



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

REKÜRREN SPONTAN ABORTUS ÖYKÜSÜ OLAN KADINLARDA PERİNATAL SONUÇLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine ŞEN BIÇAK

Antalya, 2021



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

REKÜRREN SPONTAN ABORTUS ÖYKÜSÜ OLAN KADINLARDA PERİNATAL SONUÇLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine ŞEN BIÇAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her zaman destek olan ve büyük emek veren değerli hocam Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan en başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç. Dr. İlkin YERAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Dr. Öğr. Üyesi H. Aykut TUNCER'e şükranlarımı sunuyorum.

Bulduğumuz ortamı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşım Burcu TAŞ UZUN başta olmak üzere asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve her türlü fedakarlığı yapan canım annem Leyla ŞEN, kıymetli babam Şükrü ŞEN ve birtanecik kardeşim Dt. Emre ŞEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdikleri andan itibaren hayatıma anlam katan canım oğlum Çınar'a ve sevgili eşim Ecz. Okan BIÇAK'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar	2
2.2. Prevelans	3
2.3. RSA Sıklığını Etkileyen Faktörler	4
2.4. Rekürren Spontan Abortus Etiyolojisi	5
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Anatomik Anomaliler	7
2.4.3. Enfeksiyonlar	9
2.4.4. Endokrin Anomaliler	10
2.4.5. İmmün Disfonksiyon	11
2.4.6. Antifosfolipid Antikor Sendromu	12
2.4.7. Trombofilik Bozukluklar	15
2.4.7.1. Faktör V Leiden G1691A mutasyonu	16
2.4.7.2. Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu	16
2.4.7.3. Hiperhomosisteinemi-MTHFR mutasyonu	17
2.4.7.4. Antitrombin III eksikliği	17
2.4.7.5. Protein C eksikliği	18
2.4.7.6. Protein S eksikliği	18
2.4.8. Diğer Nedenler	18
2.5. Tanı	19
2.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene	19
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.5.3. Karyotip Analizi	21
2.5.4. Diğer Testler	22

2.6. Rekürren Spontan Abortus Tedavi Yöntemleri	24
2.6.1. Psikolojik Faktörler	24
2.6.2. Progesteron	24
2.6.3. Metformin	24
2.6.4. İmmünomodülasyon	25
2.6.5. Embriyo Anöploidi Taraması	25
2.6.6. Rekürren Spontan Abortusta Trombofililerin Tedavisi	26
2.6.7. Açıklanamayan Rekürren Spontan Abortusa Yaklaşım	26
2.7. Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Araştırmanın Şekli	27
3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi	27
3.3. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri	27
3.4. Verilerin Toplanması	28
3.5. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51
10. EKLER	68
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	Antikardiyolipin Antikorları
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)
AFAS	Antifosfolipid Sendromu
AFC	Antral Folikül Sayısı
AIDS	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
AMH	Anti-Mülleriyan Hormon
APC	Aktive Protein C
ASRM	American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği)
AT-III	Antitrombin III
CMV	Citomegalovirüs
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)
F	Faktör
FBK	Fetal Büyüme Kısıtlılığı
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
FVL	Faktör V Leiden
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HSG	Histerosalpingografi
IFN- γ	İnterfeon Gama
IG	İmmunglobulin

LH	Luteinizan Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	Metiltetrahidrofolat Redüktaz
NK	Sistemik Doğal Katil Hücreler
PCOS	Polikistik Over Sendromu
RCOG	Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (Kraliyet Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji)
RSA	Rekürren Spontan Abortus
Th-1	T-Helper 1
Th-2	T-Helper 2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü α
TPO	Tiroid Peroksidaz
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TVS	Transvaginal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
VTE	Venöz Tromboemboli
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YDYBÜ	Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Anormal uterus şekilleri	7
2.2. Servikal yetmezlik	9



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. RSA nedenleri	5
4.1. Grupların genel özellikleri	29
4.2. Doğum ile ilgili ölçümler	30
4.3. Skor ve kan ölçümlerinin incelemesi	31
4.4. APGAR, PH ölçümlerinin incelemesi	31
4.5. Hemoglobin, platelet, PT, APTT ölçümlerinin incelemesi	32
4.6. BUN, kreatinin, INR, AST, ALT ölçümlerinin incelemesi	33
4.7. Doğumsal ölçümlerin incelemesi	34
4.8. Hasta gruplarına göre hastaların özelliklerinin incelenmesi	35
4.9. Hasta gruplarına göre hastaların özelliklerinin incelenmesi	35
4.10. Hastalık için risk düzeyinin belirlenmesi	36
4.11. Hasta grubunda düşük sayısı diğer gebe özelliklerinin incelenmesi	37
4.12. Hasta grubunda gebelik sayısı ile diğer gebe özelliklerinin incelenmesi	39
4.13. Hasta grubunda doğum sayısı ile diğer gebe özelliklerinin incelenmesi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abortus; 20. gebelik haftasından önce veya fetal ağırlığın 500 gramın altında olduğu dönemde gebeliğin sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG-2002) ile Amerikan Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (ASRM-2013)'nin tanımına göre, rekürren spontan abortus (RSA); 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak nitelendirilmektedir (1, 2). RSA dünyadaki gebeliklerin %1-5'ini etkilemektedir (3). Klinik olarak tespit edilmiş gebeliklerin %12-15'i 4-20 gebelik haftası arasında spontan olarak kaybedilmektedir (1). İlk gebeliği abort ile sonuçlanan bireylerde sonraki gebelikte abort riski %2-3 artmaktadır (4).

RSA vakalarının ancak %40-50'sinde neden belirlenebilmektedir (5). RSA nedenleri arasında genetik, anatomik ve immünolojik faktörler; alloimmunopatoloji, kalıtsal trombofililer, endokrinopatiler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler sayılmaktadır (5).

Günümüzdeki bilgiler ışığında primigravidler ve daha önceki tüm gebelikleri sağlıklı doğum ile sonuçlanmış hastalara göre daha önce düşük yapmış olan hastaların sağlıklı gebelik oranları daha düşüktür. Artan maternal yaş ve daha önceki düşük sayısı sonraki gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. RSA'da destekleyici tedavilerin gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür. RSA öyküsü olan kadınlarda obezite, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, perinatal ölüm, preterm doğum, sezaryen ile doğum oranları daha yüksek bulunmuştur (6).

Çalışmamızda; kliniğimize RSA öyküsü ile başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri incelenerek sonraki gebeliklerindeki perinatal sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

RSA etiyolojisinde rol oynayan tüm faktörler bilinmese de kanıt temelli olan birkaç tanı ve bunlara yönelik tedavi yöntemi ile daha sonraki gebeliklerin kaybı önlenabilmektedir. RSA etiyolojisi, değerlendirilmesi ve yönetimiyle ilgili yapılan çalışmalar genellikle yetersizdir (7). Yaygın olarak kullanılan metodolojik zayıflıklar arasında RSA tanısı için genel kabul görmüş kriterlere uyulmaması, belirti önyargısı, uygunsuz kontrol grubu seçimi, kohortların eşit olmayan şekilde izlenmesi, anöploid fetüslerin dışlanması, önceki kayıpların sayısının net olarak bilinmemesi gibi önemli faktörler için stratifiye edilememesi, çalışmaların yeterli izlem süresi tamamlanmadan sona erdirilmesi bu araştırmaların hata payını yükseltmektedir (8).

2.1. Tanımlar

Düşük (abortus); gebeliğin en yaygın komplikasyonudur (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya fetüsün doğum ağırlığının 500 gramdan daha az olmasını düşük olarak tanımlamaktadır. European Society of Human Reproduction and Embryology [Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE)] 12. gebelik haftasına kadar olan abortusları ‘erken abortus’, 12–20. gebelik haftaları arasında olan abortusları ise ‘geç abortus’ olarak tanımlamaktadır. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) düşüğü fetusun canlılığına ulaşmadan önce gebeliğin kendiliğinden kaybı olarak tanımlar. Bu nedenle bu terim konsepsiyondan gebeliğin 24. haftasına kadar bütün gebelik kayıplarını kapsamaktadır.

Yirminci haftadan önce fetus canlı iken, uterin kaynaklı vajinal kanama olmasına rağmen servikal açıklık yok ise ‘düşük tehditi (abortus imminens)’, servikal açıklık mevcut ve giderek artıyorsa ‘kaçınılmaz düşük (abortus incipiens)’ adını alır. Fetus 20. gebelik haftasından önce ölmüş, 4 hafta veya daha uzun süre kavitede kalmış ise ‘missed abortus’ adını alır. Enfekte bir abortus sonucu enfeksiyonun maternal dolaşıma yayılmasına ‘septik abortus’ denir. Kanamayla birlikte fetüs ve eklerinin tamamının uterin kavite dışına atılması ‘komplet abortus’

olarak adlandırılırken; tamamının atılamadığı fetüs ve eklerine ait materyallerin uterin kavite içinde kaldığı durum ise 'inkomplet abortus' olarak adlandırılır (9).

Spontan abortuslar genellikle ilk 1-4 hafta içinde gerçekleşir ve sıklığı gebelik süresi uzadıkça azalır. Spontan abortusun temelinde desidua bazaliste kanamaya bağlı olarak fetusun implante olduğu alanda inflamasyon ve nekroz gelişmesi yatar. Bu durum embriyonun zeminden ayrılmasına, uterus içinde yabancı cisim olarak algılanmasına ve gebelik ürünün dışarı atılmasına yol açar (10).

RSA tanımı tartışma konusudur. Hollanda ve Amerikan kılavuzları, iki veya daha fazla gebelik kayıplarını, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul ederken; RCOG, üç veya daha fazla birinci trimester düşüklerini tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul etmektedir (1, 12). Biz çalışmamızda RSA'nın tanımını 20. gebelik haftasından önce iki veya daha fazla ardışık spontan gebelik kayıpları olarak belirledik (11) ve ACOG-2002 ve ASRM-2013'te yapılan tanımlamayı klavuz olarak kullandık.

Doğurganlık sürecinin başlamasını takiben tüm gebeliklerin 24 hafta öncesinde sonlanması primer RSA, gebeliklerden ilkinin 24. haftayı geçmesi sekonder RSA ve normal gebelikler arasında çok sayıda gebelik kaybının yaşanması ise tersiyer RSA olarak adlandırılır (13).

2.2. Prevelans

RSA tüm üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1-2'sinde görülür (14). İlk gebelik kaybı sonrasında bir sonraki gebelikte canlı doğum şansı pirimigravidlerin canlı doğum şansı ile benzer olmasına rağmen, önceki gebelik kayıplarının giderek artması canlı doğum şansını azaltır. Bu tür hastaların yarısında, düşüğün altta yatan hiçbir nedeni tespit edilemeyebilir (15). RSA patofizyolojisini ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmışsa da, günümüzde hala açıklanamayan mekanizmalar bulunmaktadır. Anne yaşı arttıkça kayıp sayısı artar. Maternal yaş gebelik kaybı için en önemli risk faktörüdür ve büyük olasılıkla altta yatan rastgele sayısal kromozom hatalarının sıklığını yansıtmaktadır. Gebelik kaybı olasılığı 42 yaş ve üzeri kadınlarda %50'nin üzerinde, 20-24 yaş arası kadınlarda %9 civarındadır (16). 35 yaş altındaki kadınlarda gebeliğin 6 ve 12 haftalar arasında düşük ile sonuçlanma riski %9 ve %12 arasında bulunmuştur (17). Bu risk, 35 yaş ve üstü

kadınlarda trizominin artmış riski nedeniyle daha yüksek bulunmuştur (18). 40 yaşın üstünde düşük oranı %45 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur (19).

2.3. RSA Sıklığını Etkileyen Faktörler

- Önceki gebelik kaybı, iki gebelik arasındaki süre ve gestasyonel yaş RSA riskini etkilemektedir. Daha önce gebelik kaybı olan 677 kadında (ortalama gebelik süresi 8.6 ± 2 hafta) yapılan bir analizde, ilk trimester kaybindan sonra diğer gebeliğe kadar geçen sürenin, sonraki gebelikteki canlı doğum oranını etkilemediği tespit edilmiştir (20). Bununla birlikte, gebeliğin 14. ile 19. haftası arasında olan kadınlarda yapılan bir çalışmada gebelikler arasındaki sürelerin gebelik kayıpları ile ilişkisi değerlendirilmiş; gebelikler arası geçen sürenin 3 ay ve altında olanlar ile 9-12 ay arasında olanlar karşılaştırıldığında gebelikler arasında geçen süre RSA oranıyla ilişkili bulunmuştur (21).
- İleri olan anne yaşı da RSA ile ilişkilidir. İleri yaş grubunda zayıf oosit kalitesinin abortusa neden olduğu düşünülmektedir. Artan yaşla birlikte düşük riskinin artışı, bilinen sonuçları olan ve en az bir hastaneye yatışı olan 1 milyondan fazla gebeliğin gözden geçirilmesiyle tespit edilmiştir (16). Genel spontan gebelik kaybı oranı %11 iken, klinik olarak tanı konulmuş abortusların anne yaşlarına göre yaklaşık oranları şu şekildedir: 20 ile 30 yaş %9 -17, 35 yaş %20, 40 yaş %40 ve 45 yaş %80'dir (22).
- Artan parite de artan düşük oranlarıyla ilişkilidir. Bu durum, anne yaşı ile parite arasındaki korelasyon ve artan gebelik sayısı ile bozulan fizyolojik (hormon bozuklukları, genetik yapı yaşlanması) denge ile kısmen açıklanabilir (23).
- Önceki gebelik sonuçları, bir sonraki gebelikteki riski olumlu veya olumsuz etkileyebilmektedir. Genel olarak, her bir gebelik kaybindan sonra düşük yapma riskinin arttığı kabul edilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, canlı doğum ile sona eren bir gebeliğin, sonraki gebelikte düşük yapma riskini azalttığı bildirilmiştir (24).

