

# Tekrarlayan gebelik kayıplarında güncel algoritma

Emine Seda Güvendağ Güven<sup>1</sup>, Süleyman Güven<sup>2</sup>, Göksel Arıkan İslamoğlu<sup>3</sup>,  
Bülent Demir<sup>4</sup>, Serdar Günalp<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uzman Dr. (kursiyer), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Androloji Ünitesi, Ankara

<sup>2</sup>Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>3</sup>Uzman Dr., Dr. Zekai Tahir Burak Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>4</sup>Uzman Dr., Ergani Devlet Hastanesi, Diyarbakır

<sup>5</sup>Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Androloji Ünitesi, Ankara

**T**ekrarlayan gebelik kaybı (TGK) öyküsü olan çiftler hekim tarafından empati yapılarak özenle değerlendirilmelidir. Erken gebelik kaybı termde ölü doğum ve neonatal ölüm gibi durumlarda olduğu gibi aile için duygusal ve travmatik bir tecrübedir. Aile açısından üzüntü ve korku verici bir durum olmasının yanında üreme tıbbi ile ilgilenen hekimler açısından da etyolojisinin bilinmemesi ve tanı-te-davi yaklaşımlarının sınırlı olması nedenleriyle önemli bir konudur.

## TANIM

Viabilite sınırına ulaşmadan (20 haftanın altında) veya 500 g'ın altında arka arka üç düşük olması durumuna TGK denir. Oniki haftanın altında olan kayıplara erken düşük, 12 haftadan sonra olan kayıplara ise geç düşük denir. Gebe kalmak isteyen çiftlerin %15 kadarında klinik olarak tanımlanan gebelik, düşük ile sonuçlanır. Bu kadınların %1-3'ünde klinik olarak TGK görülür [1].

## ETYOLOJİ

TGK'ya neden olan olası etyolojik faktörler; genetik nedenler (yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, tek gen defektleri, translokasyon taşıyıcıları, inversiyonlar gibi; %3-5 olguda), endokrin nedenler (luteal faz yetmezliği, polikistik over sendromu, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, tiroid otoantikörleri veya tiroid hastalığı gibi; %15-60 olguda), uterin nedenler (uterin anomaliler, miyom, servikal yetmezlik, uterin sineşi gibi; %10-50 olguda), immünolojik faktörler (antifosfolipid antikor sendromu, allojenik faktörler; %5-15 olguda), trombofilik bozukluklar (herediter trombofililere bağlı, örneğin; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S, protein C ve antitrombin eksikliği gibi) olabildiği gibi çevresel faktörler (sigara içme, anestezi madde maruziyeti gibi) ve ovaryan rezerv düşüklüğü de olabilir. Ancak olguların çoğunda etyolojik bir faktör gösterilemez [2,3]. TGK olgularının izlendiği geniş serili araştırma sonuçlarına göre olguların %40'ında belirli bir faktör gösterilememiştir [4]. Nedeni ne olursa olsun, özel bir neden saptanan veya açıklanamayan TGK olan olguların %70-75'inde sadece destek tedavisi ile bir sonraki gebelikte başarılı gebelik sonucu elde edilebilmektedir [5,6].

## TANISAL DEĞERLENDİRME

TGK'nın tanisal değerlendirmesinde öykü, fizik-pelvik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılır.

## Öykü

Tüm gebelik kayıplarının hangi haftada olduğu ve düşük öncesi fetal kalp atımının görülüp görülmediği ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Erken haftalarda olan TGK'da olası neden daha çok genetik anormallikler iken, ileri haftalardaki kayıplarda anatomik ve immünolojik nedenler daha olasıdır. Herhangi bir çevresel toksin, radyasyon, ilaç maruziyeti ve bilinen jinekolojik-obstetrik infeksiyon sorgulanmalıdır. Hikayede antifosfolipid antikor sendromunu düşündüren bulguların (tromboz öyküsü gibi) olup olmadığı, eşler arasında akrabalık olup olmadığı (varsa derecesi), endokrin disfonksiyonu düşündüren adet düzensizliği, anatomik anormalliği düşündüren anormal kanama paternleri ve bu kayıplar için uygulanan tanısal testler ve varsa tedavi yaklaşımları da hikayede değerlendirilmelidir.

