



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEKRARLAYAN DÜŞÜKLERDE
SİTOGENETİK ANOMALİLER**

SÜMEYYE DAŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. F. SIRRI ÇAM

MANİSA - 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEKRARLAYAN DÜŞÜKLERDE
SİTOGENETİK ANOMALİLER**

HAZIRLAYAN: SÜMEYYE DAŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. F. SIRRI ÇAM

TEZ SINAV JÜRİSİ
Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM
Prof. Dr. Afig BERDELİ
Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

MANİSA - 2019

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAVI TUTANAĞI

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı YÜKSEK LİSANS öğrencisi SÜMEYYE DAŞ YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “TEKRARLAYAN DÜŞÜKLERDE SİTOGENETİK ANOMALİLER” başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek “ **KABUL**” kararı verilmiştir. *13.../06/2019*

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Afig BERDELİ

Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

İmza
[Signature]
[Signature]
[Signature]

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun *18./06/19* tarih ve...*18/33*... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

[Signature]
Prof. Dr. Bilal-i HABEŞ GÜMÜŞ
Enstitü Müdürü Vekili

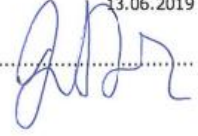
T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10254028
Yazar Adı / Soyadı	SÜMEYYE DAŞ
T.C.Kimlik No	25097540260
Telefon	5368874172
E-Posta	sumeyyedas92@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler
Tezin Tercümesi	Cytogenetic Anomalies in Recurrent Miscarriage
Konu	Genetik = Genetics
Üniversite	Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	91
Tez Danışmanları	PROF. FETHİ SİRRI ÇAM
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

13.06.2019

İmza:.....



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından, veri toplanması ve yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sümeyye DAŞ

Manisa, 2019

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca yardımını ve bilgisini esirgemeyen, insana ve hayata bakış açısıyla kişinin yeni ufuklara kapı aralamasına rehberlik eden, kendisiyle tanışmaktan onur duyduğum çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM'a, çalışmamda göstermiş olduğu ilgi ve alakadan dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Betül GERİK, Dr. Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ, Arş. Gör. M. Burak BATIR ve Uzm. Bio. Esra ÇOLAK'a ayrı ayrı yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın tüm evrelerinde en büyük destekçim ve yardımcım olan aileme sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Sümeyye DAŞ

Manisa, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN.....	
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	vi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİ.....	5
4.1 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI.....	5
4.1.1 TKG'lı Hastalarda Yeni Gen ve Mutasyonlar.....	7
4.1.2 Anjiyogenez Genleri.....	9
4.1.3 Epidemiyolojik Faktörler.....	10
4.1.4 Uterin Faktörleri.....	10
4.1.4.1 Anatomik defektler.....	10
4.1.4.2 Kronik endometrit.....	12
4.1.5.Çarpık X İnaktivasyonu.....	12
4.1.6 Enfektif Ajanlar.....	13
4.1.7 Tekrarlayan Gebelik Kaybının Hormonal Nedenleri.....	13
4.1.7.1 Tiroid anormallikleri.....	13
4.1.7.1.1 Hipertiroidizm.....	14
4.1.7.1.2 Hipotiroidizm.....	14
4.1.7.1.3 Tiroid otoimmünitesi.....	15
4.1.7.2 Luteal faz defekti.....	15
4.1.7.3 .Hiperprolaktinemi.....	16
4.1.7.4 .Diabetes mellitus.....	17
4.1.7.5 Polikistik over sendromu (PKOS).....	18
4.1.7.6 Antifosfolipid sendromu (APS).....	19
4.1.7.7 Kalıtsal trombofili.....	19
4.1.7.8 .Hiperandrojenizm.....	20

4.1.8 Tekrarlayan Gebelik Kaybında İmmünolojik Faktörler.....	20
4.1.9 Erkek Faktörü.....	21
2.1.10 Oksidatif Stres.....	22
4.1.11 Çevresel ve Psikolojik Faktörler.....	23
4.1.12 Genetik Etmenler.....	24
4.1.13 Açıklanamayan TKG ve nedenleri.....	25
4.1.13.1 Şans faktörü.....	27
4.1.13.2 Yumurta.....	27
4.1.13.3 Sperm.....	28
4.1.13.4 Embriyo.....	28
4.1.13.5 Endometriyum.....	28
4.1.13.6 Sistemik faktörler.....	29
4.1.14 Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Sitogenetik Anomallikler.....	29
4.1.14.1 Kromozom anomalileri.....	30
4.1.14.2 Sayısal kromozom anomalileri.....	33
4.1.14.3 Yapısal kromozom anormalileri.....	34
4.1.14.3.1 Translokasyonlar.....	35
4.1.14.3.2 İnversiyonlar.....	37
4.1.14.4 Kromozom yeniden düzenlemeleri.....	37
4.1.14.5 Diğer yeniden düzenlemeler.....	43
4.1.15 TKG’da Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) / Preimplantasyon Genetik Tarama (PGS).....	43
5. GERREÇ ve YÖNTEM.....	44
5.1 Kromozom Analizi.....	46
6. BULGULAR.....	49
7. TARTIŞMA.....	50
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
9. KAYNAKLAR.....	54
10.EKLER.....	75
Ek 1- Enstitü Yönetim Kurulu (Tez Konusu Kabulü).....	75
Ek 2- Etik Kurul Onayı.....	76
Ek 3- Kurum İzin Yazısı.....	77
Ek 4- Tez Çalışması Orjinallik Raporu.....	78
Ekler: Özgeçmiş.....	79

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: TGK hastalarında belirlenen dizi varyantları.	9
Tablo 2: TGK hastalarında ve abort fetüste görülen yapısal aberasyonlar.....	41
Tablo 3: Abort dokuda gözlenen kromozomal aberasyonlar.	42
Tablo 4: Kromozomların Gruplandırması.....	48
Tablo 5: Çalışmamızda yer alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.	49
Tablo 6: Araştırma sonucunda TGK'lı çiftlerde bulunan resiprokal translokasyonlar.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1: Tekrarlayan düşük ile ilişkili karyotip sonuçlarının örnekleri - sitogenetik anormallikler. 30
- Şekil 2: (A) mayoz I, (B) mayoz II ve (C) mitozda ayrışma olmaması. 34
- Şekil 3: (A) Delesyonlar, (B) Duplikasyonlar, (C) Ring kromozomları, (D) İzokromozomlar, (E) Robertsonian translokasyonlar ve (F) Resiprokal translokasyonlar dahil yapısal kromozomal yeniden düzenlemelere genel bakış. 35
- Şekil 4: (A) Elde edilen türev kromozomlarla dengeli translokasyon. (B) Mayoz sırasında, normal ve türev kromozomlar arasında düzgün hizalama sağlamak için dört değerlikli formasyon gereklidir. (C) Bir normal, dengeli veya dengesiz gametlerle sonuçlanan bir translokasyon taşıyıcısında ayrılma modelleri (bitişik-1, alternatif ve bitişik-2). 36
- Şekil 5: Tekrarlayan düşükle ilişkili karyotiplerin örnekleri - translokasyonlar. 38
- Şekil 6: Kromozom karyotiplemesinde dikkate alınan kromozom kısımları. 47

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

APA	Antifosfolipit antikorları
aPL	Antifosfolipit
APS	Antifosfolipid sendromu
AR	Androjen reseptörü
AT III	Antitrombin III
eNOS	endotelial nitrik oksit sentazı
FBS	Fetal Bovine Sendromu
FSH	Folikül stimüle edici hormon
FVL	Faktör V Leiden
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GWAS	Genome-wide association studies – Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HESC	İnsan endometriyal stromal hücreleri
HLA	Human Leucocyte antigen
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule - Hücre içi adhezyon molekülü-1
IRCS	İnterspecific recombinant congenic strains-IRCS model
IUFD	Rahim içi fetal ölüm
IUGR	Rahim içi büyüme geriliği
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
KA	Kromozomal anormallik
KE	Kronik endometrit
KÜ	Konsept ürünü
LFY	Luteal faz yetmezliği
LH	Luteinize edici hormon
LIF	Lösemi inhibitör faktör
MHC II	Sınıf II Major Histokompatibilite Kompleksi
MIF	Migrasyon inhibitör faktörü
MIF	Migrasyon inhibitör faktör
MMP-10	Matriks Metallopeptidaz-10
MTHFR	Metiltetrahidrofolat redüktaz
NGS	Next generation sequencing
NK	Natural killer
NO	Nitrik oksit

ÖR	Östrojen reseptörü
PAI-1	Plazminojen aktivator inhibitörü faktörü – 1
PGD	Preimplantasyon genetik tanı
PGS	Preimplantasyon genetik tarama
PHA	Fitohemaglutinin
PIBF	Progesteron kaynaklı bloke edici faktör
PKOS	Polikistik over sendromu
PR	Progesteron reseptörü
PRL	Prolaktin
PSE	Protein S eksikliği
PT	Protrombin
QTL	Quantitative trait loci - nicel özellik lokusları
RKÇ	Rastgele kontrollü çalışmaları
SA	Spontan abortus
SLO	Smith-Lemli-Opitz
SNP	Single Nucleotid polymorfizm- Tek nükleotid polimorfizm
TGK	Tekrarlayan Gebelik Kaybı
TLC	Tender loving care- sıcak ilgi
TO	Tiroid otoimmünitesi
TRH	Tiroid-salgılatıcı hormonu
TSA	Tekrarlayan spontan abortus
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
YRT	Yapay reproduktif teknoloji

Tezin Başlığı : Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler
Öğrencinin Adı : Sümeyye DAŞ
Danışmanı : Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyoloji

1. ÖZET

Amaç: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, Ocak 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Tanı Merkezine başvuran tekrarlayan gebelik kaybı yaşamış hastalarda bulunan sitogenetik anomalilerin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza iki veya daha fazla gebelik kaybı olan 303 kadın, 303 erkek olmak üzere toplam 606 hasta katılmıştır. Molar ve ektopik gebelikler dahil edilmemiştir. Örnekler rutin sitogenetik çalışma prensiplerine uygun olarak sıralı işlemlerden geçirilmiştir. GTG bantlama yöntemiyle metafazlar bilgisayarlı görüntüleme sistemine aktarılarak her hasta için 20 metafaz incelemesi yapılmış olup karyotipler oluşturulmuştur. Bu şekilde kromozomlar sayısal ve yapısal olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 606 TKG'lı hastada GTG bantlama yöntemiyle karyotip analizi yapılmıştır. Bir Tizomi X, bir Klinefelter Sendromu, iki 46,XX resiprokal translokasyonu, üç 46,XY resiprokal translokasyonu, bir 45,XX resiprokal translokasyonu ve birinde üreme olmadığı gözlenmiştir. 597 hastanın karyotip analizinde herhangi sayısal veya yapısal anomali gözlenmemiştir.