2.4. Rekürren Spontan Abortus Etiyolojisi

RSA etiyolojisinde bilinen faktörler arasında genetik faktörler, endokrin nedenler, enfeksiyonlar, anatomik nedenler, immünolojik faktörler, trombofili ve diğer faktörler rol alır (25,26) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. RSA nedenleri (25,26)

Genetik nedenler	– Paternal – Maternal yapısal kromozomal bozukluklar – Fetusa ait kromozomal bozukluklar
Anatomik nedenler	– Konjenital uterin anomaliler – Asherman sendromu – Servikal yetmezlik – İn utero dietilstilbestrol maruziyeti
Enfeksiyona bağlı nedenler	– U.Urealyticum – M.Hominis – T.Gondi – Rubella – CMV – Coxackie – Herpetik viruslar
Endokrin nedenler	– Luteal faz defekti – Hipo/Hipertiroidi – Diabetes Mellitus (DM) – Polikistik over sendromu – Hiperprolaktinemi.
İmmünolojik nedenler	– Otoimmun – Alloimmun
Trombofili	– Kalıtsal – Edinsel
Diğer	– Sigara, alkol – Kimyasallar, radyasyon

2.4.1. Genetik Faktörler

Sporadik erken gebelik kaybının en sık görülen nedeni, kromozom sayısı veya yapısının anormallikleridir. Bu tür kayıpların en az %50'si yapılan araştırmalarla netleşmiştir (27). Anöploidi, mozaizm, translokasyon, inversiyon, delesyon ve kırılğan bölgeler bu durum için verilebilecek örneklerdendir. Açıklanamayan RSA öyküsü olan kadınların birinci derece akrabalarında artmış RSA öyküsü mevcuttur. Bu durum; paylaşılan HLA tipleri, koagülasyon bozuklukları, immün disfonksiyon veya diğer tanımlanmamış kalıtsal faktörlerle ilişkili olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada RSA'lı hastaların abortus

materyallerinde kromozom anomalisi riski %70 iken, rekürren olmayan gebelik kayıplarında bu oran %20 düzeyinde saptanmıştır (28).

İlk trimesterde meydana gelen abortuslarda %50 oranında, ikinci trimesterde meydana gelen kayıplarda %5-10 oranında ve canlı doğan bebeklerin %1'inde sitogenetik anormallikler mevcuttur (29). En sık saptanan anomaliler otozomal trizomiler, poliploidi ve Monozomi X'tir. Spontan abortuslarda birden fazla spermin, yumurta ile fertilizasyonu sonucu meydana gelen triploidi ve tetraploidiler yüksek oranda (%30) rapor edilmiştir. Tek başına RSA'larda en sık gözlenen kromozal anomali Monozomi X'tir. Trizomiler ise çoğunlukla ileri maternal yaşla ilişkili olup, fonksiyonel olmayan ve artmış translokasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Abortus ile sonlanan gebeliklerde en sık rastlanan trizomiler, trizomi 16 ve trizomi 22'dir (30, 31).

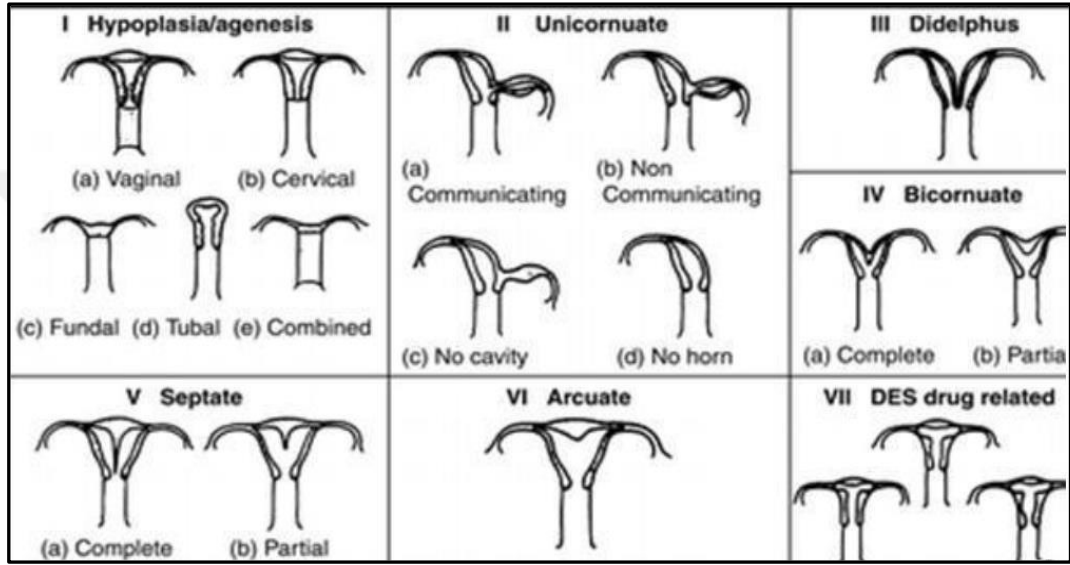
RSA'da en sık saptanan paternal kromozomal anomali; dengeli resiprokal veya Robertsonian translokasyonu olup, çiftlerin %3-5'inde görülür. Kromozomların yapısal bozuklukları, RSA'larda daha nadirdir olup sıklığı %0,2 düzeyindedir. Bu yapısal anomalilerin üçte ikisi maternal, üçte biri paternal kaynaklıdır. Erkeklerdeki yapısal kromozom anomalilerinin ise sperm sayı ve kalitesini düşürdüğüne inanılır. Sperm sayısı ve kalitesi, translokasyon sıklığı ile negatif yönlü korelasyon göstermektedir. Dengesiz translokasyonların yaklaşık %50'si gametogenesis esnasında ortaya çıkar (29). Spontan abortus, ölü doğum ve anomalili bebek öyküsü olan ailelerde %1,7-4,6 oranında; RSA'sı olan ailelerde %2-3 oranında eşlerden birinde dengeli translokasyon bildirilmiştir (32).

Tek gen veya poligenik faktörler nadiren saptanmakla birlikte, tekrarlayan öploid kayıplara neden olabilirler. Myotonik distrofi, tanatoforik displazi ve tip 2 osteogenezis imperfekta otozomal dominant geçiş gösteren ve RSA ile ilişkisi kanıtlanmış en iyi örneklerdir. Bunun dışında Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, homosistinüri ve psödoksantoma elastikum maternal geçiş gösteren bağ dokusu hastalıklarıdır. Orak hücre anemisi olan hastalarda plasental yataktaki mikroinfarktlara bağlı olarak daha yüksek abortus oranı gözlenir (10).

Anöploidi riski, önceki düşük sayısı arttıkça artmaktadır. Abortusun karyotipi ile RSA riski arasındaki ilişkide, hangi anormalliklerin tekrarlayan olabileceğini daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.4.2. Anatmik Anomaliler

Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar, servikal yetmezlik ve intrauterin adezyonlardır. Yapılan çalışmalara göre, edinilmiş ve doğuştan uterus anomalilerinin RSA'nın %10-50'sinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (24) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Anormal uterus şekilleri

Konjenital uterin anomaliler, RSA'lı kadınların %10 -15'inde, tüm kadınların ise %7'sinde mevcuttur. Gebelik kaybı; septumda azalmış vaskülarite, artmış inflamasyon veya steroid hormonlarına karşı hassasiyette azalma nedeniyle, uterus distansiyonu veya anormal implantasyon ile ilişkili olabilmektedir (33).

Unikorn uterus, müller kanallarından birinin gelişim yetersizliği sonucu meydana gelir. Bu gebeliklerin yaklaşık yarısı abortusla sonlanır. Uterus didelphis, müller kanallarının birleşmemesi sonucu meydana gelir. Bu hastalarda iki serviks ve iki uterus mevcuttur. Bu gebeliklerin yaklaşık %40'ı spontan abortusla sonlanmaktadır (34, 35).

Bikornu uterus, müller kanallarının fundus seviyesinde yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşimin alt kısmında 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır.

Bikornu uterusu olan kişilerin gebeliklerinin %30'u abortusla sonuçlanır. Tüm gebelik boyunca fetal kayıp oranı %40 seviyesindedir (34, 36).

Uterin septum, en sık görülen gelişim anomalisi olup, uterusun birleşmesini takiben kaybolması gereken orta hat septumun rezorbsiyon anomalisidir. Uterin septum, genel popülasyonda tüm major malformasyonların %80-90'ını oluşturur. Dolayısıyla kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (34). Tedavi edilmeyen uterin septumu olan kadınlarda fetal sağ kalım oranı %6-28'dir ve düşük oranı %60'tan fazladır (37). Uterin septumun gebelik kaybına neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak zayıf implantasyonun nedeninin septumun zayıf kanlanması olabileceği düşünülmektedir (38).

Uterin leiomyomlardaki gebelik kayıpları bölgesel kan akımındaki yetersizliğine bağlanmıştır (39). Myomların uterus içerisini doldurmadığı, kavitenin şeklini bozmadığı ve semptomu yol açmadığı sürece cerrahi gerekliliği yoktur.

İntrauterin adezyonlar, herhangi bir travmaya bağlı olarak endometrium yaralanması sonucu meydana gelir. Azalmış uterin kavite hacmi ve fibrozise bağlı plasental yetmezliğe yol açarak abortus sıklığının artmasına yol açar. En yaygın nedeni, gebelik kayıpları sonrası uygulanan küretajlardır. Uterusun karşı duvarlarındaki granüle doku, sonunda endometriyal dokudan oluşan ince yapışık adezyonlardan ve tamamen bağlayıcı dokudan oluşan yoğun adezyonlara kadar uzanan doku köprülerini kaynaştırıp üretebilmektedir (40). Uterus duvarlarının kısmen veya tam olarak obliterasyonu ile sonuçlanan uterus duvarlarının yapışması, adet düzensizliklerine (hipomenore, amenore), pelvik ağrıya, infertiliteye ve RSA'ya yol açar (41).

Endometriyal polipler ile RSA arasında ilişki gösteren bir veri bulunamamıştır.

Düzeltilmemiş anomalileri olan hastaların retrospektif incelemeleri abortus ve erken doğum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (42). Uterin anatomik anomalilerin tanısal değerlendirilmesinde ofis histeroskopi veya histerosalpingografi (HSG) yer almalıdır. Başarılı histeroskopik septum rezeksiyonu yapılan hastaların gebelik sonuçları normal gebelik sonuçlarına yakın görünmektedir. Term doğum oranı yaklaşık %75 ve canlı doğum oranları yaklaşık %85'tir (42). Myomektomi submukozal myom veya 5 cm'den büyük her tür myom

durumunda göz önünde bulundurulmalıdır. Rezeksiyonun %57-93 oranında canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (43).

Servikal yetmezlik RSA'ların %8-15'inden sorumludur. Sıklıkla kayıplar 2. trimesterde görülür. Hastalarda ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu sonrası fetal yapılar uterin kaviteden ayrılır (10, 35). Objektif testler gebe olmayan servikal yetmezliği olan kadınları belirlemede güvenilir olmayabilir. Bu nedenle, servikal kısılma seri ultrason ile değerlendirilmelidir. Geç düşüğün ve erken doğumun önlenmesi için bir kurtarma serklajının yerleştirilmesi gerekebilir (44) (Şekil 2.2). Tecrübelere göre serklajın başarısı klinik öykü ile belirlenir.



Şekil 2.2. Servikal yetmezlik

2.4.3. Enfeksiyonlar

U. Urealyticum, M. Hominis, Toxoplasmosis Gondi, Rubella, CMV, Coxackie, Herpetik viruslar, AIDS gibi enfeksiyonların abortus ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (45). Enfeksiyöz ajanların salgıladığı toksik metabolik ürünler, endotoksinler, ekzotoksinler veya inflamasyona sekonder sitokinler uterus yada fetoplasental yapı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilirler. Bu durum plasental yetmezlik ve fetal ölüme yol açabilir. Ayrıca fetal enfeksiyona yol açarak organ hasarına dolayısı ile de fetal ölüme yol açarak gebeliğin sonlanmasına sebep olabilir. RSA'ya neden olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır (46, 47).

2.4.4. Endokrin Anomaliler

RSA'nın %8-12'si endokrin faktörlere bağlıdır (48). Endokrinolojik sorunlar hayat boyu devam ediyor ise RSA nedeni olabilirler.

- **Progesteron yetmezliği:** Luteal faz defekti olarak adlandırılan bu bozuklukta korpus luteum ve plasentadan yetersiz progesteron salgısının RSA'ya neden olduğu öne sürülmüştür. Ancak yetersiz progesteron üretimi erken gebelik kaybının nedeninden ziyade sonucu olabilir (49).
- **Polikistik over sendromu (PCOS):** Bu hastalar gebe kaldıklarında abortus açısından yüksek riskli olabilirler ancak bu tartışmalıdır. PCOS'lu hastalarda düşük oranı %20-40 arasında olup, bu oran genel obstetrik popülasyondan yüksektir (50). Öne sürülen iki mekanizma luteinizan hormon (LH)'da artış ve hiperinsülineminin over fonksiyonu üzerine doğrudan etkileridir (51). PCOS hastalarında insülin rezistansının metformin ile tedavi edildiği durumlarda gebelik kayıp oranlarında azalma saptanmıştır (46,52). Bazı çalışmalarda metformin verilmeyen gebelerdeki %62-73 olan düşük oranının metformin verildiğinde %9-36'ya gerilediği bildirilmiştir (50,53). Bir çalışmada düşükleri önlemede klomifenin metformine bir üstünlüğü gösterilememiştir (54).
- **Diyabetes mellitus (DM):** İnsüline bağlı diyabet olan kadınlarda spontan abortus ve majör konjenital anomali oranı artar. Bu risk erken gebelikte metabolik kontrole de bağlıdır. RSA olan hastaların bazılarında artmış insülin direnci bildirilmiştir (55).
- **Hipotiroidi:** Ciddi iyot eksikliği RSA ile ilişkilidir. Otoimmün hastalıklardan kaynaklanan tiroid hormon eksikliği kadınlarda sık görülür fakat bunun abortus üzerine etkisi yeterli incelenmemiştir ve tiroid antikorları spontan abortus ile ilişkili olsa da RSA'daki rolleri net değildir (56). Tiroid hastalıklarının RSA'ya yol açtığı kesin olmadığından ACOG (2001) asemptomatik kadınlarda tarama için endikasyon olmadığı kararına varmıştır. Ancak hipotiroidiyi klinik olarak tanımak güç olabileceğinden; testlerin ucuz ve tedavisinin oldukça etkin olmasından dolayı RSA'da tiroid stimulan hormon (TSH) taramasını savunanlar da vardır.

- **Hiperprolaktinemi:** Prolaktinin normal seviyede olması gebeliğin devamı açısından önemlidir. Bir çalışmada 64 hiperprolaktinemili RSA'sı olan gebenin bir kısmına bromokriptin verilirken bir kısmına tedavi verilmemiştir. Tedavi alan grupta başarılı gebelik oranı yüksek bulunmuştur (57).