Özgeçmiş/soygeçmişte ailede TGK öyküsü, embriyonik veya fetal kayba neden olabilecek sendrom varlığı, herhangi bir sistemik hastalık bulgusu (örneğin; hiperprolaktinemiye düşündüren galaktore varlığı) veya öyküsü, herhangi bir uterin müdahale öyküsünün olup olmadığı (asherman sendromu açısından) da sorulanmalıdır [7].

## Fizik-pelvik muayene

Fizik muayenede hirsütizm, galaktore, tiroid disfonksiyonu ve diyabet gibi sistemik hastalık bulguları, pelvik muayenede ise genital sistemin anatomik bozuklukları araştırılmalıdır [7].

Retrospektif çalışma sonuçlarına göre maternal obezite ile ilk trimestir ve tekrarlayan düşük insidansı arasında ilişki mevcuttur. Beden kitle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olan olgularda TGK daha çok görülmektedir. Düşük oluşumundan obezite ve onun neden olduğu insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle ilk tedavi yaklaşımında diyet ve egzersiz tedavisinin önerilebilmesi için muayenede beden kitle indeksi ölçülmelidir [8].

## Laboratuvar değerlendirmesi

**Kromozom analizi:** TGK ile ilişkili parental kromozom anomalilerinden en sık görüleni dengeli translokasyonlardır [9]. Klinik olarak saptanabilen gebelik kayıplarında en sık neden kromozom anomalileridir. Klinik tanı alan gebelik kayıplarının en azından %50'sinde neden kromozom anomalisidir. Geniş serili araştırma sonuçlarına göre, 14 haftaya kadar olan abortusların değerlendirilmesinde kromozom anomalisi oranı %66 civarındadır. Karyotip analizinin missed abortus olan olgularda düşük öncesi koryon villus örnekleme ile değerlendirilen olgularda bu oranın da-

ha yüksek olduğu bildirilmektedir [10,11]. Sitogenetik anormallik saptanan spontan abortus olgularında en sık görülen kromozom anomalisi otozomal trizomilerdir. Monozomi X ise tek kromozom anomalileri grubunda en sık görülenidir [12]. Tüm bu bilgiler ışığında birçok yazar TGK olgularında, hem parental kromozom analizi hem de fetal ürünlerden direkt veya anne periferik kan örneklerinden indirekt kromozom analizi yapılmasını önermektedir.

**Uterin değerlendirme:** Klasik olarak tüm üreme kanal anomalileri izole spontan düşüklere ve TGK'ya neden olabilir. İntrauterin septum ve prenatal dietilstilbestrol maruziyeti sonucu oluşan uterin anomalileri ile daha güçlü ilişki söz konusudur. İntrauterin septumu olanlarda spontan abortus riski %60 civarındadır [13]. Olası anatomik defektlerin ortaya çıkarılabilmesi için birinci basamak tetkik olarak histerosalpingografi veya sonohisterografi önerilir. Sonohisterografi, endometriyum hakkında histerosalpingografiye göre daha ayrıntılı bilgi vermesi nedeniyle tercih edilmelidir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda nispeten daha invaziv ve pahalı testler olan histeroskopi, laparoskopi ve gerekli olursa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Histeroskopi intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart olup, hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılabilir (septum kesilmesi gibi). Ancak günümüzde birinci basamak tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılması önerilmektedir. Transvajinal ultrasonografi özellikle gebelik durumunda, diğer testlerin uygulanamadığı durumlarda, myom, adneksiyel kitle, alt genital sistem anomalileri ve septat uterus tanısında yararlıdır. MRG; ultrasonografi veya histerosalpingografide bikornuat ve septat uterus şüphesi olan olgularda yararlıdır [14].

**Endokrin değerlendirme:** Normal gebeliğin erken dönemde plasenta oluşmadan önce desteklenmesi için korpus luteumdan progesteron salgır. Bu progesteronun yetersiz sentezlenmesi durumunda luteal faz defekti olur. Endometriyal biyopside saptanan histolojik günleme ile adet takvim günlemesi arasında iki günden fazla fark olduğu durumda luteal faz defektinden bahsedilir. Buna ek olarak luteal dönemde düşük progesteron düzeylerinin saptanması ile de luteal faz defekti tanısı konabilir. Ancak luteal faz yetmezliğinin bir patolojik durum olduğunu destekleyen sınırlı sayıda veri olması nedeniyle TGK olgularının değerlendirilmesinde bu testlerin kullanılması önerilmemektedir [7].