Sonuçlar: TKG gebe kalmaya çalışan çiftlerde yaygın olarak görülen bir durumdur. Etiyolojisinde multifaktöriyel nedenler rol almaktadır. Bununla birlikte kapsamlı bir araştırma yapılmasına rağmen vakaların %50'sine yakınında kesin bir neden ortaya konamamıştır. TKG'nın olası faktörlerinden genetik nedenler, ebeveyn yapısal kromozomal bozukluklarını ve gebelik ürününe ait kromozom anomalilerini içine almaktadır. Tanıda sitogenetik değerlendirme oldukça önemlidir. Yayınlanmış verilerde resiprokal translokasyonun robertsonian translokasyondan daha fazla sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bizim çalışmamızdaki elde edilen verilerde literatürü desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Tekrarlayan gebelik kaybı (TKG), Kromozomal anomaliler, Resiprokal translokasyon.

Title of Thesis : Cytogenetic Anomalies in Recurrent Miscarriage
Student's name : Sümeyye DAŞ
Consultant : Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM
Department : Medical Biology

2. ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the cytogenetic abnormalities in patients with recurrent pregnancy loss who applied to Medical Genetic Diagnosis Center between January 2016 and December 2017 in Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital.

Materials and Methods: A total of 606 patients, 303 female and 303 male, who had two or more pregnancy loss, participated. Molar and ectopic pregnancies were not included. The samples were sequentially processed according to routine cytogenetic study principles. Metaphases were transferred to computerized imaging system by GTG banding method and 20 metaphases were examined for each patient and karyotypes were created. In this way, chromosomes were evaluated as numerical and structural.

Findings: Karyotype analysis was performed in 606 patients with TGK by GTG banding method. It has been observed that there is one Tizomi X, one Klinefelter Syndrome, three 46,XX reciprocal translocation, three 46,XY reciprocal translocation, one 45,XX reciprocal translocation, and no reproductive one. In karyotype analysis of 596 patients no numerical or structural anomalies were observed.

Conclusions: TGK is a common condition in couples trying to conceive. Multifactorial causes are involved in etiology. Despite extensive research, however, there is no definite reason to close to 50% of the cases. Possible factors of RPL include genetic causes, parent structural chromosomal disorders and chromosomal anomalies of pregnancy product. Cytogenetic evaluation is very important in diagnosis. In published data, we found that reciprocal translocation was seen more frequently in robertsonian translocations. As a result, our study supports the literature in the data obtained.

Key Words: Recurrent pregnancy loss (RPL), Chromosomal anomalies, Reciprocal translocation.

3. GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) sıklıkla etkilenen çift için duygusal hayal kırıklığı ve klinisyen için tıbbi hayal kırıklığı yaratır. Kısmen bunun nedeni, kesin, tedavi edilebilir bir nedenin nadiren bulunmasıdır. Genellikle 2 veya daha fazla ardışık kayıp olarak tanımlanan tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), (Rai ve Regan 2006) aynı zamanda sık görülen bir üreme problemidir. Bununla birlikte, ölü doğumlar, rahim içi fetal ölümler ve rahim içi büyüme geriliği (IUGR) ile birlikte kötü obstetrik öyküye neden olmuştur. TGK Gebelik kayıplarının çoğu kromozomal veya genetik anormalliklerden kaynaklanır ve rastlantısal olarak gerçekleşir. Genetik nedenler TGK için etiyolojinin %2-5'ine katkıda bulunur ve bunlar kromozomal anormalliklere veya gen mutasyonlarına bağlı olabilir (Ford ve Schust 2009).

Araştırmacılar standart karyotipleme yöntemlerini kullanarak, daha önceden gebelikte meydana gelen kayıplarda, genetik bir anormallik olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yeni genetik değerlendirme yöntemleri, gebelik kaybının zamanlaması ile genetik etiyolojiler arasındaki ilişkiye dair bilgimizi geliştirmelidir. Yaygın bir ikilem, hamilelik kayıpları üzerinde genetik test yapılmasının gerekip gerekmediğidir. Genetik testler pahalıdır ve sonuçlar kayıpları geri getiremez. Ek olarak, testler sonraki gebeliklerde yönetimi değiştirmeyebilir. Buna göre, çoğu yetkili sporadik erken gebelik kayıpları için genetik test önermez. Bununla birlikte, genetik test tekrarlayan erken kayıp ve sporadik geç kayıp vakalarında sıklıkla yararlıdır. Bu gibi durumlarda, kayıp için bir “sebebi” bulmak, aileler için huzur bulmaya ve durumu kabullenmeye yardımcı olur. Ayrıca gelecekteki gebeliklerin prognozunu ve yönetimini de etkileyebilir. Örneğin, genetik olarak anormal kayıpları olan çiftler, gebelik kaybının nongenetik nedenleri hakkında araştırma gerektirmeyebilir. Ayrıca, idiyopatik TGK'yı tedavi etmek için potansiyel olarak zararlı ve kanıtlanmamış tıbbi tedavilerden kaçınmayı da engelleyebilirler. Son olarak, TGK'nın bazı genetik nedenleri için tedavi mümkün olabilir.

Bu çalışmanın amacı tekrarlayan düşüklerin nedenleri hakkında güncel bilgileri gözden geçirmek ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, Ocak

2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Tanı Merkezine başvuran TGK'lı hastalarda sitogenetik anomalilerin rolünü ortaya koymaktır.



4.GENEL BİLGİ

4.1 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), gebeliğin 20. haftasından önce iki veya daha fazla ardışık klinik gebelik kaybı olarak tanımlanır (Ford ve Schust 2009; A Committee opinion 2012; Elango 2017). Klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin yaklaşık %15-25'inde görülen ve maternal yaşla birlikte artış gösteren oldukça heterojen bir durumdur (A Committee opinion 2012; Wilcox ve ark. 1988).

TGK tanımı uzun süredir tartışılmakta ve uluslararası toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte American Society for Reproductive Medicine, TGK'yı ultrason veya histopatolojik inceleme ile onaylanan iki veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlar. Klinik değerlendirmenin, ilk iki trimester gebelik kaybı sonrasında devam etmesi gerektiğini ve ideal olarak, epidemiyolojik çalışmalar için üç veya daha fazla kayıp eşiğinin kullanılması gerektiğini öne sürmektedir. Diğer yandan European Society of Human Reproduction and Embryology ve Royal College of Obstetricians and Gynecologists ise tekrarlayan gebelik kaybını üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olarak tanımlamaktadır (Jauniaux ve ark. 2006; Reagan ve ark. 2011).

TGK primer, sekonder, tersiyer olmak üzere üç kısımda incelenir. Primer TGK, hastanın daha önce canlı doğum yapmadığı çoklu gebelik kayıplarını ifade ederken sekonder TGK, daha önce canlı doğum yapmış bir hastada çoklu gebelik kayıplarını ifade eder (Ansari ve Kirkpatrick 1998). Tersiyer TGK ise normal gebelikler arasında çoklu gebelik kayıplarına karşılık gelir (Siver ve ark. 2011; Kolte ve ark. 2015). Kadınların yaklaşık %5'inin iki ardışık kayıp ve sadece %1'inin 3 veya daha fazla kayıp yaşayacağı tahmin edilmektedir (Stirrat 1990; Rai 2006; Van don Boogard 2010). Normal gebeliklerle serpiştirilmemiş ardışık olmayan gebelik kayıpları olan kadınları tanımlamak için spesifik bir terim bulunmamaktadır.

Yineleyen düşük yapma sıkıntısı çeken çiftler esas olarak nedenini ve tekrarlama riskini bilmek isterler (Gimenez ve Reig 2015). Bir hastayı değerlendirirken, hekim mevcut sınıflandırmanın farkında olmalı, önceki gebelik kayıplarının niteliğini belirlemeli ve olası tüm risk faktörlerini toplamalıdır.

Ancak, kapsamlı bir araştırmaya rağmen, vakaların %50'sine yakınında hiçbir sebep bulunamamıştır (Rai ve Regan 2006; Simpson 2007; Ford ve Schust 2009; Sergi ve ark. 2014; Shahine ve Lathi 2015).

TGK'ya neden olan yaygın olarak bildirilen etiyolojik faktörler; genetik nedenler (yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, tek gen defektleri, translokasyon taşıyıcıları, inversiyonlar gibi; %3-5 olguda), endokrin nedenler (luteal faz yetmezliği, polikistik over sendromu, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, tiroid otoantikorları veya tiroid hastalığı gibi; %15-60 olguda), uterin nedenler (uterin anomalileri, miyom, servikal yetmezlik, uterin sineşi gibi; %10-50 olguda), immünolojik faktörler (antifosfolipid antikor sendromu, allojenik faktörler; %5-15 olguda), trombofilik bozukluklar (herediter trombofililere bağlı, örneğin; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S, protein C ve antitrombin eksikliği gibi), sperm kalitesi, anne-baba yaşları (Hyde ve Schust 2015) olabildiği gibi çevresel faktörler (sigara içme, anestezi madde maruziyeti gibi) ve ovaryan rezerv düşüklüğü de olabilir (Aksin 2017).