2.4.5. İmmün Disfonksiyon

Geleneksel immünolojik açıdan bakıldığında, yarı allojenik fetusun yaşamı annenin bağışıklık yanıtının supresyonuna bağlıdır. Normal bir gebelik için, embriyodaki paternal kaynaklı antijenlere karşı maternal immünolojik tanıma ve yanıt gereklidir. Bu yanıtta anormallikler RSA'ya yol açabilir. Birçok patofizyolojik hipotezler ileri sürülmüştür. HLA benzerliği, desidual trofoblast düzeyinde lokal sitokinler, büyüme faktörleri gibi moleküler immunosupresif faktörler ve artmış NK hücre sayısının/aktivitesinin rolü araştırılmıştır. Desidual / trofoblast düzeyinde bağışıklık faktörlerindeki (sitokinler ve büyüme faktörleri) defektler, sistemik doğal katil (NK) hücrelerin daha yüksek düzeyde olması gibi nedenler etyolojide sorumlu tutulmuştur (58). Uterin mukozada NK hücreler maternal-fetal arayüzde sitokin yanıtı katkısında bulunur. Bu sitokin yanıtı, genel olarak T-helper 1 (Th-1) tip (interlökin 2, interferon ve tümör nekroz faktörü α [TNF- α] üretimi ile) ya da T-helper 2 (Th-2) lenfosit (interlökinler 4, 6, ve 10) ile karakterizedir. Normal gebelik Th-2 lenfositin sitokin yanıtının sonucudur. Buna karşılık, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda embriyonik implantasyon döneminde ve gebelik sırasında baskın yanıt Th-1 tipi yanıttır (59). Th-1/Th-2 dengesinin Th-1 lehine olmasının RSA ile ilişkili olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen sadece Th1/Th2 dengesi ile tüm sitokin fonksiyonunu değerlendirmek basit ve yetersiz olacaktır (7). En son, kemirgenler üzerinde yapılan araştırmaların gösterdiği üzere NK hücreler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Periferik kan ve uterus mukozası NK hücreleri içerir ancak hücreler her yerde önemli fenotipik ve işlevsel farklılıklara sahiptir. Uterus mukozasında NK hücrelerin zamansal ve mekansal dağılımı trofoblast invazyonunun kontrolüne katkı sağlamaktadır. RSA olan kadınların kontrol gruplarına göre uterus mukozasında daha fazla NK hücrelere sahip olduğu ve yüksek seviyede olan

hastaların tedavi olmadan sonraki gebeliklerinde düşük yapma oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (60). NK hücre sayısının ve/veya aktivitesinin artması; Th1 hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılmasına, IFN- γ üzerinden desidual makrofaj aktivasyonu ile nitrik oksit ve TNF- α üretilmesine, sonuç olarak apoptozis ile embriyoya zarar verilmesine neden olur (61). Ancak NK hücre sayısının RSA olgularındaki etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. NK hücre sayısı ve aktivitesi ile gebelik sonucu arasında güçlü bir ilişki ortaya koyulamamıştır. Bazı çalışmalarda tekrarlayan düşüğü olan kadınlarda çeşitli otoantikorlar yüksek seviyeler göstermiştir ancak bu ilişki kesin kanıtlanmamıştır. Otoantikorları olan veya olmayan kadınlar için gebelik sonuçlarında prospektif veriler de çelişkilidir ama çoğu çalışma ilişki olmadığını bildirmektedir (62). Bir plasebo-kontrollü, randomize çalışma steroid kullanımının canlı doğum oranını artırmak için otoantikor titrelerini baskılamadığını üstelik erken doğum riskini artırabileceğini göstermiştir (63).

Yapılan çalışmalara göre, birkaç otoimmün hastalığın kötü obstetrik sonuca bağlandığı tespit edilmiştir. Ancak antifosfolipid antikor sendromunun (AFAS), RSA'nın bir tanı ölçütü olduğu tek immün sistem hastalığı olduğu bilinmektedir. RSA'lı hastaların %5 ile 15'inin AFAS'a sahip olabileceği düşünülmektedir. Allojenik faktörler, transplant alıcılarında greft reddine benzer bir mekanizma ile RSA'ya neden olabilmektedir. RSA'nın immünolojik olarak aracılık ettiği nadir bir nedeni de kan grubu antijen P'ye alloimmünizasyonudur (64). P ve PK antijenlerine karşı yönlendirilen sitotoksik IgM veya IgG3 antikor, etkilenen gebeliklerin %50'sinden fazlasında abortusla ve aynı zamanda devam eden gebeliklerde fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, erken plazmaferezin terapötik olabileceğini öne sürmüşlerdir (65).

2.4.6. Antifosfolipid Antikor Sendromu

RSA'da kazanılmış maternal trombofilinin iyi bilinen sebebidir. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) RSA'nın en önemli tedavi edilebilir nedenlerinden biridir. Antifosfolipid antikorlar, fosfolipid bağlayıcı plazma proteinlerine karşı olan yaklaşık 20 antikoru oluşturduğu bir ailedir. Lupus antikoagülanını, antikardiyolipin antikorlarını (ACA) ve B2 glikoprotein 1'i içerir.

AFAS aslında antifosfolipid antikorların tekrarlayan düşük, tromboz veya trombositopeni arasındaki ilişki olarak tanımlanmıştır. Venöz tromboembolik olaylarda yaklaşık %8-14'ünde antifosfolipit antikorları ikincil olarak bulunur. AFAS'ı teşhis etmek için kullanılan klinik ölçütler şunlardır (66,67).

Antifosfolipid sendromu tanısı için klinik kriterler;

1. Gebeliğin 10. haftasından önce üç veya daha fazla ardışık kromozomu normal açıklanamayan düşükler,
2. 10. gebelik haftasında veya daha büyük haftada bir veya daha fazla; morfolojik olarak normal olan fetüsün açıklanamayan ölümleri,
3. Ciddi pre-eklampsisi veya plasental yetmezlik ile ilişkili 34. gebelik haftasında veya daha geç; morfolojik olarak normal bir veya daha fazla fetusun erken doğumu.

AFAS'da laboratuvar değerlendirilmesi için lupus antikoagülan, ACA ve B2 glikoprotein 1 testi yapmak gerekir. Lupus antikoagülanı pozitif olan hastalar sadece ACA pozitif olan hastalardan tromboz için daha büyük risk taşımaktadır. Çeşitli çalışmalar ACA için >40 fosfolipid birim düzeyinin venöz tromboz için artmış bir risk faktörünü olduğuna işaret etmektedir. Kesin AFAS tanısı için sınıflandırma kriterleri konusunda uluslararası bir konsensüs 1999 yılında yayımlandı (68). Bu kriterlere göre, en az bir klinik ve bir laboratuvar özelliği tanı için mevcut olmalıdır. Gebelikte AFAS varlığı olumsuz gebelik sonucu için önemli bir risk faktörüdür. RSA öyküsü olan çiftleri içeren çalışmaların büyük bir meta-analizinde, AFAS insidansı %15-20 arasında; obstetrik komplikasyon öyküsü ve gebe olmayan kadınlarda yaklaşık insidansı %5 olarak saptanmıştır (69). AFAS'ı olan kadınların bir sonraki tedavi edilmeyen gebeliklerinde düşük oranı %90'dır. Henüz AFAS'ın hastalarda nasıl ortaya çıktığı belli değildir. Genetik faktörlerin ve enfeksiyonun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çeşitli mekanizmalar antifosfolipit antikorların gebelik kaybına aracılık ettiğini göstermiştir. Farklı pıhtılaşma proteinlerinin fosfolipidlere bağlanması rol oynayabilir. Fosfolipidlere karşı oluşan antikorlar tromboksani artırabilir ve plasental damarlarındaki prostasiklin sentezini azaltabilir. Oluşan protrombotik ortam vasküler daralmayı, trombositlerin adezyonunu ve plasental infarktı teşvik edebilir (70). Geleneksel olarak, antifosfolipid antikorları ile ilişkili gebelik kaybı tromboz ve uteroplazental damar enfarktüsüne bağlı oluşmaktadır. Ancak bu bulgular ne evrensel

ne de antifosfolipid antikor sendromuna özgüdür. Antifosfolipit antikorlar; trombin oluşumunu önleyerek, trombomodulin-trombin kompleksi tarafından protein C aktivasyonunu azaltarak, protein C kompleksi düzeneğini engelleyerek, etkinleştirilmiş C proteini aktivitesini inhibe ederek ve aktive edilmiş protein C tarafından faktör Va ve VIIIa'nın proteolizini engelleme yolları da dahil olmak üzere protein C yolunun antitrombotik çeşitli bileşenlerine müdahale etmektedir. Tahmin edilen diğer bir mekanizma plasental antitrombotik molekülü anneksin V'in bozulmasıdır. Anneksin V düzeyleri antifosfolipit antikor pozitif RSA olan kadınların plasental villuslarında azalır. Antifosfolipit antikorları kültürlenmiş insan vasküler endotel hücreleri ile etkileşime girer. Trofoblast hücreleri üzerinde daha doğrudan bir etki gösterdiği ve antifosfolipit antikorların erken fetal kayba nasıl neden olabildiği bu şekilde açıklanmaktadır. Antifosfolipit antikorlarının insan plasental koryonik gonadotropin sekresyonunu inhibe ettiği ve trofoblast hücre yapışma moleküllerinin sentezlenmesini engellediği (a1 ve a5 integrinler ve kadherinler) gösterilmiştir (71). In-vitro çalışmalar, antifosfolipid antikorlarının endometrial hücre desidualizasyonunda, trofoblast apoptozunu desteklemede, trofoblast füzyonunu azaltmada ve trofoblast invazyonunu engellemede kontrol sinyal ileti yollarına müdahale ettiğini göstermektedir (71). Bu zayıf trofoblast invazyonu AFAS'lı gebelerdeki geç dönem 2. trimester ve 3. trimesterde artmış preeklampsi ve FBK riskini açıklayabilir. Antifosfolipid antikorlarının trofoblast fonksiyonu üzerindeki etkileri, heparin ile in vitro olarak tersine çevrilir (71). Heparinin in vitro olarak, doğrudan antifosfolipit antikorlara bağlandığı ve in vivo antifosfolipit antikorların temizlenmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (72). Antifosfolipit antikorları kompleman ve enflamatuvar reaksiyonu etkinleştirir; bu etki heparinin profilaktik doz ilavesi ile in vitro olarak tersine çevrilir. Çeşitli tedaviler (aspirin, steroid, intravenöz immunglobulin ve heparin dahil) AFAS'lı kadınların gebelik sonucunu iyileştirmek için kullanılmaktadır. Bir meta-analiz sadece heparin ve aspirin kombinasyonunun RSA öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda canlı doğum oranını önemli oranda arttırdığını göstermiştir (73). Bu tedavi sendromu olan kadınlarda %70'in üzerinde bir canlı doğum oranı sağlar, %54 oranında da gebelik sonuçlarını iyileştirir. Randomize kontrollü bir çalışmada antifosfolipit antikorları pozitif olan RSA öyküsü olan kadınlarda günlük 75 mg düşük doz aspirin tedavisiyle

canlı doğum oranları %40'a çıkmıştır. Aspirin tedavisine düşük doz heparin eklendiğinde bu oran %70'e çıkmıştır (74).

2.4.7. Trombofilik Bozukluklar

Spiral arterlerin trombozu ve plasenta maternal yüzündeki intervillöz boşluklarda meydana gelen trombozlar plasental perfüzyonun bozulmasına neden olabilir. Uteroplasental dolaşımın ortaya çıkardığı anormallikler; geç fetal kayıp, fetal büyüme kısıtlılığı(FBK), ablasyo plasenta veya preeklampsi olarak sayılabilir. Maternal kalıtsal trombofili ile birinci trimesterde ortaya çıkan RSA arasındaki ilişki üzerine geniş ve çelişkili bir literatür vardır. Bu durumlar ayrı ayrı araştırılmakta ve tartışılmaktadır (75,76).

Yapılan bilimsel çalışmalara göre; fibrinolitik defektler ve RSA arasındaki ilişki ile faktör XII eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-I 4G / 5G polimorfizmi, artmış plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi, faktör XII C46T polimorfizmi veya faktör XIII polimorfizmleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (77).

Prokoagülan mikropartiküller, hiperkoagülabileteye katkıda bulunur. Bu durum başarılı bir implantasyona ve fetal büyümeye engel olabilmektedir. Yapılan bir çalışmanın verilerine göre; mikropartiküllerin erken ve geç açıklanamayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78, 79). RSA'da plasental mekanizmalar rol oynayabilmektedir. Bazı veriler, ortak haplotip M2'nin anne adayı A5 geni içindeki ekspresyonunun RSA ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (80-82).

Gebelik döneminde; koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonunda, fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinde artış, antikoagülan düzeyleri (protein S) ve fibrinolitik kapasitesinde de azalma meydana gelir. Gebeliğe bağlı kazanılmış bir hiperkoagülasyon tablosu vardır ve bu duruma bağlı olarak gebeliklerin %15'ini etkileyen patolojiler ortaya çıkabilir (83). Hiperkoagülasyona bağlı olarak derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik durumlar; RSA, FBK, preeklampsi ve ablasyo plasenta gibi vasküler patolojiler gelişir (84,85). Son zamanlarda diğer edinsel ve herediter trombofililerin RSA etiyolojisindeki yerine dikkat çekilmiştir. Bu grupta AFAS,

protrombin mutasyonu, aktive protein C (APC) rezistansı, protein S, hiperhomosisteinemi, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir. Kalıtsal olarak geçen en sık tromboz nedeni ise APC rezistansına yol açan yolaktaki meydana gelen Faktör V Leiden (FVL) nokta mutasyonlardır (86).

2.4.7.1. Faktör V Leiden G1691A mutasyonu

Faktör V molekülünde aminoasid dizisinin 506. pozisyonundaki glutamin yerine arginin geçmesi sonucu oluşur. Otozomal dominant geçişlidir. Normalde APC, faktör Va ve faktör VIII a'yı inaktive eder. Faktör V mutasyonunda ve APC rezistansında faktörün ayrılması inhibe olur, sonuç olarak trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar. Bu mutasyon gebe olmayan bireylerde APC direncinin yaklaşık %95'inden sorumludur (87). FVL mutasyonunun sıklığı beyaz kadınlarda %3-7 arasındadır. Homozigot (çift alleli) olanlar, heterozigot (tek alleli) olanlara kıyasla tromboemboli açısından daha yüksek risklidir. Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (88). FVL mutasyonunun, gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği kanıtlanmıştır (87). FVL mutasyonunun prevalansı 1. ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, RSA ile de ilişkilidir. Ancak FVL mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (87, 88).