İyi kontrollü diyabeti olan olgularda düşük oranının artmadığı bilinmektedir. Ancak erken gebelik döneminde HbA1c düzeylerinde yükseklik olan olgularda fetal ölüm ve spontan abortus ihtimali artmaktadır. Yinede altta yatan diyabeti ve klinik olarak diyabeti dü-

şündüren bulguları olmayan olgularda diyabet taraması önerilmez. Çünkü sadece kötü kontrollü diyabet düğüklere neden olabilir [15].

Hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarının her ikisi de üreme fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu için; TKG olgularında özellikle subklinik hipotiroidi tanısı için serum tiroid stimölan hormon (TSH) düzeyinin değerlendirilmesi gerekmektedir [16]. Bazı araştırmalarda antitiroid antikorlarının da gebelik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak randomize çalışmaların sonuçlarına göre, antitiroid antikorlarının TKG ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir ve ayrıca antitiroid antikor pozitifliğinin günümüzde etkin tedavisi de mevcut değildir [17,18]. Bu nedenle tiroid otoantikör taramasının da TKG değerlendirmesi güncel algoritmasında yeri yoktur.

Hiperprolaktineminin korpus luteum fonksiyonunu bozduğu ve erken gebelik ürünüünün gelişmesini etkilediği, gebelik kaybı ile sonuçlanan olgularda erken gebelik döneminde prolaktin düzeyinde yükseklik olduğu bilinmektedir. Ancak gebelik döneminde hiperprolaktinemi tedavisi verilen ve verilmeyen olguları içeren randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre gebelik kaybının önlenmesi açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu nedenle rutin prolaktin taramasının yararı yoktur [19,20].

Polikistik over sendromu (PCOS) olgularının %36-56'sında TKG saptanmaktadır. PCOS olgularında gebelik kaybı lüteinize hormon (LH), testosteron, androstenedion artışı ve insölin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında fertil gruba göre de sadece insölin direnci (PCOS olmadan) olan olgularda da TKG sıklığı artmaktadır. Hiperinsölineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insölin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artış, uterin vasküler dirençte düşüklük yaratarak gebelik kaybına neden olduğu düşünölmektedir [21,22]. PCOS ve insölin direnci olgularına metformin verilmesinin implantasyon oranlarında düzelme yapması ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur [23,24]. Bu nedenle seçilmiş olgularda klinik/laboratuvar olarak PCOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir.

*Hiperkoagülabilité durumunun değerlendirilmesi:* Antifosfolipid antikorlar nedeniyle gelişen plasental vasküler tromboz, herediter veya kazanılmış trombofilik bozukluklar gebelik kaybı ve gebelik komplikasyonlarına neden olabilir [25]. Trombofilik bozuklukları olan olgularda olmayanlara göre gebelik komplikasyonları riski üç-sekiz kat artar. Seçilmiş TKG olgularında trombofilisi insidansı %60'lara kadar çıkabilmektedir [3].

Faktör V Leiden; genetik bir bozukluk olup, aktive protein C (APC)'ye bozulmuş antikoagölan cevabın olduğu durum olarak tanımlanır. Kısaca APC tarafından aktive faktör V'in inaktivasyonu bozulmuştur. Faktör V genindeki nokta mutasyonu ile APC için klivaj bölgesi hasar görür, böylece oluşan mutant faktör V Leiden proteini normale göre 10 kat daha yavaş inaktive olup dolaşımda fazla süre kalır, trombin oluşumunu artırarak protrombotik durum yaratır. Hem homozigot (daha fazla olmak üzere) hem de heterozigot mutasyonlar erken ve geç ilk trimestir kaybını arttırmaktadır [26].

Faktör V Leiden mutasyonu olmadan olan kazanılmış aktive protein C direnci (APCR); gebelikteki trombotik komplikasyonlar açısından bağımsız risk faktörüdür. Bu durumda APC'nin antikoagölan aktivitesi bozulmuştur. Açıklanamayan TKG olgularının %9-38'inde APCR pozitifdir. Normal gebelikte fizyolojik olarak APCR'de artış olur. Ancak altta yatan faktör V Leiden mutasyonu veya APCR olan olgularda bu fizyolojik değişlik daha abartılı hale gelip fetal kayıp için daha yüksek risk oluşturur [27].