TGK'nın görülme sıklığı raporların arasında, kullanılan tanımlamaların ve kriterlerin yanı sıra nüfus özelliklerinin farklı olmasından dolayı büyük farklılıklar göstermektedir (Hachem ve ark. 2017). Yakın zamandaki bir çalışmada TGK görülme sıklığının, yaşla birlikte 20 ile 24 yaşları için %0,13 ve 40 ile 44 yaşları için ise %13,3 arasında değiştiğini tahmin etmişlerdir. Bunun sonucunda açıklanamayan TGK'sı olan kadınların (yaklaşık 1/3), mevcut rutin tetkiklerle saptanamayan çevresel risk faktörlerine veya endojen patolojilere sahip olabileceği öne sürülmüştür (Costa ve ark. 2015).

TGK'nın değerlendirilmesi için önerilen tanısal testlerin birçoğu maliyeti yüksek ve zaman alıcı olduğu gibi testin ne zaman gerektiği konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır. Örneğin, bir grup araştırmacı hastanın iki ardışık kaybı olup olmadığını test ederken, diğer grup ise kaybın üç veya daha fazla oluncaya kadar test yapmasını beklemeyi önermektedir.

Dengeli kromozom yeniden düzenlemelerinin taşıyıcıları, çoğu zaman süresiz olan ve zaman zaman devam eden dengesiz kromozom yeniden düzenlemeleri olan

gametlerin üretilmesine yatkınlığa bağlı olarak TKG riskinde artışa neden olmaktadır. (Regan ve ark. 2011; A Committee opinion 2012).

Genetik nedenlerin araştırılması, ebeveyn karyotipleme ve gebe ürünlerde sitogenetik inceleme yoluyla gerçekleştirilir. Gelişmekte olan birçok üreme teknolojilerinden IVF ve PGD, hastalara yönelik doğal bir yaklaşım ve prenatal tanıya alternatif olarak sunulmuştur. Bu çiftlerin dengesiz, canlı olmayan embriyolar üretme riski artmış olduğundan, pre-implantasyon genetik tarama, euploid embriyoların seçimini ve transferini sağlayarak daha fazla düşük yapma veya gebeliğin sonlandırılma riskini azaltma kapasitesine sahiptir (Fischer ve ark. 2010). Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, yapısal kromozom yeniden düzenlemeleri olan birçok çiftin, benzersiz hasta özelliklerine veya obstetrik öyküsünün şiddetine bakılmaksızın PGD'yi takip etmekte tereddüt ettikleri gösterilmiştir (De Krom ve ark 2015). Mekanizma açık olmamakla birlikte, daha önce yapılan araştırmalar, sıcak ilgi (tender loving care - TLC) yöntemi olarak da bilinen özel destekleyici bakımın, açıklanamayan TKG hastaları için gelecekteki gebelik sonuçları üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Clifford ve ark.1997; Regan ve ark. 2011; Saravelos ve Regan 2014).

4.1.1 TKG'lı Hastalarda Yeni Gen ve Mutasyonlar

Gebeliğin korunmasında rol oynayan genlerdeki mutasyonlar kürtajla sonuçlanabilir. Oksidatif stres, trombofilik faktörler İnsan Lökosit Antijeni(HLA) ve sitokin gen mutasyonları gibi immünolojik faktörler TKG'ye katkıda bulunan faktörlerdir. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve androjen reseptörü (AR) polimorfizmleri TKG ile ilişkili olarak çalışılmıştır. Çarpık X kromozomu inaktivasyonunun da TKG ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (Su ve ark. 2011).

TKG'nın moleküler etiyolojisi ile ilgili olarak, birkaç çalışma, hastalığın genetik nedenlerini tanımlamakta sınırlı başarı elde etmiştir. Çok sayıda gen (örn. *AMN*, *THBD*, *PROCR*, *VEGF*, *TP53*, *NOS3*, *JAK2*) kodlama bölgeleri incelenmiş olan önemli sayıda hastada, ancak nedensel mutasyonlar nadiren tanımlanmıştır (Mercier ve ark. 2007; Su ve ark. 2011; Daher ve ark. 2012; Vaiman 2015). Üreme başarısını garantilemek için gerekli olan her fizyolojik adımın doğal moleküler karmaşıklığı nedeniyle memelilerde karmaşık özelliklerden sorumlu genomik bölgeleri doğru şekilde hedef almak zor olmuştur. Memelilerde oosit döllemenin yanı sıra

embriyo pre-implantasyonu, implantasyon ve erken implantasyon sonrası moleküler yolların, gen ekspresyonu açısından ince bir şekilde düzenlenmiş yüzlerce molekül tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (Cha ve ark. 2012; Koot ve ark. 2012; Anifandis ve ark. 2014; White ve Plachta 2015). Doğrudan dizileme için tutarlı TKG aday genlerinin seçilmesi ve araştırmalarda öncelik stratejisinin belirlenmesi oldukça zor olmuştur. Hastalığın etiyolojisi ile ilişkili lokusların haritalanması için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve nicel özellik lokusları (QTL) haritalaması gibi alternatif yaklaşımlar önerilmiştir. Son on yıl boyunca yaygın olarak kullanılan ve sık görülen hastalıklarla ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) de kapsayan GWAS, TKG araştırmasında da kullanılmıştır fakat hastalığın tutarlı moleküler belirteçleri rapor edilmemiştir (Seng ve Seng 2008; Wang ve ark. 2010; Kolte ve ark.2011).

QTL tanımlamasına yol açan belirli bir konjenik fare modeli (interspesifik rekombinant konjenik suşlar-IRCS modeli) kullanan bazı çalışmalar, insan TKG'sine benzer bir fenotip olan embriyonik rezorpsiyonla ilgili sınırlı sayıda aday gen içeren küçük kromozomal lokuslar bildirmiştir (L'Hôte ve ark. 2007; L'Hôte ve ark. 2010; Vatin ve ark. 2012; Vatin ve ark. 2014). Daha yakın zamanlarda, *FOXD1* mutasyonları ve TKG arasındaki fonksiyonel ilişki belirlenmiştir (Laissue ve ark. 2016). Bu tarz çalışmalarda yeni nesil dizileme (NGS), TKG nedensel mutasyonlara yönelik araştırma için potansiyel olarak ilginç bir araçtır. Günümüzde NGS, çok sayıda hastada büyük genomik bölgelerin eşzamanlı analizine izin veren uygun maliyetli güvenilir bir tekniktir. Yakın zamanda ilk kez TKG ile ilişkisiz kadınlarda, tam-ekzom dizilemesi yapılmıştır. Yenilikçi biyoinformatik analiz temel olarak yapılan bu çalışmada 234 TKG aday geninin bir alt kümesinde eş anlamlı olmayan dizi varyantlarının çalışılmasına dayanmaktadır. Çalışma sonucunda potansiyel olarak fenotiple ilişkili 22 gende 27 kodlama varyantı, 49 hastanın 20'sinde (%41) tespit edilmiştir (Tablo 1: PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186149>. Erişim tarihi: 10 Ekim 2017). Buna ek olarak, kuantum kimyasal yaklaşım yöntemi kullanılarak, *MMP-10* ve *FGA*'daki mutasyonların, protein fonksiyon veya stabilitesi üzerinde bir etkiye sahip olduğunu gösteren önemli enerji modifikasyonlarına yol açtığı tespit edilmiştir (Quintero-Ronderos ve ark. 2017). Buradan hareketle, TKG maternal / paternal faktörlerin karmaşık bir kombinasyonunun sonucu olarak düşünüleceği ve potansiyel paternal disfonksiyonların moleküler olarak araştırılması gerekli görülmüştür (Puscheck ve Jeyendran 2007).

Tablo 1: TKG hastalarında belirlenen dizi varyantları.*

Hasta Kodu	Gen	Mutasyon		Biyolojik Süreç
		CDS Pozisyonu	Protein Pozisyonu	
Ht-37	<i>TRO</i>	c.2909G > A	p.Gly970Asp	Hücre adezyon-trofolblast endometrium etkileşimi
Ht-39	<i>CDH11</i>	c.1355C > G	p.Ala452Gly	
Ht-20	<i>CDH1</i>	c.164T > G	p.Val55Gly	
Ht-46	<i>THBD</i>	c.457T > G	p.Trp153Gly	pıhtılaşma
Ht-22	<i>F5</i>	c.4619A > C	p.Glu1540Ala (p.Glu1512Ala)	
Ht-22	<i>F5</i>	c.5932A > C	p.Thr1978Pro (p.Thr1950Pro)	
Ht-16	<i>FGA</i>	c.2054T > G	p.Phe685Cys	
Ht-45	<i>MMP10</i>	c.595G > A	p. Asp199Asn	
Ht-26	<i>MMP9</i>	c.17C > T	p.Pro6Leu	Ekstraselüler matriks yeniden modelleme
Ht-28	<i>COL6A3</i>	c.6859C > T	p.Arg2287Trp	
Ht-29	<i>ADAMTS1</i>	c.2068G > C	p.Val690Leu	
Ht-45	<i>TNC</i>	c.4063G > A	p.Val1355Met	
Ht-35	<i>FLT1</i>	c.953C > T	p.Ser318Leu	Anjiyogenez
Ht31	<i>FLT1</i>	c.2435G > A	p. Arg812Gln	
Ht-5	<i>EPAS1</i>	c.1510C > G	p.Leu504Val	
Ht-11/Hs-17	<i>EPAS1</i>	c.1463A > G	p.Tyr488Cys	
Ht-4	<i>LIFR</i>	c.2338C > T	p.Arg780Cys	
Ht-36	<i>FGFR2</i>	c.1088C > T	p.Ala363Val	Hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, apoptoz
Ht-19	<i>BMP7</i>	c.448C > T	p.Arg150Cys	
Ht-19	<i>AMN</i>	c.207G > A	p.Met69Ile	Metabolizma
Ht-5	<i>IDO2</i>	c.539T > G	p.Phe180Cys	İmmünolojik fonksiyon modülasyonu
Ht-48	<i>IDO2</i>	c.749T > C	p.Phe250Ser	
Ht-26	<i>CRI</i>	c.4501A > G	p.Thr1501Ala	
Ht-28	<i>TLR3</i>	c.2384C > T	p.Ala795Val	
Ht-20	<i>TRAF3IP1</i>	c.415C > T	p.Arg139Trp	
Ht-14	<i>NCOA1</i>	c.2011T > G	p.Ser671Ala	Steroida1 nukleer reseptör aktivasyonu