2.4.7.2. Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu

72 kDa büyüklüğünde, karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoprotein olup, yarılanma ömrü 1.25-3.5 gündür. Protrombin, FXa/Va kompleksi aracılığıyla trombine dönüşür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eder; FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ek olarak trombomoduline bağlanmak suretiyle, protein C'yi aktive eder (89,90). Protrombini kodlayan gen, 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Genin 20210. nükleotid olan guaninin, adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyon protrombin düzeyinin yükselmesine yol açar. Heterozigot mutasyon beyaz popülasyonda %2-3 sıklığında olup, gebelikteki tromboembolilerin %17'sinden sorumludur. Bu hastalarda tromboz riski 2.8 kat artmıştır (87).

2.4.7.3. Hiperhomosisteinemi-MTHFR mutasyonu

Trombofiliye yol açan diğer mutasyon ise otozomal resesif geçiş gösteren, metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende timidin yerine sitozin gelmesi ile ortaya çıkar. Bu mutasyon sonucunda hiperhomosisteinemi meydana gelir ve tromboz riski iki kat artar. Homosistein hem ateroskleroz hem de VTE için bağımsız bir risk faktörüdür (91). Azalmış folat, B6 ve B12 vitaminlerinin eksikliğinde homosistein düzeyi artar. Bu nedenle B vitamini desteği, homosistein artışını önleyebilir (87, 92). Homosistein endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde, koagülasyon sistemleri üzerinde rol oynar. Serbest radikal artışı durumunda otooksidasyona uğrar ve artmış oksidatif stres preeklampsi ile sonuçlanabilir. Homosistein artışı, protein C aktivitesindeki azalma ve plazminojen aktivatörlerinde düşüşe yol açarak koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur (91). Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur. Normal şartlarda gebelik döneminde, homosistein kan düzeyleri genellikle %30-50 oranında azalır (90, 91). Hiperhomosisteineminin, RSA'ya yol açtığı konusunda çelişkili sonuçlar olsa da RSA'da anormal uteroplental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin geliştiği konusunda kuvvetli kanıtlar vardır (87,91). Erken gebelik kayıplarının değerlendirildiği bir meta analizde hiperhomosisteinemi ve abortus arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (90).

2.4.7.4. Antitrombin III eksikliği

Toplumdaki prevalansı 1/2.000-1/5.000 arasında değişmektedir. Antitrombin III (AT-III) proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup, karaciğerde sentezlenir (94). Kalıtsal olan AT-III eksikliği otozomal dominant geçiş gösterir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigot yapıdadır (94). Etki mekanizması faktör Xa, IXa, XIa ve XII'nin inhibisyonudur. Ayrıca faktör-VIIa kompleksi etkileşimini hızlandırır (93). AT-III seviyeleri gebelikte değişiklik göstermese de akut trombozda, nefrotik proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir. AT-III eksikliği olan hastalarda ölü doğum ve abortus sıklığı artmıştır (93).

2.4.7.5. Protein C eksikliği

K vitaminine bağımlı olarak karaciğerden sentezlenir. Protein C proteaz inhibitörü olup, eksikliğinin prevalansı %0,15-0,8 arasındadır. VTE olan hastalarda sıklığı %2,7-4,6 arasındadır (91, 93). Protein C eksikliğine yol açan 100'den fazla mutasyon mevcut olup, mutasyonların çoğu hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Homozigot formunda neredeyse hiç protein C yoktur, heterozigot formu daha hafif seyirli olup genel olarak asemptomatiktir. Tip 2 protein C eksikliğinde, protein C'de düşük aktivasyonlu normal antijen seviyeleri mevcuttur. Protein C düzeyleri gebelikte değişiklik göstermez (93).

2.4.7.6. Protein S eksikliği

K-vitamini bağımlı glikoprotein olup; hepatosit, testis, megakaryositler, nöroblastoma, böbrek hücreleri ve endotelial hücrelerinden sentezlenir. İnterlökinin etkisi ile T hücrelerinden salınır. Bütün bunlarla birlikte trombositlerin alfa granüllerinde de bulunur. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0,1'den azdır (93). Protein S eksikliğinin iki tipi tanımlanmış olup, ağır formu Tip 1 şekli sıklıdır. Tip 1'de protein S eksikliğinde total ve serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi azalmıştır. Tip 2'de ise serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir (93, 94). Protein S eksikliğinde tromboz eğilimi artış gösterir. Protein S değerlerinin gebelikte azaldığı için, gebelik dışında ya da postpartum 6-8. haftalarda tanı konabilir.

2.4.8. Diğer Nedenler

RSA ile obezite, sigara, alkol ve kafein tüketimi arasındaki ilişki belirsizdir (95). Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketiminin artmış RSA sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan bir çalışmada günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin spontan abortus sıklığında artışa yol açtığı bildirilmiş, ancak herhangi bir sınır tariflenmemiştir. 10 sigara/gün sigara içen birinde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (97). Düşük doz alkol alımının ve kronik alkol kullanımının abortus riskinin arttığı saptanmıştır (98). Hastaların sıkça endişe duymasına rağmen RSA

ile mesleki faktörler, anksiyete veya düşük çevresel kimyasal maruziyeti arasında bir ilişki olduğunu gösteren yüksek kaliteli kanıt mevcut değildir. Sporadik spontan gebelik kaybı ile ilişkili olan kimyasallar arasında anestezi gazları (nitroz oksit), arsenik, anilin boyaları, benzen, etilen oksit, formaldehit, böcek ilaçları, kurşun, cıva ve kadmiyum bulunmaktadır (99).

2.5. Tanı

RSA'nın tanısal değerlendirmesinde anamnez, fizik-pelvik muayene, görüntüleme ve laboratuvar değerlendirmesi yapılır.

2.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tüm gebelik kayıplarının hangi haftada olduğu ve düşük öncesi fetal kalp atımının görülüp görülmediği ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Erken haftalarda olan RSA'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 jinekolojik-obstetrik enfeksiyon öyküsü 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 ve soygeçmişte ailede RSA öyküsü, embriyonik veya fetal kayba neden olabilecek sendrom varlığı, herhangi bir sistemik hastalık bulgusu veya öyküsü, herhangi bir uterus müdahale öyküsünün olup olmadığı (asherman sendromu açısından) da sorgulanmalıdır (100).

Fizik-pelvik muayene

Fizik muayenede hiperandrogenizm, galaktore, tiroit disfonksiyonu ve diyabet gibi sistemik hastalık bulguları, pelvik muayenede ise genital sistemin anatomik bozuklukları araştırılmalıdır (100).

Retrospektif çalışma sonuçlarına göre maternal obezite ile ilk trimester RSA insidansı arasında ilişki mevcuttur. Beden kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olan olgularda

RSA daha çok görülmektedir. Düşük etyolojisinde obezite ve onun neden olduğu insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle ilk tedavi yaklaşımında diyet ve egzersiz önerilmelidir.

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

RSA'nın anatomik nedenleri tipik olarak histerosalpingografi (HSG) kullanılarak teşhis edilmektedir. Genellikle sonohisterografi tercih edilmektedir. Bunun nedeni ise sonohisterografi'nin HSG'den daha doğru ve tek başına daha fazla bilgi veriyor olmasıdır (101, 102). Gerekli olan durumlarda histeroskopi, laparoskopi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de yapılmalıdır. Ancak bu testler hem daha pahalı hem de sonohisterografiye göre daha invazivdir. Bu nedenle, tanı koymak için ek bilgi gerektiğinde ikinci basamak testlerinin kullanımı daha uygundur. Özellikle ultrasonografi (USG) diğer testlerin kontrendike olduğu gebe kadınlarda daha kullanışlıdır (102).

Sonohisterografi, uterus kavitesinin iç konturlarını tanımlar. Uterusun dış yüzeyinin ve duvarının eş zamanlı sonografik görüntülenmesini sağlar (101). Uterin septum ve bikornu uterusu ayırt etmede yardımcıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, sonohisterografi, HSG'den daha doğru ve uterus anomalileri hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır (103).

HSG, tubal açıklık hakkında bilgi vermektedir. Bununla birlikte, uterusun myometriyum ve serozal yüzeyinin oluşturduğu dış konturunu değerlendirmez. Bu nedenle uterus fundusunu görüntülemek için bir laparoskopi veya 3-D ultrasonografi yapılmadığı sürece, uterin septum ve bikornu uterusu ayırt edemez (104).

Histeroskopi, intrauterin anormalliklerin tanısında standart olarak uygulanmaktadır. Ek olarak, birçok intrauterin lezyonunun tedavisi sırasında uygulanmaktadır. Bununla birlikte, histeroskopiye eş zamanlı olarak ultrasonografi veya laparoskopi uygulanmaz ise uterus fundusu görüntülenmediğinden uterin septum ve bikornu uterusu güvenilir bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir. Maliyet yüksekliği ve invaziv olmasından dolayı, radyolojik olarak değerlendirilmiş RSA tanısı alan veya intrauterin patolojinin şüpheli olduğu ve

operatif histeroskopinin gerekli olabileceği hastalarda histeroskopi uterin değerlendirme için kullanılmaktadır (105).

Transvajinal ultrasonografi (TVS) ve transabdominal ultrasonografi, uterin septum ve renal anormalliklerin tanısını koymak; ayrıca uterus myomlarının varlığı ve yeri hakkında bilgi vermek konusunda yardımcıdır (106). Uterus anomalilerinin tanısında üç boyutlu ultrasonografi kullanılmaktadır. Üç boyutlu ultrasonografi, iki boyutlu ultrasonografinin aksine, MRG'ye benzer şekilde uterus kavitesinin ve uterusun dış kontürünün görüntülenmesini sağlar (107, 108).

MRG, ultrasonografi veya HSG sonucunda şüphelenilen bir uterin septum ve bikornu uterus varlığını ayırt etmek için uygundur. MRG, laparoskopiye göre daha az invaziv ve daha az maliyetlidir (106).

2.5.3. Karyotip Analizi

Çiftlerin karyotiplenmesi, yüksek maliyete ve sınırlı prognostik değere sahip olmasına rağmen RSA'nın değerlendirmesinin bir parçasıdır. Amaç, dengesiz, dengeli, karşılıklı veya Robertsonian translokasyonlarını veya mozaizmi tespit etmektir (109, 110). RSA'lı çiftlerde önceki çalışmaların negatif sonuç vermesi durumunda, anormal karyotip olasılığının düşük olması nedeniyle yapılabilecek son test karyotip testidir. RSA öyküsü olan çiftler ile yapılan bir anket sonucuna göre; sitogenetik bulguların gözden geçirilmesi, kromozom anormalliklerinin prevalansının %2,9 olduğu ve genel popülasyona göre 5 ile 6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111).

Ebeveyn periferik kan preparatlarında saptanabilen kromozomal anomaliler, fetal karyotipin dolaylı ve sınırlı olduğunun bir göstergesidir. Bu nedenle birçok uzman abortus materyalinde karyotip analizini önermektedir. Normal bir karyotip maternal bir çevresel faktörün gebelik kaybının nedeni olduğunu (ancak kanıtlamadığını) gösterirken, anormal bir karyotip (anöploidi) genellikle gebe kalamayan bir kadın için yeterli bir açıklama olarak kabul görülmüştür. Bazı olgularda abortusun karyotip analizi normal bir kromozomal paterni gösterir, ancak daha ayrıntılı dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon majör anomalileri göstermektedir (21). Abortusdaki yapısal kromozomal düzenlemeler kalıtsal veya

sporadik olabilmektedir. Daha önce yapıldığı takdirde ebeveyn karyotip analizi için yeterli gösterge olabilir (112).

Abortus örneği kültürde büyürse, geleneksel bir karyotip saptanamaz. Kromozom anomalili abortuslardan, özellikle trizomi 7 ve triploidlerden gelen hücrelerin kültürde büyümesi daha az muhtemeldir. Bu nedenle spontan abortus ile sonuçlanmış gebeliklerde, anöploidinin sıklığına ilişkin kohort çalışmalarının sonuçları önemlidir (113). Dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, bölünen hücreler gerektirmez ve bu nedenle kültür yetmezliği ile fetal ölüm durumunda yararlı olabilmektedir (16).

2.5.4. Diğer Testler

Tiroid fonksiyon bozukluğu klinik belirtileri olan ya da tanı konulmuş tiroid hastalığı öyküsü olan kadınlar değerlendirilmelidir. Subklinik tiroid disfonksiyonu için asemptomatik kadınların taranması konusu tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidili ve tiroid peroksidaz (TPO) antikorları olan ötiroid kadınlarda, artmış bir düşük riski olduğuna dair kanıtlar olduğu için taramanın makul olduğu düşünülmektedir (114, 115).

Over rezervi bakılması tartışmalı olmakla beraber bakılabilir diyen görüşler de vardır. Bunun için; antral folikül sayısı (AFC), bazal serum folikül uyarıcı hormon (FSH), anti-Müllerian hormon (AMH) veya inhibin B ölçümleri değerlendirilmektedir. Menstrüel siklus 3. gün FSH konsantrasyonu ile over rezervi değerlendirmesi, herhangi bir yaştaki kadınlarda RSA'nın değerlendirilmesinde dikkate alınabilir. FSH düzeylerinin ölçümü 34 yaşın üzerindeki kadınlarla sınırlanırsa, yüksek değerleri olan olguların dörtte biri saptanamaz (116). Yeterli over rezervi, 15 mIU/mL'den daha düşük 3 tane FSH değeri veya bir klomifen sitrat challenge testi kullanılarak belirlenebilir. Serum östrodiol düzeyinin siklusun 3.gününde 80 pg/mL'nin altında olması da azalmış oosit sayıları ile ilişkilendirilmektedir (116).

Maternal kalıtsal trombofili ile ilk trimesterde RSA arasındaki ilişki hakkında geniş ve çelişkili bir literatür mevcuttur. Kalıtsal bir trombofili için yapılacak değerlendirmede; plasental iskemi, enfarktüs ve maternal damar trombozu bulguları ile ilişkili tekrarlayan ve açıklanamayan geç fetal kayıp göz önünde

bulundurulmalıdır. Doğrulanmış trombofili olan kadınlarda, tedaviden hemen sonra bir antikoagülan kullanımına başlanmalıdır.

RSA'lı kadınlar için immünolojik çalışma, antikardiyolipin antikorunun (IgG ve IgM) , lupus antikoagülanının ve B2 glikoprotein 1 'in ölçülmesidir. Her üç test de 6-8 hafta arayla iki kez yapılmalıdır. Çünkü RSA ile birlikte aynı zamanda viral hastalığa bağlı değişiklik olabilir ve normale dönebilir (117). Kanda hem IgG hem de IgM izotiplerinin orta veya yüksek titreleri varsa, antikardiyolipin antikor titresi yükselmiş olarak kabul edilir. Lupus antikoagülanın saptanması genellikle aktive parsiyel tromboplastin süresine, kaolin plazma pıhtılaşma süresine veya seyreltik Russell viper venom test süresine dayanmaktadır (118, 119).