Protrombin geninin 3' translyasyona uğramamış ucuna tek nükleotid eklenmesi (G20210A) ile plazma protrombin düzeyleri ve venöz tromboz riski artar. Protrombin gen mutasyonu TKG olgularının %4-9'unda görülür. Geniş seriler kapsayan meta-analiz sonuçlarına göre, protrombin gen mutasyonu tüm TKG'yu, ilk trimestir TKG ve geç dönemdeki fetal kayıpları iki-üç kat arttırmaktadır [26].

Doğal antikoagölan olan protein C, protein S ve antitrombin eksikliği nadir görülür. Protein S, protein C eksikliği ile faktör Va, VIIIa inaktivasyonu, antitrombin eksikliği ile de trombin ve diğer enzimlerin inaktivasyonu bozulur ve tromboz riski artarak fetal kayıp riski artmaktadır. Protein S, protein C veya antitrombin eksikliği olan ailelerde olmayanlara göre hem erken hem de geç fetal kayıp riskinde iki kat artış olmaktadır [28]. Ancak literatürde fetal kayıp, doğal antikoagölan eksikliği ile ilgili araştırmalar tartışmalı sonuçlar vermektedir. Geniş serili meta-analiz sonuçlarına göre protein S eksikliğinde TKG riskinde 15 kat, 22 hafta sonrası geç fetal kayıp riskinde ise yedi kat artış saptanırken, protein C ve antitrombin eksikliği ile fetal kayıp riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir [26].

Homosistein; metionin metabolizması sırasında oluşan normal yan üründür. Bu metabolizma sürecinde vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve/veya folik asit kofaktörleri yanında birçok enzim rol almaktadır. Hiperhomosisteinemi bu enzim veya kofaktör defektleri sonucu oluşmaktadır ve tek başına venöz tromboemboli için bağımsız risk faktörüdür. Son zamanlardaki çalışma sonuçlarına göre hiperhomosisteinemi ilk veya TKG ris-

kini üç-dört kat arttırmaktadır [29]. Hiperhomosisteineminin defektif koryon villus vaskülarizasyonuna, endotel hasarına ve prokoagülan etkilere neden olup erken fetal kayba neden olduğuna inanılmaktadır [30].

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen spesifik nokta mutasyonu (C677T) termolabil enzim aktivitesine neden olup, homosisteinin remetilasyonu bozulur. Bu enzim homozigot mutasyonu genel popülasyonda %10-20 oranında görülüp hafif hiperhomosisteinemiye neden olup plasental vaskülopati yaratarak fetal komplikasyonlara neden olduğuna inanılmaktadır. Heterozigot mutasyonda hiperhomosisteinemi olmaz, arteryel-venöz tromboz ve gebelik komplikasyonu için risk oluşturmaz. Birkaç çalışmada homozigot mutasyonun TGK'ya neden olduğu söylenmesine rağmen, meta-analiz sonuçlarına göre tekrarlayan erken ve geç gebelik kaybı ile ilişkisi yoktur [26,31].

Trombofililere bağlı gebelik kayıpları erken gebelik dönemi yanında daha çok ikinci-üçüncü trimestır kayıplarına neden olmaktadır [32]. Sonuç olarak TGK olgularında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu için DNA analizi, APCR ve protein S eksikliği taraması için kan örneği çalışması önerilmektedir.

*Antifosfolipid sendromu açısından değerlendirme:* Antifosfolipid sendromu TGK olgularının %5-15'inde görülür. Antifosfolipid sendromunda gebelik kaybı için altta yatan mekanizma plasental vasküler trombozdur. Antifosfolipid antikorları/ $\beta_2$ -glikoprotein kompleksleri maternal spiral arterlere trofoblast proliferasyonu ve invazyonunu inhibe eder ve plasentada geniş infarkt, nekroz ve trombozlara neden olur [33]. Antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları, lupus antikoagülanı da bu etkilere neden olmaktadır. Antifosfolipid tanısı için aşağıda verilen klinik ve laboratuvar kriterlerinden birer tanesinin sağlanması gerekmektedir [7]:

- Üç adet ilk trimestır kaybı veya
- Bir midtrimestır kaybı veya
- Otuzyediy haftadan evvel doğumu gerektiren ciddi preeklampsi, IUGR veya ablasyo varlığı

VE aşağıdaki laboratuvar bulgularının en az altı-sekiz hafta arayla alınan iki örnekte pozitif olması:

- Antikardiyolipin antikorları veya
- Lupus antikoagülanı.