*<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186149.t001>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2018

4.1.2 Anjiyogenez Genleri

Nitrik oksit (NO) vasküler düz kasların gevşemesine aracılık eder. Düşük NO üretimi, fetüse sağlanan oksijen ve beslenmeyi etkileyebileceği tahmin edilmiştir. Intron 4'de VNTR polimorfizmi ve ekson 7'deki *Glu298Asp* polimorfizmi, endotelial nitrik oksit sentazında (eNOS) en sık görülen polimorfizmlerdir. Bir tümör süpresör geni p53, enflamasyona, transkripsiyonel düzenlemeye aracılık eder ve anjiyogenezde rol oynayarak fetüsün büyümesini kontrol eder. Mutasyon sonucunda p53'ün daha az veya daha fazla üretimi, fetusun ölümüne yol açabilir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fetüsün ve plasentanın anjiyogenik gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. 2011 tarihli bir çalışmada VEGF'de TKG ile ilişkili olan yaygın polimorfizmin, promotor bölgede -1154G / A olduğu bulunmuştur (Su ve ark. 2011).

4.1.3 Epidemiyolojik Faktörler

Düşük yapma, genellikle normal çiftlerin %15-20'sine kadar görülür ve bu çiftlerin %2-3'ünde tekrar eder (Rai ve Regan 2006). Fetal kayıp riski 35 yaşından sonra hızla artmaktadır (Grande ve ark. 2012) ve 20-24 yıllarında %9,5 iken, 45 yaş ve üzerinde %76'ya çıkmaktadır. Klinik uygulamada, düşük doğum riski, preeklampsi, ektopik gebelik ve ölü doğum arttıkça, ≥ 40 yaşlarında başarılı bir hamilelik şansı oldukça düşüktür (Nybo ve ark. 2000).

Canlı doğum öyküsü olan kadınların, gebeliklerinin en son hamileliği düşük olanlarla karşılaştırıldığında, bir sonraki gebeliklerinde düşük yapma riski daha azdır (Rai ve Regan 2006). Bununla birlikte, canlı doğum geçmişi olan kadınlar, gelecekteki gebeliklerde hala düşük yapma ihtimalleri vardır ancak başarılı gebelik için prognoz ikincil tekrarlayan düşüğe daha iyidir. İlginç bir şekilde, her bir ardışık gebelik kaybindan sonra daha fazla düşükleme riskinin arttığını, üç ardışık kayıptan sonra %45-50'ye ulaştığını (Regan ve ark. 1989) ve prognozun anne yaşı arttıkça daha da kötüleştiği ortaya koyulmuştur. Gebeliğin başlangıcında gebelik yaşı düşünülmelidir, çünkü tekrarlayan gebelik genellikle ardışık gebeliklerde benzer gebelik yaşlarında ortaya çıkmaktadır (Heuser ve ark. 2010).

4.1.4 Uterin Faktörleri

4.1.4.1 Anatomik defektler

Uterin anomalileri TKG'lı kadınların %19'unda bildirilmiştir (Jaslow ve ark. 2010) ve edinsel veya konjenital olarak sınıflandırılabilir. Edinilmiş anormallikler arasında intrauterin adezyonlar, miyomlar ve endometrial polipler bulunur. Rahim içi adezyonlar veya sineşi, endometriyal bazal tabakanın tahrip edildiği, en sık olarak kürtaj, uterus cerrahisi, enfeksiyon veya komplike doğumdan sonra oluşan bölgelerde ortaya çıkmakla birlikte adezyonların sıklığı ve şiddeti, kürtaj sayısı ile artmaktadır (Deans ve Abbott 2010). Bugüne kadar, cerrahi yöntem, rekürrensi önlemek için

kullanılan aletler, fiziki engeller ve endometriyal rejenerasyon için gereken hormonal tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur (Deans ve Abbott 2010). Miyomlar uterusu (submukozal, intramural veya postrosal) pozisyonlarına göre sınıflandırılır ve mekanik ve moleküler mekanizmalarla TGK'ya neden olurlar (Sinclair ve ark. 2011). Submukozal miyomların TGK'lı kadınların %4.5'inde olduğu ve tanı konulduğunda cerrahi olarak çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (Jaslow 2014).

Araştırmacılar poliplerin TGK'lı kadınların %2 - %3'ünde bulunduğunu ve histeroskopik olarak parça alınması gerektiğini düşünürler (Salim ve ark 2011). Servikal yetmezlik genellikle ikinci trimester kayıplarına neden olmakta ve cerrahi travma sonrası edinilebilir veya konjenital uterus anomalileri ile ilişkilendirilmiştir. Konjenital anormallikler Müller kanallarının anormal gelişiminin bir sonucudur ve septat, bikornat, unikornat, didelfik ve arkuat uteri içerir. TGK'lı kadınların %10'una kadar konjenital anormali olduğu bildirilmiştir (Jaslow 2014). Konjenital anomaliler, TGK'lı kadınların %8,4-12,6'sında bulunur; bu oran, genel popülasyondan yedi sekiz kat daha yüksektir (Grimbisis ve ark. 2001; Jaslow 2014). Konjenital uterin anormali ve TGK'lı kadınlarda uterin metroplastinin üreme sonuçları üzerindeki etkisine dair rastgele kontrollü çalışmaların (RKÇ) eksikliği vardır. Septat uterus en sık görülen tiptir ve spontan düşük olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (Grimbisis ve ark. 2001). Metroplastiyi takiben gebelik oranlarının iyileştiğini gösteren kanıtlar vardır (Valle ve Ekpo 2013) ve TGK'lı kadınlarda septayı cerrahi olarak çıkarmaları önerilmektedir (A committee opinion 2012; Valle ve Ekpo 2013; Jaslow 2014).

Arkuat uteri prevalansı genel popülasyonla aynıdır ve bunların reproduktif sonuç üzerindeki etkileri tartışmalıdır. (Grimbisis ve ark. 2001). Bu nedenle, TGK'lı kadınlarda arkuat metroplasti önerilmemektedir (A committee opinion 2012; Jaslow 2014). Diğer konjenital anormallikler daha çok üçüncü trimester gebelik kaybı ve erken doğum ile ilişkilidir ve tedavi alıp almama kararı daha karmaşıktır (Grimbisis ve ark. 2001). Metroplasti unikornat uteri için önerilmemektedir, didelfi için son derece tartışmalıdır ve bikornat uteri için son çare olarak önerilmektedir (Alborzi ve ark. 2009; Brucker ve ark. 2011). Asherman sendromu, rahim fibroidleri ve polipler gibi edinilmiş hastalıklar da TGK'da rol oynamaktadır, ancak kesin rolü belli değildir (Shetty ve ark. 2017). Ayrıca maternal Çölyak hastalığı ve tekrarlayan düşükler arasındaki ilişki gösterilmiştir (Kumar ve ark. 2011).

4.1.4.2 Kronik endometrit

Kronik endometrit (KE), endometriyal astarın kronik inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bazı çalışmalar TGK'lı kadınlarda prevalansı artırdığını (%10-%27) gözlemlemiştir (Kitaya 2011; McQueen ve ark. 2015; Bouet ve ark. 2016). Endometriyal reseptivitenin plazma hücrelerinin stromal infiltrasyonunu ve implantasyonda rol alan genlerin değiştirilmiş ekspresyonlarıyla TGK'ya yol açması, in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası infertilite ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile sonuçlandığı düşünülmektedir (Bouet ve ark. 2016). Son zamanlarda, insan endometriyal stromal hücrelerinin (HESC) güçlü bir analizi, TGK'lı kadınlarda, HESC'lerin epigenetik mekanizmalarının normal gebelikleri olan kadınlardan farklı olduğunu göstermiştir. (Lucas ve ark. 2016). Araştırmacılar, TGK'lı kadınlarda HESC'lerin daha az pluripotent olduğunu ve bunun, endometriyal esnekliği azaltmak ve TGK'ya yol açmak için mezenkimal kök hücrelerin eksikliğiyle birleştiğini düşünmektedir (Gibbins ve Porter 2016).

4.1.5 Çarpık X İnaktivasyonu

Kadınlarda, belirli bir hücrede bulunan X kromozomlarının bir kısmı veya tamamı embriyonik dönemde inaktive edilir. Tipik olarak, bu rastgele meydana gelir, böylece 2 X kromozomunun her biri kadında hücrelerin yaklaşık yarısında inaktive olur. Bununla birlikte, bazı kadınlarda, inaktivasyon tercihli olarak X kromozomlarından biri için “çarpık X inaktivasyonu” olarak gerçekleşir. Bu gibi durumlarda, sadece bir X kromozomunun anormal gen (ler) inin baskın ifadesi klinik hastalığa neden olabilir.