Yapılan birçok çalışmada RSA'lı kadınlarda otoantikorların varlığı tespit edilmiştir. Sadece antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülan ve B2 glikoprotein 1 varlığı gebelik kaybıyla açıkça ilişkilendirilmiştir (120). Antinükleer antikoru (ANA) olan ve olmayan kadınların gebelik sonuçlarının aynı olduğu bildirilmiştir. Mevcut veriler ANA için RSA'lı kadınların test edilmesini desteklememektedir (121). Bağışıklık temelli RSA tanısı için, uygun testlerin seçilmesi daha fazla araştırma ve doğrulama yapmayı gerektirmektedir (122).

Tek veya çoklu serum progesteron seviyeleri, gelecekteki gebelik sonucunu öngörmemektedir. Bir luteal faz defektinin teşhisi, endometriyal biyopsi sonuçlarına dayanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek kaliteli veriler bu testin fertilite durumunu öngörmediğini de göstermektedir. Bundan kaynaklı bu uygulama artık önerilmemektedir (123).

Spermdeki yapısal anomaliler ve kromozom anomalilerinin RSA riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Sperm kalitesinin RSA riskini etkilediği düşünülse de, spermiogramda belirlenen bu kalite faktörlerinin neye bağlı RSA'yı artırdığı açıklanamamıştır (124).

2.6. Rekürren Spontan Abortus Tedavi Yöntemleri

2.6.1. Psikolojik Faktörler

Düşükler anksiyete, depresyon, inkar, öfke, evlilik bozulması, kayıp ve yetersizlik duygusu olarak belirgin duygusal tepkilere neden olabilir. Bağışıklık sistemini etkileyen çeşitli psikososyal faktörler psiko-nöro-endokrin ağın düşükle ilgili olduğunu ileri sürmüştür. Stres farelerde düşüğe neden olur ve CD8 + T hücreleri seviyesini yükseltir. TNF- α ve triptaz-pozitif mast hücreler, sporadik düşüğün ve yüksek stres puanlı kadınların endometriumlarında bildirilmiştir (125). Ayrıca, temel depresif belirtiler ve daha sonraki düşük arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Birçok randomize olmayan çalışma erken gebelikte psikolojik desteğin açıklanamayan düşük yapan kadınlarda düşük oranını azalttığı bildirilmiştir (8).

2.6.2. Progesteron

Progesteron ovulasyon zamanında bir over folikül rüptüre olmasından sonra overde oluşturulan korpus luteum tarafından salgılanır. Progesteron, embriyo implantasyonu için gerekli olan endometriyumda salgısal değişiklikleri uyarır. Bu nedenle düşüklerin ya menstrüel döngünün ovulasyon sonrası fazında ya da gebeliğin erken fazında progesteronun yetersiz salgılanması nedeniyle olabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla progesteronlar düşükleri önlemek amacıyla gebeliğin erken ilk trimesterında başlanarak kullanılmaktadır. İki meta-analiz progesteronun kullanımının sporadik düşük yapan kadınlarda kayıp oranını azaltmadığını göstermiştir. Ancak, RSA olan kadınların bir alt grup analizinde ilk trimesterde progesteron kullanımının yararlı olabileceğini gösterilmiştir (126, 127). Bu progesteronun immünomodülatör eylemleri ile açıklanabilir.

2.6.3. Metformin

Metformin gibi insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların; hiperinsülinemiği azalttığı, PCOS'taki endokrinolojik anormallikleri düzelttiği ve endokrin-metabolik işlevlerin normalleşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Küçük retrospektif çalışmalar hamilelikte metformin kullanımının PCOS'u olan kadınlarda düşük yapma oranında bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir

(46). Bununla birlikte, metformin etkisi; iyi tanımlanmış büyük bir kohortu olan RSA öyküsü olan kadınların prospektif, plasebo kontrollü bir çalışmada test edilmesi gerekmektedir.

2.6.4. İmmünomodülasyon

RSA öyküsü olan bazı kadınlara, intravenöz immünoglobülin, anti-TNF- α ilaçlar ve aşırı bağışıklık tepkisini azaltacak glukokortikoid verilmektedir. Bu müdahaleler kanıtlara dayanmamakta ve ayrıca potansiyel morbiditeye neden olabilmektedir (127). İntravenöz immünglobulin anafilaktik yanıt, ateş, kızarma, kas ağrıları, bulantı ve baş ağrısı gibi yan etkilere sebep olabilir. Anti- TNF- α ajanları lenfoma gelişimine, tüberküloz gibi granümatöz hastalıklara, demiyelinizan hastalıklara, konjestif kalp yetmezliğine ve sistemik lupus eritematozusa benzer sendromlara sebep olabilir. TNF- α , fetal antijenlere karşı maternal bağışıklık yanıtı için bir tetikleyici olarak ve bir sitokin olarak görülür. Anti-apoptotik sinyal yollarının ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde başka rolleri de vardır. Fare çalışmalarında TNF- α 'nın embriyo gelişimini etkileyen ve yapısal anormallikleri önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Gebelik döneminde glukokortikoidler; membran rüptürü, preeklamps, gestasyonel diyabet gelişimi ve erken doğum riski ile ilişkilendirilmiştir.

2.6.5. Embriyo Anöploidi Taraması

Anöploidi düşüğün en sık nedenidir. İn-vitro fertilizasyon preimplantasyon embriyoların floresan in-situ hibridizasyon kullanarak, anöploidi için taranmasına imkan sağlar. Yaş eşleştirilmiş kontrollere göre RSA öyküsü olan kadınlarda embriyo anöploidi oranı daha yüksek olmasına rağmen, anöploidi tarama ve kromozomal olarak normal embriyo replasmanı canlı doğum oranını arttırmamaktadır (128). Ayrıca, in-vitro fertilizasyon ve anöploidi taraması sonrası, 37 yaşından önce RSA öyküsü olan kadınların sadece %26'sının gebeliği canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Buna karşılık, spontan gebelik sonrası canlı doğum oranı %75'tir.

2.6.6. RSA’da Trombofililerin Tedavisi

Aspirin ve heparin gibi ilaçlar RSA’sı olan AFAS’lı kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmekte iken, AFAS’lı olmayan kadınlarda bu ilaçların kullanılmasının gebelik açısından olumlu bir etkisi yoktur. Kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda antikoagülasyon tedavisi ile maternal sonuçlar iyileşebilmektedir. Ancak tedavi RSA’yı önleyememektedir.

2.6.7. Açıklanamayan RSA’ya Yaklaşım

Yapılan değerlendirmeler sonucunda çiftlerin yaklaşık olarak %50’sinde açıklanamayan RSA olduğu tespit edilmiştir. Açıklanamayan RSA için yapılabilecek tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir (129,130):

- Sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması,
- Progesteron desteği,
- IVF ve PGD tedavisi,
- Oosit desteği,
- Antikoagülan tedavisi,
- Klomifen sitrat desteği,
- İmmünoterapi.

2.7. Prognoz

RSA’nın prognozu ele alındığında ilk trimesterde soruna yönelik yapılan müdahaleler sonucunda prognoz iyidir. İkinci trimesterde uygulanan tedavi yöntemlerinin prognozu iyi ya da kötü yönde etkilemesi konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak konjenital anomaliler dışında karşılaşılan problemlere uygulanan semptomatik tedaviler sonucunda prognozun iyi yönde etkilendiği yapılan çalışmalarda dikkat çekmiştir (24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 26/08/2020 tarih ve 2012-20 sayılı karar ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alındıktan sonra 373 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi (Ek-1).

3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi

Haziran 2016-Haziran 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’ne başvuran; RSA öyküsü olan ve sonrasında 20 hafta ve üzeri doğum yapmış (hasta grubu) ve RSA öyküsü olmayan 20 hafta ve üzeri doğum yapmış (kontrol grubu) 18-45 yaş arası iki grup hasta değerlendirilmeye alındı. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından erişildi.

Biz çalışmamızda RSA’nın tanımını ACOG-2002 ve ASRM-2013’te yapılan tanımlamayı kullanarak belirledik.

3.3. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri

- * <18 yaş ve >45 yaş olgular,
- * Herhangi bir sebep ile kayıtlarına ulaşılamayan ve belirlenen tarih aralığı dışında başvurusu olanlar,
- * Canlı doğum yapmamış kadınlar
- * Malignite öyküsü olanlar,
- * 20 hafta ve üzeri doğum yapmamış kadınlar

Çalışmada RSA öyküsü olan kadınlarda perinatal sonuçlar araştırıldı.

3.4. Verilerin Toplanması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra veriler toplandı. Hastalara ait hematolojik ve biyokimyasal parametreler retrospektif olarak kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri, yenidoğan özellikleri (kilo, boy, FBK, kord kan gazı pH değeri, 5. dk APGAR skoru), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, doğumda gebelik haftası kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. Hastalara ait betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verildi. Hastaların oransal özelliklerine göre grupların farklı olup olmadığının incelenmesinde 'ki-kare analizi' uygulandı. Hastaların doğumsal ölçüm parametreleri, APGAR skor ve kan ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklılığının incelenmesinde 'eşleştirilmiş t testi' kullanıldı. Hasta olma durumuna etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile 'Lojistik regresyon analizi' yapıldı. Risk düzeyleri (odds β) %95 güven aralığına (üst-alt) göre belirlendi.

Araştırmada kritik karar verme düzeyi 0,05 olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 25.0 Windows paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %56,3 (n=210)'ünün hasta grubu ve %43,7 (n=163)'sinin ise kontrol grubu olduğu tespit edilmiştir. Doğum yapan hastaların bebeklerinin %50,7'sinin kız ve %49,3'ünün erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %13,7'sinde gebelikte diyabet, %8,8'inde gebelikte hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %11,8'inde fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) olduğu görülmüştür. Hastaların %59,8'inin sezaryen ve %40,2'sinin normal doğum tecrübesinin olduğu görülmüştür. Bebeğe anomali görülme oranı %4,3 olurken, bebeğin yoğun bakım yatışı %9,7 oranında gerçekleşmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların genel özellikleri

Özellikler	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
Grup	Hasta	210	56,3%
	Kontrol	163	43,7%
Bebek Cinsiyeti	Kız	189	50,7%
	Erkek	184	49,3%
Gebelikte Diyabet	Yok	322	86,3%
	Var	51	13,7%
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	340	91,2%
	Var	33	8,8%
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	Yok	329	88,2%
	Var	44	11,8%
Sezaryen	Yok	150	40,2%
	Var	223	59,8%
Normal Doğum	Yok	223	59,8%
	Var	150	40,2%
Bebekte Konjenital Anomali	Yok	357	95,7%
	Var	16	4,3%
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış	Yok	337	90,3%
	Var	36	9,7%

Hastaların gebelik sayısının ortalama $3,50 \pm 1,76$ olduğu tespit edilmiştir. Düşük sayısının $1,51 \pm 1,55$ olduğu görülmüştür. Hastaların parite sayısının $1,98 \pm 1,18$ olduğu belirlenmiştir. Hastaların yaşayan bebek sayılarının $1,92 \pm 1,15$ düzeyinde olduğu görülmüştür. Hastaların hamilelik yaşlarının $30,31 \pm 5,54$ olduğu tespit edilmiştir. Hastaların doğumdaki gebelik haftalarının 38. hafta içinde olduğu görülmüştür. Doğan bebek ağırlıklarının $3,188 \pm 544,16$ düzeyinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Doğum ile ilgili ölçümler

Ölçüm	X	s.s.
Gebelik Sayısı (Gravide)	3,50	1,76
Düşük Sayısı (Abortus)	1,51	1,55
Doğum Sayısı (Parite)	1,98	1,18
Yaşayan Bebek Sayısı	1,92	1,15
Gebelikteki Yaşı	30,31	5,54
Doğumda Gebelik Haftası	38,06	2,07
Doğan Bebeği Kilosu	3188,42	544,16

Bebeklerin APGAR skorlarının $9,68 \pm 0,71$ düzeyinde olduğu görülmüştür. PH ölçümlerinin $7,33 \pm 0,04$ olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların hemoglobin düzeyi $11,78 \pm 1,56$; platelet seviyesinin $268587,13 \pm 75956,14$ olduğu görülmüştür. PT düzeylerinin $13,42 \pm 2,08$ ve APTT ölçümlerinin $25,31 \pm 3,00$ olduğu görülmüştür.

BUN düzeylerinin $8,65 \pm 2,63$, kreatinin düzeylerinin $0,59 \pm 0,12$, INR seviyesinin $0,98 \pm 0,11$, AST düzeylerinin $23,23 \pm 7,23$, ALT düzeylerinin $19,04 \pm 8,14$ olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Skor ve kan ölçümlerinin incelemesi

Ölçüm	X	s.s.
APGAR Skor	9,68	0,71
PH	7,33	0,04
Hemoglobin	11,78	1,56
Platelet	268587,13	75956,14
PT	13,42	2,08
APTT	25,31	3,00
BUN	8,65	2,63
KREATİNİN	0,59	0,12
INR	0,98	0,11
AST	23,23	7,27
ALT	19,04	8,14

Çalışmada gruplara göre APGAR skorlarının farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun APGAR skorlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,03$).

Çalışmada gruplara göre PH ölçümlerinin farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun PH ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. APGAR, PH ölçümlerinin incelemesi

Ölçüm	Grup		p
	Hasta (n=210) X±s.s.	Kontrol (n=163) X±s.s.	
Apgar Skor	9,61±0,79	9,77±0,57	0,03*
PH	7,22±0,05	7,34±0,03	0,01*

***bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Çalışmada gruplara göre hemoglobin ölçümlerinin farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun hemoglobin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,03$).