*Over rezervinin değerlendirilmesi:* Nedeni açıklanamamış TGK'sı olan kadınlarda nedeni bilinen olgulara göre adetini üçüncü günü FSH ve E2 değerleri daha yüksek bulunmuştur. D3 FSH, E2 düzeyi arttıkça oosit kalitesi ve sayısı azalacaktır ve bu kötü kaliteli oositlerden oluşacak embriyolarda kromozom anomalisi ve düşük insidansı da artmaktadır.

Her TGK olgusunda yaşına bakılmadan adetini üçüncü günü FSH düzeyine bakılmalıdır. Yeterli over rezervi için D3 FSH 15 mIU/mL'nin altında olmalı veya klomifen sitrat testinde (100 mg/gün adetini 5-9. günlerinde verilir) adetini 3. ve 10. gününde alınan FSH değerleri 15 mIU/mL'nin altında olmalıdır. D3 E2 değerinin de 80 pg/mL'nin üzerinde olması azalmış over rezervini düşündürür. Bir çalışmada olguların %58'inde TGK nedeni olarak D3 FSH veya E2 yüksekliği gösterilmiştir [34].

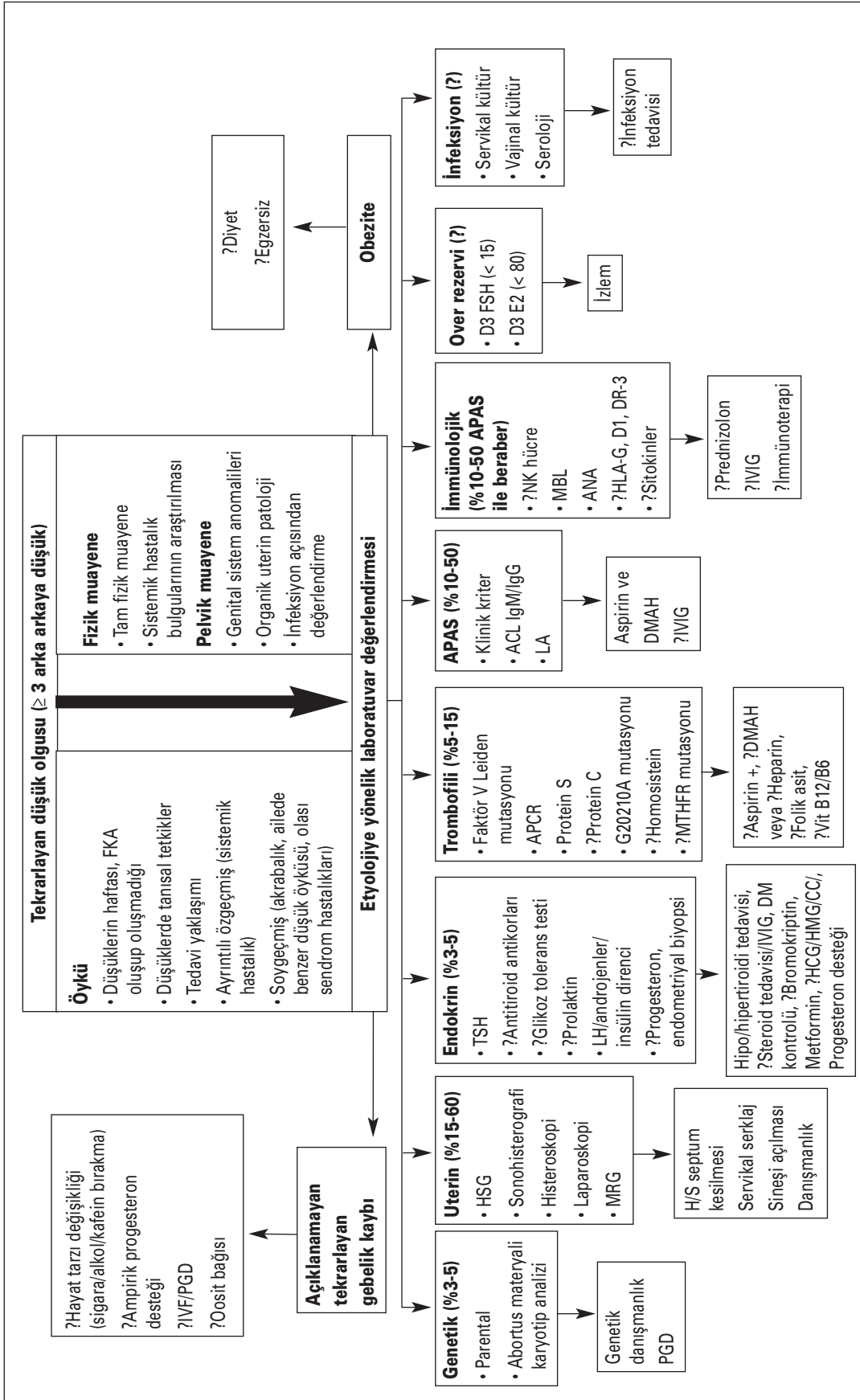
*İmmünolojik durumun değerlendirilmesi:* Gebelik kayıplarında bir diğer suçlanan etken fetusun immünolojik olarak rejeksiyonudur. TGK olan gebe olmayan olguların endometriyumunda yüksek oranda doğal öldürücü [naturel killer hücreler (CD16/CD56 ekspres eder)] hücreler saptanmıştır. Normalde endometriyumunda daha çok CD56<sup>bright</sup> doğal öldürücü hücre bulunur ve bunların trofoblast öldürücü etkisi çok az olup, trofoblast büyüme ve gelişmesini destekler. Birçok çalışmada desidua CD56<sup>bright</sup> doğal öldürücü hücre defekti ve periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek doğal öldürücü hücre sitotoksitesisi (CD56<sup>dim</sup>) durumu düşük riskini arttırmaktadır. Bunların yanında uterin makrofaj ve dendritik hücrelerin de TGK ile ilişkisi vardır. Periferik kanda CD56<sup>dim</sup>/CD56<sup>bright</sup> oranındaki artış açıklanamayan TGK ile ilişkili olabilir [35-37].