Saptırılmış X inaktivasyonu, TGK'nın potansiyel bir nedeni olarak önerilmiştir. Bu, inaktive kromozomda hemizigot öldürücü bir mutantın ifadesiyle gerçekleşebilir. Makul bir hipotez olmasına rağmen, insan gebeliklerinde hiçbir zaman gösterilmemiştir. Çarpık X inaktivasyonunda diğer bir olasılık X inaktivasyonu sırasında azaltılmış sayıda embriyonik hücrenin bir sonucu olmasıdır. Buna karşılık, azaltılmış hücre sayısı hem hamilelik kaybına hem de çarpık X inaktivasyonuna yol açabilir. Böylece, çarpık X inaktivasyonu, doğrudan kayba neden olmadan artan risk için bir belirteç olacaktır. Bir çalışmada, TGK'lı kadınların %18'inde X inaktivasyonunun (X kromozomlarından birinin %90'dan büyük inaktivasyonu olarak tanımlanmıştır) normal kontrolün %6'sı ile karşılaştırıldığı saptandı (Robinson ve ark.2001). Bununla birlikte, diğer çalışmalar çarpık X inaktivasyonu ve TGK

arasında bir ilişki bulamadı (Sullivan ve ark.2003). TKG'de çarpık X inaktivasyonunun rolü belirsizliğini korumaktadır.

4.1.6 Enfektif Ajanlar

Bulaşıcı hastalıklar nadiren erken düşük yapma nedenidir. Bakteriyel vajinozis (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), bruselloz, sifiliz, sitomegalovirüs, dang humması, insan immün yetmezlik virüsü, kızamıkçık ve sıtmanın kendiliğinden düşük olan kadınlarda daha sık bulunduğu dair bazı kanıtlar vardır (Giakoumelou ve ark. 2016).

4.1.7 Tekrarlayan Gebelik Kaybının Hormonal Nedenleri

Gebeliğin gelişimi ve bakımı, fetüsün başarılı büyümesine ve gelişmesine yol açan sayısız endokrinolojik olaylara bağlıdır. Her ne kadar gebe kadınların büyük çoğunluğu önceden var olan endokrin anormalliklere sahip olmasa da, kadınların küçük bir yüzdesi potansiyel olarak sporadik veya tekrarlayan düşükle sonuçlanabilecek endokrin değişiklikler geliştirebilir. Tüm TKG vakalarının yaklaşık %8 ile %12'sinin endokrin hastalıklardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Smith ve Schust 2011). Tiroid bozuklukları, luteal faz defektleri, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus ve polikistik over sendromunun yetersiz progesteron sekresyonuna bağlı bozukluklar, gebeliği etkileyen bazı endokrin bozukluk örnekleridir. Bu arada, son zamanlarda TKG ile ilişkili endokrinolojik anormalliklere hiperinsülinemi ve artmış androjen düzeyleri eklenmiştir.

4.1.7.1 Tiroid anormallikleri

Tiroid bozuklukları, özellikle hipotiroidizm, uzun zamanlı kısırlık, istenmeyen gebelik sonuçları ve TKG ile ilişkilendirilmiştir (Cleary-Goldman ve ark. 2008). Hipotiroidizm kolayca teşhis ve tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, subklinik hipotiroidizm ile gebelik kaybı arasındaki ilişki hakkında çelişen veriler bulunmaktadır (Cleary-Goldman ve ark. 2008; Benhadi ve ark. 2009; Liu ve ark. 2014).

Bazı çalışmalarda ötiroid hastalarında tiroid antikorları ve TKG arasında da bir ilişki bulunmuştur (Iravani ve ark. 2008; Van den Boogaard ve ark. 2010; De Carolis ve ark. 2014) ve tedaviyi takiben düşük doğum oranları azaldığına dair kanıtlar mevcuttur (Reid ve ark. 2013). Tiroid otoimmünitesi olan kadınlarda D vitamini

düzeyleri daha düşük bulunmuştur ve bu eksiklik infertilite ve düşükle ilişkilendirilmiştir (Twig ve ark. 2012).

4.1.7.1.1 Hipertiroidizm

Hipertiroidizm gebeliklerin yaklaşık %0,1 - %0,4'ünde görülür (Glinoe 1998). Tiroid hormonunun aşırı üretimi genellikle infertilite veya TKG ile korelasyon göstermemektedir. Tedavi edilmeyen aşırı hipertiroidizm olan gebe kadınlar spontan düşük yapma, konjestif kalp yetmezliği, tiroit krizi, preterm doğum, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması ve artmış perinatal morbidite ve mortalite açısından artan değerlik göstermektedir (Millar ve ark. 1994). Aşırı Graves hipertiroidizm'inin gebelikte yeterli metabolik kontrolü sağlamak için tedavisi, gebelik sonuçlarının iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipertiroidizm genellikle TKG'nın bağımsız bir nedeni olarak bildirilmemiştir. Sadece bir retrospektif çalışma aşırı eksojen tiroid hormonunun yüksek fetal kayıp oranı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Anselmo ve ark. 2004).

4.1.7.1.2 Hipotiroidizm

Gebe kadınlarda en sık görülen hipotiroidizm nedeni, hastaların yaklaşık %0,5'ini etkileyen kronik otoimmün tiroittir (Hashimoto tiroiditi) (Allan ve ark. 2000). Hipotiroidizm'in diğer nedenleri endemik iyot eksikliği, önceden radyoaktif iyot tedavisi ve tiroidektomidir. Gebelikte tedavi edilmeyen hipotiroidizm, sürekli olarak, olumsuz hamilelik komplikasyonları ve fetal nörobilişsel gelişim üzerinde zararlı etkilerin artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bilinen maternal hipotiroidizm ile ilişkili spesifik olumsuz sonuçlar, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük yapma riskini artırır (Abalovich ve ark. 2002). Mevcut kanıtlar, tedavi edilen tiroid disfonksiyonunun TKG ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, hastalar hamilelik girişiminden önce ötiroid olmalıdır ve gebelik sırasında TSH düzeylerini düzenli olarak kontrol ettirmeleri gerekir.

Tiroid hormonları oositler üzerinde normal ovulasyonu engelleyen granülosa ve luteal hücreler üzerinde bir etkiye sahiptir (Wakim ve ark. 1993). Düşük tiroksin düzeyleri tiroid-salgılatıcı hormonu (TRH) üzerinde olumlu bir geri besleme etkisi gösterir. TRH'deki yüksek konsantrasyonlar yüksek prolaktin (PRL) seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek PRL düzeylerinin, gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatilitesini değiştirdiğine ve normal ovulasyona müdahale ettiğine

inanılmaktadır. Bu nedenle, hipotiroidizmin şiddetli formları, bir ovulasyon ve infertilite ile daha yakından ilişkili olduklarından, gebeliği nadiren komplike hale getirdiği kabul edilmiştir. Düşük tiroid fonksiyonu ile gebelik kaybı arasında bir ilişki olsa bile, nedensel rol için henüz doğrudan bir kanıt yoktur (Clifford ve ark. 1994).

4.1.7.1.3 Tiroid otoimmünitesi

Otoimmün tiroid hastalığı, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve kadınlarda %10 ile %15 arasında bir yaygınlık gösterir (Pope ve ark. 2007). Tiroid otoantikorlarının rolü, TKG ile nedensel bir ilişki olup olmadığı konusunda tartışmalıdır. Son yıllarda, çalışmalar tiroid otoimmünitesi (TO) ve tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulmuştur; dahası, tiroid otoantikorlarının riskli gebeliklerde bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Marai ve ark. 2004).

4.1.7.2 Luteal faz defekti

Progesteron üretimi, endometriyumdaki morfolojik ve fizyolojik değişiklikleri tetiklemekte olup, implantasyon sırasında (luteinize edici hormonun (LH) dalgalanmasından 5-10 gün sonra) embriyo için uygun bir ortam yaratmaktadır. Ek olarak, progesteron erken gebeliğin korunmasında yardımcı olur. Daha spesifik olarak, progesteron, stromal hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkiler ve lokal olarak hareket eden büyüme faktörlerinin modülasyonu ve maternal-fetal arayüzde sitokin üretiminin düzenlenmesi yoluyla uterus alıcılığını artırır.

Gerçekten de, insan ve hayvan çalışmaları, progesteronun, Th1 sitokinlerinin aşağı regülasyonu ve Th2 sitokinlerinin stimülasyonu yoluyla gebeliği sürdürdüğünü göstermektedir (Kalinka ve Szekeres-Bartho 2005). Th2 sitokinlerinin normal gebeliği desteklediğine dair kanıtlar bulunurken, Th1 sitokinleri fazlalığı gebelik sonlandırmasına yol açar (Szekeres-Bartho ve Balasch 2008).

Özellikle, progesteron varlığında, gebe kadınların lenfositleri progesteron kaynaklı bloke edici faktör (PIBF) olarak adlandırılan 35 kD'lik bir proteini serbest bırakır, bu da dengeyi Th2 baskınlığına doğru kaydıran aktive edilmiş lenfositlerin sitokin sekresyonunu değiştirir. Progesteron üretimi normal minimumdan daha düşükse, tüm bu değişiklikler gerçekleşmez.

Luteal faz yetmezliğinin (LPY) başlangıçta korpus luteum tarafından yetersiz progesteron üretiminden ve daha sonra uygun plasantasyonu sağlamak için yetersiz endometrial matürasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. LPY varlığını destekleyenler, LPY'nin zayıf foliküler gelişim, korpus luteum tarafından progesteron üretiminin azalması ve normal progesteron düzeylerine disfonksiyonel bir endometriyal cevap nedeniyle meydana geldiğini bildirmiştir. (Porter ve Scott 2005). Ancak, LPY'nin diğer hipotezindeki nedenleri arasında ergenlik veya perimenopozun başlangıcında stres, egzersiz, kilo kaybı, hiperprolaktinemi ve menstruel siklus sayılabilir (Arredondo ve Noble 2006).