Çalışmada platelet ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun platelet düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada PT ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun PT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

APTT ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeylerde farklı olmadığı görülmüştür ($p=0,25$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hemogloblin, platelet, PT, APTT ölçümlerinin incelemesi

Ölçüm	Grup		p
	Hasta (n=210) $\bar{X} \pm s.s.$	Kontrol (n=163) $\bar{X} \pm s.s.$	
Hemogloblin	12 $\pm$ 1,46	11,5 $\pm$ 1,64	0,03*
Platelet	253409,52 $\pm$ 66058	288141,1 $\pm$ 83277,31	0,01*
PT	12,33 $\pm$ 1,81	14,82 $\pm$ 1,48	0,01*
APTT	25,16 $\pm$ 3,84	25,52 $\pm$ 1,25	0,25

***bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Çalışmada BUN ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun BUN düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada kreatinin ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada INR ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun INR düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada AST ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun AST düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada ALT ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubun ALT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,01$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. BUN, kreatinin, INR, AST, ALT ölçümlerinin incelemesi

Ölçüm	Grup		p
	Hasta (n=210) $\bar{X}\pm s.s.$	Kontrol (n=163) $\bar{X}\pm s.s.$	
BUN	9,27 $\pm$ 2,82	7,85 $\pm$ 2,12	0,01*
Kreatinin	0,54 $\pm$ 0,13	0,66 $\pm$ 0,05	0,01*
INR	1 $\pm$ 0,14	0,95 $\pm$ 0,05	0,01*
AST	21,38 $\pm$ 7,84	25,63 $\pm$ 5,65	0,01*
ALT	17,04 $\pm$ 9,23	21,62 $\pm$ 5,53	0,01*

***bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Çalışmada gebelik sayılarının hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun gebelik sayılarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada parite düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun paritesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,04$).

Çalışmada yaşayan bebek sayılarının hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun yaşayan bebek sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir ($p=0,04$).

Çalışmada abortus sayısının hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun abortus sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada gebelik yaşlarının hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun gebelik yaşlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun görülmesidir ($p=0,01$).

Çalışmada doğumda gebelik haftasının hasta ve kontrol grubunda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeni hasta grubunun doğumda

gebelik haftasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun görülmesidir (p=0,01).

Doğan bebeği kilo ölçümlerinin çalışma gruplarında farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür. Hasta ve kontrol grubu hastalarının doğan bebeklerinin benzer kilolarda olduğu görülmüştür (p=0,21) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Doğumsal ölçümlerin incelemesi

Ölçüm	Grup		p
	Hasta (n=210) X±s.s.	Kontrol (n=163) X±s.s.	
Gebelik Sayısı (Gravide)	4,43±1,44	2,31±1,37	0,01*
Düşük Sayısı (Abortus)	2,68±1,07	-	-
Doğum Sayısı (Parite)	1,73±0,94	2,31±1,37	0,04*
Yaşayan Bebek Sayısı	1,61±0,83	2,31±1,37	0,04*
Gebelikteki Yaşı	31,16±5,38	29,2±5,57	0,01*
Doğumda Gebelik Haftası	37,72±2,35	38,5±1,52	0,01*
Doğan Bebeği Kilosu	3167,1±608,48	3215,9±448,26	0,21

***bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Hastaların bebeklerinin cinsiyetlerinin kontrol ve hasta gruplarında farklı oranlarda olmadığı görülmüştür (p=0,33).

Hastaların gebelikte diyabet olma durumları kontrol ve hasta gruplarında farklı oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Farkın nedeninin hasta grupta gebelikte diyabet olma oranlarının (%22,4) daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01).

Hastaların gebelikte hipertansiyon olma durumları kontrol ve hasta gruplarında farklı oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Farkın nedeninin hasta grupta gebelikte hipertansiyon oranlarının (%15,7) daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01).

Hastaların gebelikte FBK durumları kontrol ve hasta gruplarında farklı oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Farkın nedeninin hasta grupta fetal büyüme kısıtlılığı oranlarının (%16,2) daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta gruplarına göre hastaların özelliklerinin incelenmesi

Özellik		Grup				p
		Hasta (n=210)		Kontrol (n=163)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Bebek Cinsiyeti	Kız	109	51,9%	80	49,1%	0,33
	Erkek	101	48,1%	83	50,9%	
Gebelikte Diyabet	Yok	163	77,6%	159	97,5%	0,01*
	Var	47	22,4%	4	2,5%	
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	177	84,3%	163	100,0%	0,01*
	Var	33	15,7%	0	0,0%	
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	Yok	176	83,8%	153	93,9%	0,01*
	Var	34	16,2%	10	6,1%	

***Ki-kare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Hastaların sezaryen oranlarının kontrol ve hasta gruplarında farklı düzeylerde gerçekleştiği görülmüştür. Farkın nedenin hasta grupta sezaryen olma oranlarının (%70,5) daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01).

Hastaların bebeklerinin konjenital anomali olma oranlarının kontrol ve hasta gruplarında farklı olmadığı görülmüştür (p=0,64).

Hastaların yenidoğan yoğun bakım yatış oranlarının kontrol ve hasta gruplarında farklı düzeylerde gerçekleştiği görülmüştür. Farkın nedenin hasta grupta yenidoğan yoğun bakım yatış oranlarının (%17,1) daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta gruplarına göre hastaların özelliklerinin incelenmesi

Özellik		Grup				p
		Hasta (n=210)		Kontrol (n=163)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Sezaryen	Yok	62	29,5%	88	54,0%	0,01*
	Var	148	70,5%	75	46,0%	
Bebekte Konjenital Anomali	Yok	202	96,2%	155	95,1%	0,64
	Var	8	3,8%	8	4,9%	
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış	Yok	174	82,9%	163	100,0%	0,01*
	Var	36	17,1%	0	0,0%	

***Ki-kare testi uygulanmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık*

Hastalık için risk düzeyinin belirlenmesi

Kontrol ve hasta grupları hasta olma riski düzeylerine etki eden risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde hastalık için etken olan değişkenleri çoklu düzeyde etkileri ve olası risk düzeyleri Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastalık için risk düzeyinin belirlenmesi

Risk Faktörü	B	S.E.	Wald	p	Odds (β)	95% Güven Aralığı Odds (β)	
						Alt	Üst
Gebelikte Diyabet	4,23	0,62	7,13	0,01*	3,88	1,06	5,94
Gebelikte Hipertansiyon	4,07	0,61	5,71	0,01*	5,61	1,10	10,22
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	3,58	0,51	3,88	0,01*	3,05	1,05	5,05
Normal Doğum	4,25	0,63	7,53	0,01*	3,55	1,20	7,25
Gebelik Yaşı (>30,<30)	3,07	0,61	3,71	0,01*	3,61	2,12	4,13
Gebelik Haftası (37 Hafta<, 37> Hafta)	2,58	0,51	3,88	0,02*	2,80	1,40	4,20
Model X ² : 32,22; Başarı oranı= %89							
Nagelkerke R ² = 0,54							

** Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. *Model yer alan değişkenler

Sonuçlara göre; gebelikte diyabet, gebelikte hipertansiyon, fetal büyüme kısıtlılığı (FBK), normal doğum, gebelik yaşı, gebelik haftası bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Modelin başarı düzeyinin %89 olduğu ve oranın yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Bu modelde Nagelkerke R² değeri 0.54’tür. Buna göre bağımsız değişkenler, incelenen bağımlı değişkendeki değişimin yaklaşık %54’nü açıklamaktadır.

(Açıklama: Nagelkerke R² değerleri, lojistik model tarafından açıklanan varyans miktarını gösterir ve 1.00 mükemmel model uyumunu ifade eder. Bu nedenle Nagelkerke R² değeri hesaplanır. Nagelkerke R² katsayısının artış göstermesi modeldeki risk faktörlerinin hasta olma durumunu açıklama yeteneğinin yüksek olduğunu gösterir)

Anlamli çıkan değişkenler yorumlanacak olursa gebelikte diyabet olan hastaların hastalık riski taşıma olasılığının 3,88 (%95 CIA 1,06-5,94) kat yüksek olduğu görölmüştür.

Gebelikte hipertansiyonu olan hastaların hastalık riski taşıma olasılığının 5,61 (%95 CIA 1,10-10,22) kat yüksek olduğu görölmüştür.

Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) olan hastaların hastalık riski taşıma olasılığının 3,05 (%95 CIA 1,05-5,05) kat yüksek olduğu görölmüştür.

Normal doğum yapan hastaların hastalık riski taşıma olasılığının 3,55 (%95 CIA 1,20-7,25) kat yüksek olduğu görölmüştür.

Gebelik yaşlarının risk oluşturduğu, gebelik yaşı 30 ve üzeri bireylerin hastalık riski taşıma olasılığının 3,61 (%95 CIA 2,12-4,13) kat yüksek olduğu görölmüştür.

Gebelik haftalarının risk oluşturduğu, gebelik haftası 37 hafta ve altı bireylerin hastalık riski taşıma olasılığının 2,80 (%95 CIA 1,40-4,20) kat yüksek olduğu görölmüştür.

RSA öyküsü olanlarda en fazla karşılaşılandan en az karşılaşılanaya göre sıralanırsa; gebelikte hipertansiyon, gebelikte diyabet, gebelik yaşının 30'dan büyük olması, normal doğum yapma, FBK, gebelik haftasının 37 hafta ve altında olması şeklinde olacaktır (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Hasta grubunda düşük sayısı diğ er gebe özelliklerinin incelenmesi

Ölçüm		Düşük Sayısı (Abortus)	p
		$\bar{X} \pm s.s.$	
Gebelikte Diyabet	Yok	1,37 $\pm$ 1,55	0,01*
	Var	2,41 $\pm$ 1,27	
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	1,39 $\pm$ 1,52	0,01*
	Var	2,76 $\pm$ 1,35	
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	Yok	1,42 $\pm$ 1,54	0,01*
	Var	2,16 $\pm$ 1,49	
Sezaryen	Yok	1,28 $\pm$ 1,49	0,01*
	Var	2,54 $\pm$ 1,43	
Bebekte Konjenital Anomali	Yok	1,52 $\pm$ 1,57	0,02*
	Var	1,19 $\pm$ 1,28	
Yenidoğan Yoğ un Bakım Yatış	Yok	1,38 $\pm$ 1,53	0,01*
	Var	2,75 $\pm$ 1,18	

*Anlamli farklılık

Hastaların düşük sayısının gebelikte diyabet durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte diyabet olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Hastaların düşük sayısının gebelikte hipertansiyon durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte hipertansiyonu olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Hastaların düşük sayısının fetal büyüme kısıtlılığı durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte fetal büyüme kısıtlılığı olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Hastaların düşük sayısının sezaryen durumu ile ilişkili olduğu, sezaryen doğum olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Hastaların düşük sayısının bebekte konjenital anomali durumu ile ilişkili olduğu, bebekte konjenital anomali olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,02$).

Hastaların düşük sayısının yenidoğan yoğun bakım yatış durumu ile ilişkili olduğu, bebekte yenidoğan yoğun bakım yatışı olan hastaların önceki düşük sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Hasta grubunda gebelik sayısı ile diğer perinatal özelliklerin incelenmesi

Ölçüm		Gebelik Sayısı (Gravide)	p
		$\bar{X} \pm s.s.$	
Gebelikte Diyabet	Yok	3,38 $\pm$ 1,75	0,01*
	Var	4,31 $\pm$ 1,58	
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	3,41 $\pm$ 1,73	0,01*
	Var	4,48 $\pm$ 1,75	
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	Yok	3,43 $\pm$ 1,68	0,04*
	Var	4,07 $\pm$ 2,16	
Sezaryen	Yok	3,31 $\pm$ 1,73	0,03*
	Var	4,4 $\pm$ 1,61	
Bebekte Konjenital Anomali	Yok	3,52 $\pm$ 1,77	0,04*
	Var	3,06 $\pm$ 1,53	
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış	Yok	3,40 $\pm$ 1,76	0,01*
	Var	4,47 $\pm$ 1,46	

*Anlamlı farklılık

Hastaların gebelik sayısının gebelikte diyabet durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte diyabet olan hastaların önceki gebelik sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Hastaların gebelik sayısının gebelikte hipertansiyon durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte hipertansiyonu olan hastaların önceki gebelik sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01).

Hastaların gebelik sayısının FBK durumu ile ilişkili olduğu, gebelikte FBK olan hastaların önceki gebelik sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Hastaların gebelik sayısının sezaryen doğum durumu ile ilişkili olduğu, sezaryen doğum olan hastaların önceki gebelik sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03).

Hastaların gebelik sayısının bebekte konjenital anomali durumu ile ilişkili olduğu, bebekte konjenital anomali olan hastaların önceki gebelik sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Hastaların gebelik sayısının yenidoğan yoğun bakım yatış durumu ile ilişkili olduğu, bebekte yenidoğan yoğun bakım yatışı olan hastaların önceki gebelik

sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Hasta grubunda doğum sayısı ile diğer perinatal özelliklerin incelenmesi

Ölçüm		Doğum Sayısı (Parite)	p
		$\bar{X} \pm s.s.$	
Gebelikte Diyabet	Yok	2,01 $\pm$ 1,21	0,03*
	Var	1,84 $\pm$ 0,95	
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	2,01 $\pm$ 1,17	0,03*
	Var	1,71 $\pm$ 1,29	
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)	Yok	2,00 $\pm$ 1,15	0,04*
	Var	1,86 $\pm$ 1,37	
	Var	1,99 $\pm$ 1,23	
Sezaryen	Yok	2,01 $\pm$ 1,21	0,04*
	Var	1,85 $\pm$ 1,03	
Bebekte Konjenital Anomali	Yok	1,99 $\pm$ 1,18	0,04*
	Var	1,88 $\pm$ 1,15	
Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış	Yok	2,01 $\pm$ 1,21	0,04*
	Var	1,72 $\pm$ 0,85	

*Anlamlı farklılık

Hastaların doğum sayısının diyabet durumu ile ilişkili olduğu, diyabet olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03).

Hastaların doğum sayısının hipertansiyon durumu ile ilişkili olduğu, hipertansiyonu olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03).

Hastaların doğum sayısının FBK durumu ile ilişkili olduğu, FBK olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Hastaların doğum sayısının sezaryen doğum durumu ile ilişkili olduğu, sezaryen doğum olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

Hastaların doğum sayısının bebekte konjenital anomali durumu ile ilişkili olduğu, bebekte konjenital anomali olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04) (Tablo 4.13).

Hastaların doğum sayısının yenidoğan yoğun bakım yatış durumu ile ilişkili olduğu, bebekte yenidoğan yoğun bakım yatışı olan hastaların önceki doğum sayılarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$).



