol* 1994;23:55-72.
  25. Ober C, Karrison T, Odem RR et al. Mononuclear cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:365-369.
  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. Adelberg A, Kuller Ja. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Survey* 2002;57:703-709.
  28. Hague MW. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gyneacol.* 2003;17:459-469.
  29. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1319-1325.
  30. Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, et al. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82: 942-947.
  31. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-908.
  32. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002;55:163-180.
  33. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in woman with complications of pregnancy. *New Engl J Med* 1999;340:9-13.
  34. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risc of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;326:423-424.