Luteal fazın anormalliklerinin tarihsel olarak TGK'lı kadınların %35'inde meydana geldiği bildirilmiştir (Smith ve Schust 2011). Ancak, böyle bir kusurun gerçek varlığı ve düşükle ilişkisi, tartışmalı bir konudur ve en iyi tanı yöntemi üzerinde fikir birliği yoktur. (serum progesteron, endometriyal biyopsi gibi). İlk kez 1949'da tanımlanan luteal faz yetmezliği (LFY) veya yetersizliği (Jones 1949) erken düşüklerin ve TGK'nın bir nedeni olarak öne sürülmüştür, ancak gebelik oranları üzerindeki tanımı ve gerçek etkisi son derece tartışmalıdır.

4.1.7.3 Hiperprolaktinemi

PRL esas olarak hipofiz bezinin laktotrof hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır, aynı zamanda meme bezi, plasenta, uterus ve T lenfositleri gibi diğer bölgeler tarafından da salgılanır. Kanıtlar, PRL'nin dişi üremesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Yüksek PRL seviyeleri ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili olduğu için, TGK'lı kadınlarda PRL yaygın olarak ölçülür. Geçmiş in vitro çalışmalar, PRL'nin insanlarda değil, kemirgenlerde korpus luteum bakımı ve progesteron üretiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir (Frasor ve ark. 2001). Ayrıca, insan yumurtalık foliküllerinden elde edilen kültürlenmiş granüloza hücreleri tarafından progesteron salgılanması düşük konsantrasyonlarla değil (10 ile 20 ng / mL) hemen hemen tamamen yüksek PRL konsantrasyonları (100 ng / mL) ile inhibe edilir (McNatty ve Sawers 1975).

Araştırmacılar bu gözlemler sonucunda, foliküler büyümenin erken fazında yüksek PRL konsantrasyonlarının progesteron sekresyonunu inhibe edebileceğini ve luteal faz defektleri ile sonuçlanabileceği kanısına varmıştır. Aksine, kemirgenler hakkında daha yeni araştırmalar, PRL reseptörlerinin yalnızca üretilmesinde değil, aynı zamanda gebeliğin korunmasında da rol oynadığını ortaya koymuştur. Bununla

birlikte, insan yumurtalıklarında PRL eyleminin kesin hücresel mekanizması açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir.

TGK'lı 64 hiperprolaktinemili kadının bromokriptin ile tedavi edilen randomize bir kontrol çalışması, daha yüksek oranda başarılı bir gebelik ile ilişkili olup ve PRL düzeyleri düşük yapan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (Hirahara ve ark. 1998). Tedavi, %85,7 canlı doğum oranıyla sonuçlanırken, tedavi edilmeyen grupta %57,4'lük bir canlı doğum sonucu bildirilmiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, normal PRL düzeylerinin, erken gebeliklerin korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini, ancak tekrarlayan düşüklerin patogeneğinde PRL'nin rolünü açıklığa kavuşturmak ve hiperprolaktinemi vakalarında, hamilelik sırasında tedavinin devam edilmesinin yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir (Pluchino ve ark. 2014).

4.1.7.4 Diabetes mellitus

Kilo verme ve egzersiz de dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri insülin direncini artırdığı ve dolayısıyla düşük yapma riskini azaltabileceği tahmin edilmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin yanı sıra diğer nadir diyabet türleri de dahil olmak üzere pregestasyonel diyabet, tüm gebeliklerin %0,5 ile %1'ini komplike eder (Gabbe ve Graves 2003). Yüksek glukoz seviyeleri, konjenital fetal anomalilere yol açmaktadır. Kontrolsüz diyabetin düşük yapma riskini artırdığı gösterilmiştir (Jovanovic ve ark. 2005; A Committee Opinion 2012).

Çalışmalar, bu klinik durumdan muzdarip hastaların kendiliğinden düşük, prematüre doğum, hipertansif bozukluklar ve operasyonel doğum riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (Sibai 2000; Melamed ve Hod 2009). Başlıca ana neden, gebelik öncesi dönemde kötü kontrollü diyabet durumunda prevalansı arttıran ölümcül embriyonik malformasyonlardır (Lucas ve ark. 1989; Kitzmiller ve ark. 2010; Gutaj ve ark. 2013). Glikoz yüksek düzeylerde teratojeniktir ve konjenital fetal anomalilerin oranları ilk trimesterde glisemik kontrol ile doğrudan ilişkilidir. Mevcut kanıtlar, iyi kontrol edilen diyabetin TGK için bir risk faktörü olmadığını ve gebelik öncesi dönemde diyabetli kadınların optimal metabolik kontrolüne öncelik verileceğini göstermektedir (Rai ve Regan 2006; Nicholson ve Baptiste-Roberts 2011).

4.1.7.5 Polikistik over sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS), düşük doğum riski ile ilişkilidir. PKOS'a İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, hiperandrojenemi veya artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) aktivitesi gibi birçok mekanizmanın dahil olduğu düşünülmektedir (Glueck ve ark. 2003). PKOS'lu kadınlarda gebeliklerin %40'ının kendiliğinden kayba yol açacağı tahmin edilmektedir (Rai ve ark. 2000).

Bununla birlikte, bu heterojen bozukluğun tanı ölçütleri tek tipte olmamış, PKOS hastalarında hem düşük hem de TKG yaygınlığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunluğu, PKOS'u tanımlamak için tek başına polikistik over morfolojisini kullanmış ve sonuçlar, kullanılan çeşitli tanı ve seçim kriterleri nedeniyle aşırı derecede değişkendir.

Polikistik over morfolojisi, PRL'li kadınlarda gebelik kaybının bir öngörüsü değildir (Christiansen 2006). Bununla birlikte, PKOS'lu hastalar, PKOS'lu olup olmadıklarına bakılmaksızın, TKG'lı kadınlarda bildirilen, altta yatan çeşitli ve birbiriyle ilişkili faktörlere sahip olabilirler. Bunlar arasında obezite, hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperhomosisteinemi, yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü-1 faktörü, hiperandrogenaemi ve kötü endometriyal reseptivite sayılabilir (Wang ve ark. 2002; Angioni ve ark. 2011). Obezitenin hiperinsülinemi ile kadın üreme fonksiyonuna ve bunun sonucu olarak da androjen üretimine etki ettiği düşünülmektedir.

Bazı araştırmacılar, insülin direncinin obezite, PKOS ve tekrarlayan düşükler arasındaki ilişkiyi açıklamakta önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (Tian ve ark. 2007). Ayrıca, kanıtlar insülin direnci, hiperhomosisteinemi ve PKOS riski arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir (Schachter ve ark. 2003).

Son çalışmalar, PAI-1 ile ilişkili hipofibronoliz varlığının PKOS'lu kadınlarda TKG için potansiyel neden olduğunu göstermektedir (Sun ve ark. 2010). PAI-1'in etkileri, nihayetinde tromboza yol açan yüksek homosistein ile de arttırılabileği düşünülmektedir. Ayrıca plazma PAI-1 düzeyleri hiperhomosisteinemi oluşumuna katkıda bulunan dislipidemi, hiperinsülinemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (Bastard ve ark. 2000). Bu nedenle, PKOS tek başına veya kombinasyon halinde tromboza katkıda bulunabilen ve sonuç olarak TKG'ye yol açabilen çeşitli karışık faktörleri içerir. PKOS'lu hastalarda metoformin tedavisi ovülasyon döngüsünü iyileştirdiği ve TKG riskini azalttığı bulunmuştur (Tang ve ark. 2012).

4.1.7.6 Antifosfolipid sendromu (APS)

Antifosfolipid sendromu (APS), vücuttaki fosfolipid bağlayıcı proteinlerle etkileşime giren, en önemlisi beta 2-glikoprotein olan antifosfolipid antikorları ile karakterize edilen, gebelik komplikasyonları ile ilişkili bir otoimmün bozukluktur. Bu antikorlar, villüs sitotrofoblast farklılaşmasını ve desiduaya ekstrasitotrofoblast invazyonunu, sinsityotrofoblast apoptosisin indüksiyonunu ve maternal inflamatuvar reaksiyonun başlamasını inhibe eder (Shetty ve ark. 2017). Gerçekten de, gebelik morbiditesi, APS tanısını doğrulamak için gerekli olan iki klinik kriterden biridir, diğer kriter ise vasküler trombozudur (Miyakis ve ark 2006). TKG'lı kadınlarda APS prevalansı çalışmalara göre %6'dan %42'ye kadar değişmektedir ama genellikle %5-20 oranında kabul edilir (Opartrny ve ark. 2006; Andreoli ve ark. 2013; de Jesus ve ark. 2014).

APS ayrıca fetal ölümle de ilişkilidir. 500 ölü doğumdan oluşan populasyon temelli bir çalışma, yaklaşık %15'inin antifosfolipid antikorlara (aPL) atfedilebildiğini ortaya koymuştur (Silver ve ark 2007). TKG'lı kadınlarda APS insidansı %15 ile %20 olarak bildirilmiştir (Yetman ve Kutteh 1996; Kutteh ve Hinote 2014) ve belirli bir tedavi verilmediyse, bu kadınların fetal kayıp oranı %50 ile %90 arasında olduğu tespit edilmiştir (Kwak-Kim ve ark. 2013). 2016 yılında Kore'de yapılan 178 TKG'lı kadının katıldığı bir çalışmada, APS diğer çalışmalardan daha az yaygın olarak bulunmuştur (Lee ve ark. 2016).

4.1.7.7 Kalıtsal trombofili

Kalıtsal trombofiliazlar, koagülasyon kaskadında fonksiyonel bir proteinin genetik bir değişikliğine sekonder olarak venöz tromboembolizm riskini artıran koşullara işaret eder. Bunlar faktör V Leiden (FVL), protrombin geni (PT G20210A) mutasyonu, protein C ve protein S eksikliği (PSE), antitrombin III (ATIII) eksikliği ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonunu içerir.