5. TARTIŞMA

RSA, 20. gebelik haftasından önce 2 defadan fazla meydana gelen fetal kayıpları ifade eder (1, 2, 131). Görülme sıklığı %2 ile %4 arasında değişmektedir ve bunun yaklaşık %80'i ilk trimesterde ortaya çıkmaktadır (132). İlk trimesterde görülen RSA patogenezi, ikinci trimesterde görülen RSA'dan daha karmaşıktır ve olguların yaklaşık %50'sinde etiyolojik faktör tanımlanamamıştır. Önceki çalışmalar, RSA öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde daha yüksek oranlarda istenmeyen maternal ve fetal sonuçlara maruz kaldığını ortaya koymuştur (133-135). Sonuçların ve nedenlerin irdelenmesi koruyucu tedbirlerin alınması ve olumsuz sonuçların engellenmesi için yol gösterici olacaktır.

Yapılan çalışmalarda RSA öyküsü olan hastalarda yaş ortalaması, gravida ve parite değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (136-138). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların gebelikteki yaş ortalaması, gravida ve parite değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Yaş arttıkça kromozomal anomali riskinin ve komorbiditelerin artması nedeniyle yaştan RSA için önemli bir faktör olduğu, yaş arttıkça düşük riskinin de arttığı söylenebilir. Rekürren abortus öyküsü olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada çalışma grubunda gravida sayısı 4, kontrol grubunda ise 2 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada parite sayısı kontrol grubunda 2, çalışma grubunda 1 olarak bulunmuş, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (139). Çalışmamızda da benzer şekilde gravida hasta grubunda 4.43, kontrol grubunda 2.31, parite sayısı hasta grubunda 1.73, kontrol grubunda 2.31 bulunmuş olup, literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda yenidoğanın kilosu ve cinsiyeti açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Upadhyay ve ark. yaptıkları çalışmada yenidoğan cinsiyeti açısından herhangi bir fark ortaya koyamaz iken, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı açısından değerlendirdiklerinde iki grup arasında farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir. RSA öyküsü olan grupta, olmayan gruba kıyasla preterm ve postterm doğum ile düşük doğum ağırlıklı ve iri bebek görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (138).

Fetusun gelişimi, özellikle de akciğer maturasyonu gebelik haftasıyla birlikte gebenin sistemik hastalıklarıyla da ilişkilidir. Akciğerde surfaktan yapımı hiperglisemi ve hiperinsülinemi varlığında baskılanır (140). Klovich ve ark. özellikle gestasyonel diyabetli olgularda diğer diyabetik olgulara göre akciğer maturasyonunun daha çok geciktiğini bildirmişlerdir (141). Sağlıklı gebelerde 39. hafta ve altında olan doğumlarda yenidoğan dönemi solunum problemlerinin daha sık görüldüğünü, diyabetik gebelerde glisemi kontrolü sağlanan olgularda bile 39. gebelik haftasına kadar akciğer matüritesinin yeterli olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (142,143). Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla RSA öyküsü olan hastalarda gestasyonel diyabet insidansı literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuş ve bu hastalarda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının daha sık olduğu görülmüştür. Bu durum bize RSA öyküsü olan hastalarda hiperglisemiye bağlı yenidoğan solunum sıkıntısının daha çok yaşandığını düşündürmektedir.

Gebelikte hipertansiyon, kontrol grubunda tespit edilmemişken hasta grubunda %15,7 sıklıkta görülmüştür. Gebelikte bu gibi sistemik hastalıkların neden olabilecekleri komplikasyonlar, kritik klinik öneme sahip olduğundan araştırılmaları önem arz etmektedir. İstenmeyen gebelik sonuçlarının özellikleri plasental-perinatal-maternal perspektiften incelenmelidir. Hughes ve ark. yaptıkları çalışmada RSA öyküsü olanlarda gestasyonel diyabet ve kronik hipertansiyon oranlarında artış olduğunu göstermiştir (144). Field ve Murphy RSA olan hasta grubunda erken doğum eyleminde, perinatal mortalite riskinde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranlarında artış olduğunu ortaya koymuştur (134).

RSA öyküsü olan grupta diyabet ve hipertansiyon sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olması, bu hastalıkların oluşturdukları vasküler patoloji dolayısıyla plasental yetmezliğe neden olmalarından kaynaklanabilir. Bu hastalıklar aynı zamanda fetusun intrauterin gelişimini de etkilemektedirler. Her iki grup arasında fetal anomali açısından fark olmamakla birlikte RSA grubunda fetal büyüme geriliği ve doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacı olan yenidoğan sayısının daha çok olduğu görülmüştür. Ayrıca hasta grubunda yenidoğan APGAR skorları daha düşük bulunmuştur. Yukarıdakilerin aksine, Dempsey ve ark. küçük bir hasta grubunda (n=42) yaptıkları prospektif çalışmalarında RSA öyküsü olan gebeleri sağlıklı gebelik geçirenlerle karşılaştırmışlar ve gebelik sonuçlarının iki grup arasında

benzer olduğunu tespit etmişlerdir (145). Burada Dempsey ve arkadaşlarının sadece açıklanamayan gebelik kayıpları olan kadınları incelemeleri önemlidir. Bu çalışma göstermektedir ki, gebelik süresince fetusun gelişimini etkileyebilecek patolojilerin yokluğunda RSA öyküsü olan hastalarda da perinatal sonuçlar arasında abortus öyküsü olmayan hastalara göre fark bulunmamaktadır. Sonuç olarak hiperinsülinemi, hipergliseminin neden olduğu sürfaktan üretim yetersizliği ve hipertansiyona bağlı plasental dolaşım bozukluğunun RSA öyküsü olan hasta grubunda fetal büyüme patolojilerinin önemli nedenlerinden birisi olduğu söylenebilir. Çalışmamızda da RSA öyküsü; perinatal sonuçlar açısından lojistik regresyon analizi ile değerlendirme yapıldığında en önemli sonuçların gebelikte hipertansiyon ve diyabet varlığı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RSA öyküsü olan hasta grubunda sezaryenle doğum oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (134, 136, 146, 147). Bu hasta grubunda çok sayıda fetal kayıp sonucu stresli bir gebelik dönemi yaşanmakta ve 'kıymetli bebek sendromu' gelişebilmektedir. Kıymetli bebek sendromu yaşayan aileler genellikle sezaryenle doğumu tercih etmektedirler. Çalışmamızda sezaryen endikasyonları kaydedilmemiş olmakla birlikte bunun bir sezaryen endikasyonu olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca fetal büyüme kısıtlılığı mevcut olan fetusun normal vajinal doğumda fetal strese girme riski nedeniyle de hekimlerce sezaryen tercih edilebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada; düşük yapan kadınlar, daha önce başarılı bir gebelik dönemi geçiren kadınlarla karşılaştırıldığında, bazı obstetrik komplikasyon risklerinin arttığı gösterilmiştir. Bunlar arasında preeklampsi, düşük tehdidi, spesifik olmayan antepartum kanama ve indüklenmiş doğum ile operatif vajinal doğum yer almaktadır. Ayrıca erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına daha yatkın bulunmuşlardır (138). Çalışmamızda bu obstetrik komplikasyonlar kayıtlı edilmemiş olmakla birlikte, FBK kaydedilmiş olup RSA öyküsü olan kadınlarda bu oranların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

AFAS'ın RSA etyolojisinde önemli bir neden olduğu kanıtlanmıştır(148, 149). Bu patolojinin kaydedilmemesi çalışmamızın bir eksikliği olarak görülebilir. Ancak sağlıklı gebelerde bu testler çalışılmadığından, çalışmamız kapsamında rutin

Çalışılan koagölasyon testleri kaydedilmiş ve gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. aPTT değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmamıştır. PT değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakla birlikte, söz konusu değerler normal sınırlar içerisinde olduğundan klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Hastaların tam kan analizlerinde hemoglobin ve trombosit değerleri kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. RSA öyküsü olan hastalarda tedaviye uyumun daha yüksek olabileceği, gebelik anemisi nedeniyle demir replasmanının daha iyi yapılmış olabileceği düşünölmüştür. Yapılan laboratuvar analizlerinden BUN, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedilmiş ve her iki grup ortalama değerleri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptansa da laboratuvar değerleri normal sınırlarda bulunduğundan klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda; rekürren spontan abortus öyküsü olan gebelerde kontrol grubuna kıyasla diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar ile fetal büyüme kısıtlılığının daha sık görüldüğü, doğumdaki gebelik haftasının daha küçük olduğu, yenidoğan APGAR skorunun daha düşük düzeylerde olduğu ; yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının daha sık görüldüğü; sezaryen oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Her yıl dünya çapında milyonlarca abortus gerçekleşmektedir. Çeşitli araştırmalar, geçmişte meydana gelen abortusların gelecekteki gebelik üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Mevcut sonuçlar, ilk abortusu takiben herhangi bir gebeliğin, bir dereceye kadar artmış obstetrik ve perinatal risk ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu istenmeyen sonuçlar halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir.

Diyabet, hipertansiyon gibi önlenabilir ve kontrol edilebilir problemlerin RSA öyküsü olan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle RSA'lı hastalarda bu tip hastalıkların erken tespiti, yakın takip ve tedavisiyle istenmeyen sonuçların kısmen de olsa azaltılabileceği kanaatindeyiz.

RSA'lar, hem çocuk sahibi olmak isteyen çiftler için, hem de bu gebeliklerin takibini yapan hekimler için yıpratıcı bir süreçtir. Çiftlere obstetrik kliniğin seyri konusunda hem jinekoloji-obstetri hem de genetik hizmetlerini kapsayan bütüncül bir yaklaşımla danışmanlık hizmeti sunulmalı ve çiftler profesyonel bir psikolojik destek almaları konusunda teşvik edilmelidir.

Çalışmamızda hasta sayısı fazla olmakla birlikte retrospektif ve tek merkezli oluşu kısıtlılık sebebi olabilir. Çok merkezli ve daha fazla hasta sayısına ulaşabilen retrospektif çalışmalar ya da daha geniş popülasyonu kapsayan prospektif çalışmalar konu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

7. ÖZET

Rekürren Spontan Abortus Öyküsü Olan Kadınlarda Perinatal Sonuçlar

Amaç: Bu çalışmada; rekürren spontan abortus (RSA) öyküsü olan ve olmayan gebelerin sosyodemografik ve bazı klinik özellikleri incelenerek, sonraki gebeliklerindeki perinatal sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Haziran 2016-Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası 20 hafta ve üzeri doğum yapmış gebelere ait veriler, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından erişilerek incelenmiştir. Hastalar RSA öyküsü olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak demografik özelliklerle birlikte hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Bunun yanısıra yenidoğana ait özellikler (kilo, boy, FBK, kord kan gazı pH değeri, 5. dk APGAR skoru), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı ve doğumda gebelik haftası gibi bilgiler de kaydedilerek değerlendirilmiştir. RSA riski düzeylerine etki eden risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında incelenen gebelerin yaş ortalaması $30,31 \pm 5,54$ yıl iken, doğumdaki gebelik haftası ise $38,06 \pm 2,07$ idi. Hasta grubunun ($n=210$) gebelikteki yaşı ve gebelik sayısı kontrol grubuna ($n=163$) göre anlamlı şekilde yüksek iken, doğumdaki gebelik haftası, doğum sayısı ve yaşayan bebek sayısı ortalamalarının anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Hasta grubunda APGAR ve pH skorları ile platelet ve PT değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunda gebelikte diyabet (%22,4), hipertansiyon (%15,7) ve fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) (%16,2) oranlarının, kontrol grubuna göre (sırasıyla %2,5, %0,0 ve %6,1) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Uygulanan lojistik regresyon modeline göre; gebelikte diyabet, gebelikte hipertansiyon, FBK, normal doğum, gebelik yaşı, gebelik haftası bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Mevcut sonuçlar, ilk abortusu takiben meydana gelen herhangi bir gebeliğin, bir dereceye kadar artmış obstetrik ve perinatal risk ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi önlenebilir ve kontrol edilebilir problemlerin RSA yks olan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle RSA yks olan gebelerde bu tip kronik hastalıkların daha sık görüldüğü göz önünde bulundurularak; perinatal dönemde tespiti, yakın takip ve tedavisi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rekürren Spontan Abortus, Gebelikte Diyabet, Gebelikte Hipertansiyon, Fetal Büyüme Kısıtlılığı

8. ABSTRACT

Perinatal Outcomes in Women with Recurrent Spontaneous Abortus History

Aim: In this study; it was aimed to investigate the sociodemographic and some clinical characteristics of pregnant women with and without a history of recurrent spontaneous abortion (RSA), and to reveal the perinatal outcomes in their subsequent pregnancies.

Material and Methods: In this retrospective study; The data of pregnant women between the ages of 18-45 who gave birth for 20 weeks or more, and applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Akdeniz University Medical Faculty Hospital between June 2016 and June 2020, were accessed from the hospital automation system and patient files. Patients were divided into two groups, with or without a history of RSA, and compared in terms of demographic characteristics, some hematological and biochemical parameters. In addition, the characteristics of the newborn (weight, height, FBK, cord blood gas pH value, 5th minute Apgar score), the need for a neonatal intensive care unit (NICU) and the gestational week at birth were also recorded and evaluated. It was applied to the logistic regression model to investigate the risk factors affecting the RSA risk levels.

Results: The mean age of the pregnant women examined within the scope of the study was 30.31 ± 5.54 years, and the gestational week at delivery was 38.06 ± 2.07 . While the gestational age and number of pregnancies in the patient group (n=210) were significantly higher than the control group (n=163), it was found that the mean of the gestational week at delivery, the number of births and the number of living babies were significantly lower ($p < 0.05$). The APGAR and pH scores, platelet and PT values were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). The rates of diabetes (22,4%), hypertension (15,7%) and fetal growth restriction (FGR) (16,2%) during pregnancy in the patient group compared to the control group (2,5%, 0,0% and 6,1%, respectively) were found to be statistically significantly higher ($p < 0.05$). According to the logistic regression model applied; diabetes during pregnancy,

hypertension during pregnancy, FGR, normal delivery, gestational age, gestational week were found as independent risk factors.

Conclusion: The present results show that any pregnancy occurring after the first abortion is associated with a somewhat increased obstetric and perinatal risk. Preventable and controllable problems such as diabetes and hypertension were found to be more common in patients with a history of recurrent spontaneous abortion. For this reason, the detection, close follow-up and treatment of such chronic diseases should be provided.

Key Words: Recurrent Spontaneous Abortion, Diabetes During Pregnancy, Hypertension During Pregnancy, Fetal Growth Restriction

9. KAYNAKLAR

1. ACOG (Am Coll Obstet Gynecol). 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(2): 179-90. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00197-2
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1), 63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023
3. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740-7. doi: 10.1056/NEJMcp1005330
4. Moghbeli M. Genetics of recurrent pregnancy loss among Iranian population. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(9): 891. Doi: 10.1002/mgg3.891
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368(9535): 601-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0
6. Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss – epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2012; 40(4): 389–96. doi: 10.1515/jpm-2011-0315
7. Christiansen OB, Andersen AMN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 821-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.018
8. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 387-9. doi: 10.1093/humrep/12.2.387
9. Beksac S, Demir N, Koc A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. Beksac S (edit). *Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji* (1. Baskı), MN Medikal & Nobel Tıp Kitapevi Ankara, 2001; 1076-85.