Sitokinler immün sistemin çalışmasını sağlayan, onları kontrol eden aracı ürünlerdir. Th1 hücresinden interlökin (IL)-2, interferon (IFN)- $\gamma$  ve tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  salınırken, Th2 hücresinden IL-4 ve IL-10 salınır. Bir çalışmaya göre; TGK olgularında gebelik öncesi dönemde periferik kan mononükleer hücrelerde ve endometriyal hücrelerde, düşük zamanında desidua hücrelerinde daha çok Th1 sitokinleri salınmaktadır [38]. Ancak meta-analiz sonuçlarına göre TGK'da IL-10, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış saptanmıştır [39].

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) immün sistem elemanı olup, monositlerden sitokin üretimini artırır. Düşük düzeyleri TGK ve kötü gebelik sonucuyla ilişkili bulunmuştur [40].

HLA-G (insan lökosit antijeni) invaziv trofoblast hücrelerinde sentezlenir ve mononükleer hücrelerden sitokin üretimini kolaylaştırır. Serumda çözünebilir düzeylerinin ölçülmesi gebelik başarısını ön görmede önemlidir [41]. Spesifik HLA-G alleli içeren TGK olgusunda başarılı gebelik elde etme şansı düşüktür. HLA-D1 ve HLA-DR3 alleli içeren olgularda TGK riski artmıştır [42].

TGK olan olgularda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği görülmektedir ve pozitiflik durumu gebelik sonu-



**Şekil 1.** Tekrarlayan gebelik kaybı olgularının değerlendirilmesinde tansal algoritma ve olası tedavi yaklaşımları. FKA: Fetal kalp atımı, PGD: Preimplantasyon genetik tanı, HSG: Histerosalpingografi, H/S: Histeroskopi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, LH: Lüteinize hormon, DM: Diabetes mellitus, HMG: İnsan menopozal gonadotropin, HCG: İnsan korionik gonadotropin, CC: Klomifen sitrat, APCR: Aktive protein C direnci, MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz, IVIG: İntravenöz immünglobulin, APAS: Antifosfolipid antikor sendromu, ACL: Antikardiyolipin, LA: Lupus antikoagülanı, DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, NK: Doğal öldürücü hücreler, MBL: Mannoza bağlayıcı lektin, ANA: Antinükleer antikor, HLA: İnsan lökosit antijeni, D3: Aдетin üçüncü günü, FSH: Follikül uyarıcı hormon, E2: Estradiol. "?": Bu tanı/tedavi şeklinin uygulanması ile ilgili yeterli veri olmadığını göstermektedir.

cunu kötü yönde etkilemektedir. Bu nedenle TGK olgularının ilk değerlendirmesinde yapılması gereken tetkikler arasında ANA taramasının da olması önerilir [43].