Venöz tromboemboli öyküsü olan gebelerde kalıtsal trombofili taraması önerilmektedir (Stevens ve ark. 2016). Bununla birlikte, TKG ile ilişkisi tartışmalıdır. 2003 tarihli 31 çalışmanın meta-analizi FVL, PT ve PSE'nin TKG ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Rey ve ark. 2003). Geçmiş çalışmalar Protein S eksikliğini, protein C eksikliğini ve antitrombin III eksikliğini sırasıyla %3,5, %1,1 ve %1,5 bulmuşlardır (Jaslow ve ark. 2010). Bununla birlikte, TKG 'lı Hintli kadınlarda, faktör V Leiden mutasyonu sadece %3,5, protein eksikliği S eksikliği ise

kalıtsal trombofilinin en sık olduğu (%16) tespit edilmiştir (Patil ve ark. 2015). Korede yapılan çalışmada faktör V Leiden mutasyonu herhangi bir kadında bulunmadığı ve protein S eksikliği ise %13,5 olarak bulunmuştur (Lee ve ark. 2016). Diğer erken retrospektif çalışmalar ve meta analizler de çeşitli ilişki seviyeleri bulmuştur (Nelen ve ark. 2000; Rey ve ark. 2003; Lissalde-Lavigne ve ark. 2005). Bununla birlikte, prospektif çalışmalar korelasyonu doğrulayamamıştır (Dizon-Townson ve ark. 2005; Silver ve ark. 2010). Primer TKG 'da yüksek NK hücre oranları gibi alloimmün anormallikleri daha yaygın görülmüştür. Bir çalışma ise etiyolojik değerlendirmede tek önemli farkın primer TKG'deki anormal prolaktin düzeyleri olduğunu bildirmiştir (Shapira ve ark. 2012).

4.1.7.8 Hiperandrojenizm

Hiperinsülinemi ve hiperandrojeniemi yakından ilişkilidir. Yükselmiş androjenler, endometriyal gelişim üzerinde zararlı etkilere sahiptir ve oosit ve embriyo yaşayabilirliğini azaltabilir veya insülin benzeri büyüme faktörü aracılığıyla insülin yolakları yoluyla dolaylı bir etkiye sahip olabileceği tahmin edilmiştir (Okon ve ark. 1998). Hiperandrojenemi ve TKG arasında bağımsız bir bağlantının varlığı henüz netlik kazanmamıştır.

Bazı çalışmalar TKG'lı kadınların androjen düzeylerini, bir ilişkinin var olup olmadığına dair çelişkili sonuçlarla araştırmıştır. Geçmişte, iki çalışma, foliküler fazdaki androjen düzeylerinin, TKG ile ilgilenen kadınlarda normal fertil kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Bussen ve ark. 1999). Bunun sonucunda araştırmacılar, ölçülen spesifik androjenlerdeki ve ölçümün uygulandığı adet döngüsünün fazındaki önemli değişikliklere atfetmişlerdir (Pluchino ve ark. 2014).

4.1.8 Tekrarlayan Gebelik Kaybında İmmünolojik Faktörler

İnsan Lökosit Antijeni (HLA): Sınıf II Major Histokompatibilite Kompleksi'nin (MHC II) spesifik DP, DQ ve DR alellerinin düşük olması riski yüksektir ve TKG hastalarında HLA-G'nin UTR bölgesinde 14 bp'lik bir polimorfizm bulunmuştur. HLA-G, sitotrofoblast üzerinde bulunan küçük bir Sınıf I molekülüdür. NK hücrelerini kontrol ederek ve T lenfositlerinin proliferasyonunu baskılayarak hamileliğe aracılık etmektedir. Geçmiş çalışmalar, TKG 'li kadınlarda HLA-G miktarında azalma gözlemlemiştir. HLA-G'nin 0105 N, 0106, 010401,

010108 gibi allelik varyantları, daha düşük sHLA-G seviyesi ile ilişkilendirilmiştir ve TKG duyarlılığına katkıda bulunmaktadır (Arjmand ve ark. 2016).

Sitokin: Sitokinler, trofoblast ve desidual hücreler arasında iletişim kurmaya yardımcı olan sinyal molekülleridir. Th1 dominant bağışıklığın düşükle ilişkili olduğu düşünülmüştür, ancak Th2 baskınlığı da tekrarlayan spontan abortusla (TSA) ilişkili bulunmuştur. Sitokinlerin gebelikte çok önemli bir rol oynadığı bir dizi sitokin polimorfizmi ve TKG'deki rolleri çalışılmıştır. Birkaç çalışma bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak sonuçlar tutarsızdır ve popülasyonlara göre değişir. Yapılan önceki çalışmalarda kandaki IL-18, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve migrasyon inhibitör faktörü (MIF) ve dokuda IL-12, IFN- γ , hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) seviyeleri TKG hastaları ve fertil hastalar arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Comba ve ark.2015).

4.1.9 Erkek Faktörü

TKG'nın ortak etiyolojisi, genetik sperm parametrelerinin hastalığa olan etkisini göz ardı eder, fakat hasarlı DNA bütünlüğü (DNA fragmentasyonu), organizasyon kaybı, kromatin sıkışması (nükleer kromatin dekompanasyonu) ve kromozom anöploidi gibi bazı parametreler açıklanamayan TKG ile ilişkilidir (Zidi-Jrah ve ark. 2016).

DNA fragmentasyonu, hastalıkla ilişkili kritik erkek faktördür ve normal miktar, motilite ve spermatozoa morfolojisi olan erkeklerde bile çiftlerde başarısız gebeliğe katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Bareh ve ark. 2016). DNA fragmentasyonunun derecesi hem infertilite hem de açıklanamayan TKG ile ilgilidir. Bir grup araştırmacı açıklanamayan TKG'lı erkeklerin, fertil kontrollerden daha yüksek bir DNA fragmentasyon indeksi gösterdiklerini ve erkeklerin infertilitesinde yüksek oranda sperm DNA fragmentasyonu ile ilişkili olduğunu, daha düşük bir oranda ise fertilizasyonu etkilemediğini, ancak gebelik kaybı riskini artırdığını (Kumar ve ark. 2012), embriyogenezi etkilediğini ve hamilelik bakımında sorunlara neden olduğunu bulmuşlardır (Imam ve ark. 2011; Kumar ve ark. 2012). Bu DNA hasarı, esas olarak, hücre DNA bütünlüğü üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olan serbest radikallerdeki bir artıştan kaynaklanan oksidatif stresden olur.

DNA fragmentasyonunun etkisi ve açıklanamayan TKG'de oksidatif stresin rolü nedeniyle, bu hastalarda antioksidan destek tedavisi, gametlerde genetik hasar riskini en aza indirmek için önemli bir strateji olarak görünmektedir (Imam ve ark. 2011).

Alternatif olarak, son çalışmalar, açıklanamayan TGK'lı çiftlerin, hücre sayımı ve mobilite gibi normal sperm parametrelerini sergilemelerine rağmen, daha yüksek sperm anöploidi oranlarına (Zidi-Jrah ve ark. 2016; Ramasamy ve ark. 2015) sahip olduğunu bulmuştur (Ramasamy ve ark. 2015). Şaşırtıcı bir şekilde, erkek akrosentrik kromozomlarda satellit boyutunun varyantları gibi kromozomal polimorfizmler sperm anöploidileri ve sonraki embriyo kaybı riskini artırabilir (Morales ve ark. 2016).

Y kromozomunda "azospermi faktörü" AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinde mikrodelesyonların varlığı açıklanamayan TGK ile ilişkili olabilecek bir başka erkek faktördür. Y kromozomundaki AZF bölgeleri, infertilite problemlerine yol açan, kusurlu spermatogenez ile ilişkilidir. Y kromozom mikrodelesyonları ile açıklanamayan TGK arasındaki ilişkilerin çalışıldığı bir araştırmada mikrodelesyonların hastalığın olası bir nedeni olduğu gösterilmiştir (Agarwal ve ark. 2015). Benzer şekilde, İran erkeklerinde AZFc bölgesinin mikrodelesyonu ile TGK arasında ilişki bulunmuştur (Soleimanian ve ark. 2013).

Bununla birlikte, açıklanamayan TGK ile ilişkili diğer erkek faktörleri araştırmak gereklidir, çünkü bu mikrodelesyonlar bu tip hastalarda her zaman gözlenmemiştir (Wettasinghe ve ark. 2010; Ghorbian ve ark. 2012).

Sperm morfolojisi de dahil olmak üzere standart semen parametreleri, tekrarlayan gebelik kaybı öngörüsünde görünmemektedir (Hill ve ark. 1994). Daha önce TGK'lı çiftlerde sperm anöploidi ve DNA fragmentasyonu çalışılmıştır (Carrell ve ark. 2003). Anormal DNA fragmentasyonu, ileri baba yaşlarında görülebilir veya eksojen ısı, toksik maruziyet, varikosel veya semende artmış reaktif oksijen türleri gibi düzeltililebilir çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Günümüzde, IVF sikluslarında sperm DNA'sının gebelik kaybı ve parçalanması arasında nedensel bir etki olduğuna dair çelişkili veriler bulunmaktadır (Benchai ve ark. 2007).

2.1.10 Oksidatif Stres

Geçmiş çalışmalarda TGK hastalarında, genel anti-oksidan düzeyleri, tam kandaki ve plazmada normal olanlara göre daha düşük olarak bulunmuş olup daha sonraki çalışmalarda ise bilinen oksidanların seviyesi, TGK hastalarında, gebeliği başarılı olan kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Ghneim ve Alshebly 2016). Oksidatif stres ile ilişkili genler üzerinde bir çalışma yapılmış ve *ABCB1* (*rs1045642-T*), *COMT* (*rs4680-A*), *GPX4* (*rs713041-T*) ve *OGG1*

(*rs1052133-G*) allelleri TKG ile ilişkili bulunmuştur (Khadzhieva ve ark. 2014). Oksidatif strese artışa neden olan bir defekt mitokondriyal respiratuar zinciri olan Tet-mev 1 transgenik fare modeli çalışılmış olup sonuçta gebe farelerin hipoksik duruma yol açan plasental anjiyosplazya gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmalarda sonuç olarak, bu durum ayrıca plasenta ve anormal anjiyogenezin iltihaplanmasına yol açtığı ve spontan abortus ile sonuçlanacağı kanısına varılmıştır.