10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics 21st Ed. McGraw-Hill, New York 2001.
11. Stirrat GM. Recurrent spontaneous abortion. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntrue JA, (eds). Immunological Obstetrics. Norton Medical Books New York 1992; 357–76.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline 2011; 17: 1-18. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf
13. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2017. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx> Erişim tarihi: 05.09.2018.
14. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990; 336(8716): 673-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)92159-f
15. ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. Hum Reprod Update 2008; 14(4): 293-307. doi: 10.1093/humupd/dmn009
16. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320(7251): 1708–12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
17. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 1982; 38(4): 447–53. PMID: 7117572
18. Hassold T, Chiu D. Maternal age specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet 1985; 70(1): 11–7. doi: 10.1007/BF00389450
19. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Human Genetics: Proceedings of the 14th Int Cong, Vogel F, Sperling K, (eds). Springer-Verlag, Berlin 1987; 233–44.

20. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, Mumford SL, Perkins NJ, Ye A, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3) :375. e1-. e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.020
21. Roberts C, Algert C, Ford J, Nippita T, Morris J. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod* 2016; 31(12): 2834-40. doi: 10.1093/humrep/dew251
22. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(3): 625-34. doi: 10.1097/00003081-199409000-00016
23. Heuser C, Dalton J, Macpherson C, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 343. e1-. e5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.010
24. Tulandi T, Al-Fozan H. Recurrent pregnancy loss: Definition and etiology. <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology>
25. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 412-24. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.001
26. Aksin Ş. Tekrarlayan gebelik kayıpları. *Van Tıp Derg* 2017; 24(4): 410-4. DOI: 10.5505/vtd.2017.83803
27. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 446-51. doi: 10.1093/humrep/17.2.446
28. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, Davis R, Norton ME. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1098-102. doi: 10.1097/01.AOG.0000215560.86673.22
29. Braekeleer MD, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5(5): 519-28. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137135

30. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, Ness RB, Harger J, Nagel T, et al. A novel X chromosome–linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3): 563-8. doi: 10.1067/mob.2001.117670
31. Drugan A, Greb A, Johnson MP, Krivchenia EL, Uhlmann WR, Moghissi KS, et al. Determinants of parental decisions to abort for chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1990; 10(8): 483-90. doi: 10.1002/pd.1970100802
32. Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, Ober C. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51(5): 811-4. PMID: 2707455
33. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004; 19(10): 2377-84. doi: 10.1093/humrep/deh423
34. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1988; 6(2): 217-33.
35. 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(1): 162-6. doi: 10.1093/humrep/deg030
36. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9(7): 1328-32. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138703
37. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 1-14. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00480-x
38. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertil Steril* 1989; 51(5): 747-55. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60660-x

39. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(4): 285-98. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01804.x
40. Pabuccu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergun A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril* 1997; 68(6): 1141-3. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00375-0
41. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 530-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097
42. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7(2): 161–74. doi: 10.1093/humupd/7.2.161
43. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000; 6(6): 614-20. doi: 10.1093/humupd/6.6.614
44. Althusius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4): 823–9. doi: 10.1067/mob.2000.108874
45. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil Steril* 2004; 81(3): 662-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.020
46. Glueck C, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 46-52. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01666-6
47. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153(4): 439-42. doi: 10.1016/0002-9378(85)90083-3

48. Arrendo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1): 33-9. doi: 10.1055/s-2006-931799
49. Salem H, Ghaneiman S, Shaaban M, Chard T. Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91(4): 382-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb05928.x
50. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11): 2858-64. doi: 10.1093/humrep/17.11.2858
51. Cocksedge K, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 151-60. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60304-5
52. Jakubowicz D, Iuorno M, Jakubowicz S, Roberts K, Nestler J. Effects of metformin on early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 524-9. doi: 10.1210/jcem.87.2.8207
53. Scott JR. Recurrent miscarriage: overview and recommendations. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(3): 768-73. doi: 10.1097/00003081-199409000-00027
54. Anderson D, Stenzel C. Internet patient care applications in ambulatory care. *J Ambul Care Manage* 2001; 24(4): 1-38. doi: 10.1097/00004479-200110000-00002
55. Craig TLB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78(3): 487-90. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03247-8
56. Lasaking L, Williamson C. Obstetric complications due to autoantibodies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(1): 149-75. doi: 10.1016/j.beem.2004.11.014
57. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 246-52. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00164-2

58. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimaada S, Kobashi G, Minakami H. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(4): 351-4. doi: 10.1034/j.1600-0897.2003.00095.x
59. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 713–8. doi: 10.1093/humrep/15.3.713
60. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, Vince G. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2386-91. doi: 10.1093/humrep/14.9.2386
61. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(2): 107-15. doi: 10.1111/j.8755-8920.2000.430207.x
62. Kutteh WH, Schoolcraft WB, Scott RT Jr. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2886–90. doi: 10.1093/humrep/14.11.2886
63. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritche JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 148–53. doi: 10.1056/NEJM199707173370302
64. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells* 2016; 34(2): 346-56. doi: 10.1002/stem.2222

65. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(3): 225-31. doi: 10.1097/00001703-200306000-00003
66. Dhont M. Recurrent miscarriage. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3(5): 361-6. PMID: 12959693
67. Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a postconference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001; 10(7): 457-60. doi: 10.1191/096120301678415999
68. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1309-11. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F
69. Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in reproduction. *J Reprod Immunol* 1997; 35(2): 151-71. doi: 10.1016/s0165-0378(97)00059-4
70. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Antiphospholipid syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 68. Obstet Gynecol* 2005; 106(5 pt 1): 1113-21. doi: 10.1097/00006250-200511000-00056
71. Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, De Carolis S, Mancuso S, Caruso A. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotropin secretion abolished by antiphospholipid antibody containing sera. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 2061-5. doi: 10.1093/humrep/12.9.2061
72. Franklin RD, Kutteh WH. Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 455-62. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02520-6
73. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 135-44. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01646-5

74. Rai R, Wakeford T. Recurrent miscarriage *Curr Obstet Gynaecol* 2001; 11: 218-24.
75. Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil and Steril* 2005; 83(4): 959-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.017
76. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1146-55. doi: 10.1097/01.AOG.0000260873.94196.d6
77. Laude I, Rongieres-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001; 85(1): 18-21. PMID: 11204573
78. Tiscia G, Colaizzo D, Chinni E, Pisanelli D, Sciannamè N, Favuzzi G, et al. Haplotype M₂ in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications. *Thromb Haemost* 2009; 101(02): 309-13. doi: 10.1160/TH09-02-0123
79. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bohring A, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet* 2007; 16(5): 573-8. doi: 10.1093/hmg/ddm017
80. Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, et al. Polymorphisms in the annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2011; 17(7): 447-52. doi: 10.1093/molehr/gar008
81. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012; 98(2): 383-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.026

82. Karata S, Aydin Y, Ocer F, Buyru A, Balci H. Hereditary thrombophilia, anti-beta2 glycoprotein 1 IgM, and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67(3): 251-5. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01092.x
83. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 442-5. doi: 10.1093/humrep/17.2.442
84. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009; 23(4): 143-7. doi: 10.1016/j.blre.2008.11.001
85. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review (The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study.) *Br J Haematol* 2006; 132(2): 171-96. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
86. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16(5): 961-5. doi: 10.1093/humrep/16.5.961
87. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A (20210) mutations. *Haematologica* 2002; 87(2): 177-81. <https://doi.org/10.3324/%25x>
88. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71(6): 1048-53. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00133-8
89. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, Karas G, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000; 15(2): 458-62. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.2.458>

90. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals: effects of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch Biochem Biophys* 1967; 122(3): 583-90. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(67\)90162-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(67)90162-2)
91. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Ron-El R, Kornberg Y, Sela B. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45(2): 65-71. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450201.x>
92. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3): 660-4. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70269-3
93. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briet E, Berntorp E, Conard Ja, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348(9032): 913-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04125-6
94. Tait R, Walker ID, Perry D, Islam S, Daly M, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Brit J Haematol* 1994; 87(1): 106-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04878.x>
95. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1136-40. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00176-6
96. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. Recurrent Early Pregnancy Losses. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
97. Chatenoud L, Parazzini F, Di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8(8): 520-6. doi: 10.1016/s1047-2797(98)00017-9
98. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Brink Henriksen T, Jørgen Secher N. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(1): 87-92. doi: 10.1093/alcalc/37.1.87

99. Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57(6): 518-25. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.518
100. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(1): 85-101. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.11.005
101. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Ster* 2000; 73(2): 406-11. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00532-4
102. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2009; 114(5): 1161-3. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c33cad
103. Goldberg J, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1997; 12(10): 2151-3. doi: 10.1093/humrep/12.10.2151
104. Smit JG, Overdijkink S, Mol BW, Kasius JC, Torrance HL, Eijkemans MJ, et al. The impact of diagnostic criteria on the reproducibility of the hysteroscopic diagnosis of the septate uterus: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2015; 30(6): 1323-30. doi: 10.1093/humrep/dev082
105. Sersam LW. The Value of Transvaginal Sonography Performed before Diagnostic Hysteroscopy for the Evaluation of Uterine Cavity in Infertile Women. *Iraqi Academic Scientific Journal* 2007; 6(4): 276-85.
106. Orazi C, Lucchetti MC, Schingo PM, Marchetti P, Ferro F. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. *Pediatr Radiol* 2007; 37(7): 657-65. doi: 10.1007/s00247-007-0497-y
107. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, Sarisoy HT, Corakci A, Ozeren S. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase

- of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound* 2010; 38(3): 123-7. doi: 10.1002/jcu.20662
108. Bermejo C, Ten PM, Cantarero R, Diaz D, Pedregosa JP, Barrón E, et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet and Gynecol* 2010; 35(5): 593-601. doi: 10.1002/uog.7551
 109. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 133-8. doi: 10.1067/mai.2001.117821
 110. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Ster* 2006; 85(2): 446-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1305
 111. Gaboon NEA, Mohamed AR, Elsayed SM, Zaki OK, Elsayed MA. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. *Turk J Med Sci* 2015; 45(1): 208-13. doi: 10.3906/sag-1310-5
 112. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81(5): 1296-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.059
 113. Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, 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(7): 539-47. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200669
 114. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342: 2616. doi: 10.1136/bmj.d2616
 115. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95(9): 44-8. doi: 10.1210/jc.2010-0340

116. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74(2): 335-7. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00625-7
117. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. β 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104(12): 3598-602. doi: 10.1182/blood-2004-03-1107
118. Arnout JM, Vermeylen J. Lupus anticoagulants: Mechanistic and diagnostic considerations. *Hughes Syndrome*: Springer 2006; 291-306.
119. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau J. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96(1): 37-50. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00404-8
120. Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 39(3): 148-52. doi: 10.1007/s12016-009-8179-1
121. Laird S, Tuckerman E, Cork B, Linjawi S, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2): 163-74. doi: 10.1093/humupd/dmg013
122. Clark DA. Is there any evidence for immunologically mediated or immunologically modifiable early pregnancy failure? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(2): 63-72. Doi: 10.1023/A:1021788024214
123. McKnight K, McKenzie LJ. Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction. *Eur PMC* 2016; 37-50. PMID: 25905247
124. Yenice MG, Tuğcu V. Tekrarlayan gebelik kayıplarında erkek kaynaklı nedenler ve tedavi yöntemleri. *Androloji Bülteni* 2016; 18(65): 111-4.
125. Nicol CJ, Zielenski J, Tsui LC, Wells PG. An embryoprotective role for glucose-6-phosphate dehydrogenase in developmental oxidative stress and chemical teratogenesis. *FASEB J* 2000; 14(1): 111-27. doi: 10.1096/fasebj.14.1.111

126. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511
127. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and recurrent spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 199–200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.043
128. Platteau P, Staesson C, Michaels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 393–7; quiz 525-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.071
129. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015; 8: 77. doi: 10.1186/s13048-015-0205-8
130. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016; 31(8): 1668-74. doi: 10.1093/humrep/dew135
131. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2013; 99(1): 63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023
132. Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: Revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(6): 446–50. doi: 10.1097/MED.0b013e3283327fc5
133. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1): 61–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.015
134. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2015; 30(5): 1239–45. doi: 10.1093/humrep/dev044

135. Fawzy M, Saravelos S, Li TC, Metwally M. Do women with recurrent miscarriage constitute a high-risk obstetric population? *Human Fertility* 2016; 19(1): 9–15. <https://doi.org/10.3109/14647273.2016.1142214>
136. Yang J, Wang Y, Wang X, Zhao Y, Wang J, Zhao Y. Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4359424. doi: 10.1155/2017/4359424.
137. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1): 61–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.015
138. Upadhyay C, Upadhyay N. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage at tertiary care hospital, Karnataka: a retrospective cross-sectional study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7(2): 648-51. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20180188>
139. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2010; 20(3): 93-7.
140. Warburton D. Chronic hyperglycemia reduces surface active material flux in tracheal fluid a fetal lambs. *J Clin Invest* 1983; 71(3): 550-5. doi: 10.1172/jci110799
141. Kulovich MV, Gluck L. The lung profile. II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(1): 64-70. PMID: 582495
142. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita1 ATN. Neonatal Outcomes After Demonstrated Fetal Lung Maturity Prior to 39 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6): 1288–95. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fb7ece
143. Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chink L. What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 270.

144. Hughes N, Hamilton EF, Tulandi T. Obstetric outcome in women after multiple spontaneous abortions. *J Reprod Med* 1991; 36(03): 165–6. PMID: 2030489
145. Dempsey MA, Flood K, Burke N, Fletcher P, Kirkham C, Geary MP, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(05): 522–5. doi: 10.3109/14767058.2014.923394
146. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Human Reproduction* 2001; 16(1): 102–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.1.102>
147. Kashanian M, Akbarian AR, Baradaran H, Shabandoust SH. Pregnancy Outcome following a Previous Spontaneous Abortion (Miscarriage). *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61(3): 167–70. doi: 10.1159/000091074
148. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361): 901–8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7
149. Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N. Gebelik ve Hiperkoagülabilite. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel*, 1. Baskı, İstanbul 2002; 20: 277–91.