Sonuç olarak, TGK değerlendirmesinde seçilmiş olgularında immünolojik belirteçlerden sadece MBL ve ANA taraması önerilmektedir.

*İnfeksiyöz etyoloji açısından değerlendirme:* Birçok maternal enfeksiyon (viral, bakteriyel, zoonotik ve fungal) teorik olarak gebelik kaybına neden olabilir. Bakteriyel vajinoz, *Chlamydia trachomatis* ve *Mycoplasma* enfeksiyonlarının TGK ile ilişkisi araştırılmış ancak kesin ilişki gösterilememiştir. Bunun yanında herpes, sitomegalovirüs gibi virüslerin yanında toksoplazma direkt fetus ve plasentayı infekte edebilir. Ancak rutin servikal klamidya, mikoplazma kültürü, vajinal bakteriyel vajinoz kültürü, toksoplazma ve diğer viral enfeksiyon serolojisinin çalışılmasının TGK olgularının değerlendirilmesinde yararı yoktur [44,45].

## SONUÇ

TGK olgularında tanısal değerlendirmedeki akım şeması ve olası tedavi yaklaşımları Şekil 1'de özetlenmiştir [46]. Tanısal değerlendirme sürecine öncelikle ayrıntılı hikaye, fizik muayene (özellikle beden kitle indeksi değerlendirilmeli) ile başlanmalı; uterin kavite değerlendirilmesi için sonohisterografi, over rezervinin değerlendirilmesi için adetün üçüncü günü FSH ve E2, otoimmünitenin değerlendirilmesi için antikardiyolipin antikor IgG/IgM, lupus antikoagülanı ve ANA, trombofili değerlendirilmesi için faktör V Leiden mutasyonu, APCR, protein S düzeyi ve protrombin G20210A mutasyonu taraması, endokrin değerlendirme için TSH, PCOS açısından araştırma, immünolojik değerlendirmede de MBL ve son olarak da en önemli nedenlerden biri olan genetik nedenin araştırılması için parental ve mümkünse fetal karyotip analizi yapılması önerilmektedir. Diğer tetkikler ise sadece klinik olarak şüphe duyulan olgularda yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28:1555-68.
2. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:591-7.
3. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:412-24.
4. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: An update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11:435-9.
5. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387-9.
6. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a

- history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1:138-42.
7. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:85-101.
8. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19:1644-6.
9. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 1989; 33:14-53.
10. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32:723-30.
11. Gueneri S, Bettio D, Simoni G, Brambati B, Lanzani A, Fraccaro M. Prevalence and distribution of chromosome abnormalities in a sample of first trimester internal abortions. *Hum Reprod* 1987; 2:735-9.
12. Sanchez JM, Franzi L, Collia F, De Diaz SL, Panal M, Dubner M. Cytogenetic study of spontaneous abortions by transabdominal villus sampling and direct analysis of villi. *Prenat Diagn* 1999; 19:601-3.
13. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1-14.
14. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: Relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795-800.
15. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39:225-31.
16. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:197-204.
17. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637-9.
18. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583-6.
19. Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70:253-5.
20. Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C, Ozden S, Yildirim G, Sayar C. Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:317-21.
21. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126-33.
22. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-5.
23. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:951-3.

24. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:118-27.
25. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9-13.
26. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
27. Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16:961-5.
28. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75:387-8.
29. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196-9.
30. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15:954-60.
31. van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Bjog* 2000; 107:785-91.
32. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77:342-7.
33. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet* 1998; 352:1037-8.
34. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74:335-7.
35. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14:2727-30.
36. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, Chronis GB, Stabamas S, Tsilivakos V. Fraction of the peripheral blood concentration of CD56+/CD16-/CD3- cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility. *Fertil Steril* 2003; 80(Suppl 2):691-7.
37. Askelund K, Liddell HS, Zanderigo AM, et al. CD83(+) dendritic cells in the decidua of women with recurrent miscarriage and normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25:140-5.
38. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16:2219-26.
39. Prigoshin N, Tambutti M, Larriba J, Gogorza S, Testa R. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52:36-41.
40. Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA. Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10:2501-5.
41. Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:373-8.
42. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, Grunnet N, Gluud C. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5:249-55.
43. Xu L, Chang V, Murphy A, et al. Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1493-7.
44. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001 (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-90.
45. Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:722-9.
46. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:304-12.