Böylece yapılan gözlemlerle oksidatif stres TKG oluşumunu etkilediği gün yüzüne çıkartılmıştır (Ishii ve ark. 2014).

4.1.11 Çevresel ve Psikolojik Faktörler

Bazı çevresel faktörler, düşüğün artan riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bunlar; obezite, vücut kitle indeksi ($> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$), (Metwally ve ark. 2010; Boots ve Stephenson 2011; Moussa ve ark. 2016) sigara içimi, aşırı kafein tüketimi ($> 300 \text{ mg/gün}$ veya iki fincanın eşdeğeri), aşırı alkol alımı (Tolstrup ve ark. 2003; Lassi ve ark. 2014), ve kokaindir (Ness ve ark. 1999). Hafif ile orta düzeyde alkol alımı artmış riskle ilişkilendirmemiştir (Gaskins ve ark. 2016). TKG'lı kadınlarda yapılan bir çalışmada, obez kadınların obez olmayan kadınlara göre daha fazla gebelik kaybına sahip olabileceği ortaya konmuştur (Lo ve ark. 2012). Bununla birlikte, obeziteye genetik bir yatkınlığın bile tekrarlayan gebelik kaybı olasılığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tekrarlayan düşükler yaşayan Srilankalı kadınlar, obezite ile ilişkili yağ ve obezite ile ilişkili gende SNP rs9939609'un allel varyantının önemli ölçüde daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir (Andraweera ve ark. 2015).

TKG'lı kadınlarda bu faktörlere en az maruziyetle sağlıklı bir yaşam tarzı teşvik edilmiştir. TKG, etkilenen çiftin kişisel ve profesyonel yaşamında önemli bir psikolojik kazanım sağlayabilir. Keder, depresyon, umutsuzluk, suçluluk, kaygı, eşe, arkadaşlara ya da tedavi eden hekime karşı öfke gibi çeşitli duygular bildirilmiştir (Kolte ve ark. 2015). Önemli bir halk sağlığı sorunu olarak, TKG hamile kadınlara fiziksel ve psikolojik travmalar uyandırabilir. Ayrıca, bir çalışmada sonraki hamilelikte düşük yapma riski, önceki düşük sayılarla arttığı bulunmuştur (Gao ve Tao 2015). Bazı çalışmalar TKG için olası bir psikolojik etiyolojiye bakmış, ancak bu tür ilişkilerin çeşitli değişkenlerin ve karmaşık faktörlerin varlığı ile kanıtlanması çok zordur. Bir çalışmada depresyonun erken düşük yapma riskini artırdığı bulunmuştur (Sugiura-Ogasawara ve ark. 2002) ancak genel çıkarımlar sonuçsuz

kalmıştır. Bunun yanında bazı çalışmalar TKG'lı çiftlerde psikolojik desteğin önemli olduğunu göstermiştir (Brigham ve ark. 1999). 3 veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olan 158 çiftin bir katıldığı bir çalışmada başka bir şekilde belirlenemeyen bir etiolojisi bulunduğundan 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grup sonraki gebelikte rutin obstetrik bakım alan (n = 42), ikinci grup ise TLC uygulanan kişilerden oluşuyordu (n = 116). Canlı doğumlardaki fark anlamlıydı: kontrol grubunda %36 ve TLC grubunda %85 olarak bulundu (A Committee Opinion 2012).

TLC kavramı, haftalık tıbbi ve ultrasonografik muayenelerle psikolojik destek alma ve ağır iş, seyahat ve cinsel aktiviteden kaçınmak için talimatlar anlamına gelmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı etiolojisinde psikolojik bir rolü destekleyici veriler yetersiz olsa da, bu hastalara psikolojik destek ve danışmanlık sunmak kesinlikle tavsiye edilir. İki randomize olmayan çalışma, daha sonraki gebelik sonuçlarında, özel bir tekrarlayan gebelik kaybı kliniğinde yakın takip ve destekle belirgin iyileşme olduğunu göstermiştir (Clifford ve ark. 1997; Brigham ve ark. 1999). Uluslararası toplumlar, TKG'lı çiftler için özel kliniklerde destekleyici bakım önermektedir.

4.1.12 Genetik Etmenler

Resesif hastalıklar, ebeveynlerin her ikisinde de, özellikle ebeveynler akrabalığa yakın olduğunda, tek gen resesif hastalıklarından sorumlu mutasyonların varlığından kaynaklanabilir. Böyle bir hastalığın bir örneği, konjenital methemoglobinemidir (Kedar ve ark. 2012). Diğer örnekler, konjenital artrogripoz veya Smith-Lemli-Opitz (SLO) sendromundan sorumlu mutasyonların taşıyıcı durumunu içerir. İlginç olarak, SLO sendromunun insidansı beklenenden daha düşüktür ve bu, obstetrisyenler arasında SLO sendromu ile ilişkili geniş spektrumlu fetal defektlerin farkında olmamasına atfedilmiştir (Ciara ve ark. 2006). Eğer genetik problem otozomal resesif bir hastalıksa, ardışık gebelikte tekrarlayan anormallik riski %25'tir. Bununla birlikte, gerçek klinik uygulamada, resesif hastalık taşıyıcı statüsü için tanısal taramayı planlamak çok zordur. Diğer bir hastalık grubu, yüksek olasılıklı (%50) progresif olan otozomal dominant hastalıklardan oluşmaktadır. Maternal semptomlar ayrı olsa da, mutasyon fetal ölüme veya ölü doğuma yol açabilir. Homozigotik mutasyonlar söz konusu olduğunda, bunlardan biri rahim içi fetal ölüm (IUFD), her iki ebeveynde de otozomal dominant bir hastalığın varlığı ile ilişkili olurken diğeri de akhondroplazidir.

X-kromozomuna bağılı modellerde kalıtılan hastalıklar, erkek fetüslerin IUFD'sine yol açabilir. Bunlar konjenital Bloch-Sulzberger hastalığı, Goltz sendromu, Rett sendromu ve Aicardi sendromunu içerir. Bu sendromlar çok nadir olduğundan, tarama için şu anda rutin teşhis testleri yapılmamaktadır.

Tekrarlayan düşüklerin bir başka nedeni de maternal faktör V geni G1691A (Leiden mutasyonu) ve protrombin geni (G20210A mutasyonu) hasarını takiben konjenital trombofili olmasıdır. Bu mutasyonlar iyi çalışılmıştır ve test tekrarlayan düşüklerin rutin tanısının bir parçasıdır. Faktör V durumunda, hem Leiden mutasyonu G1691A hem de T1328C mutasyonu, özellikle gebeliğin 7. haftasından önce gözlemlenen olgularda tekrarlayan düşüklerin patogenezinde önemli görünmektedir (Balajewicz-Nowak ve ark. 2015). Obstetrik başarısızlıklara, diğerlerinin yanı sıra, faktör VII, faktör XIII veya beta-fibrinojen aktivitesindeki genetik olarak belirlenen rahatsızlıklar da neden olabilir (Goodman ve ark. 2006; Coulam ve ark. 2008; Barlik ve ark. 2014).

Bununla birlikte, şu andaki çalışmalarda, bu faktörlerin tekrarlayan düşükler üzerindeki etkisini kesin olarak doğrulayan bulgular rapor edilmemektedir.

Tekrarlayan düşükle paternal konjenital trombofili arasında bir ilişki kaydedilmiştir. Bir kontrol grubuna kıyasla paternal faktör V Leiden mutasyonu olan çiftlerde altı kat daha fazla düşük riski gözlenmiştir (Udry ve ark. 2014). Bu fenomenin mekanizması henüz uygun şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, gebelik kaybı olmayanlara kıyasla, en az iki düşük öyküsü olan kadınlarda, spesifik trombofili sorumlu mutasyonların sıklığında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmektedir. MTHFR genindeki mutasyonun, folatların metabolizmasında rol oynayan bir proteini kodlayan bir genin, tekrarlayan düşükler üzerindeki etkisi şu anda tartışma konusudur. Raporlar hiperhomosisteinemi ile reproduktif başarısızlık arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir (Kacprzak ve ark. 2016).

4.1.13 Açıklanamayan TGK ve nedenleri

Açıklanamayan tekrarlayan ilk trimester düşüklüğü olan kadınlarda olumlu sonuç büyük ölçüde literatürle ilişkilidir (Saravolos ve Regan 2014; McNamee ve ark. 2014) ve bunu açıklamak için iki model önerilmiştir: I ve II tipleri. Tip I, patolojisi bulunmayan kadınlarda, esasen tesadüfen meydana gelen tekrarlayan düşüktür. Aynı yaştaki kadınlara kıyasla, farmakolojik müdahale olmaksızın, özel bir

gebe kliniği ortamında sadece destekleyici bakım sunulduğunda, nispeten iyi bir prognoz vardır. Tip II açıklanamayan tekrarlayan ilk trimester düşüklüğü, rutin klinik araştırmalarla kolayca tanımlanmayan veya çevresel ve yaşam tarzı risk faktörlerine atfedilen altta yatan bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkan düşüklere ifade eder.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre dört ya da daha fazla düşük olan kadınlar ve gebelik ürünlerinde normal karyotip bulgusu olan kadınlar, benzer yaştaki kadınlara kıyasla gelecekteki hamilelik için daha kötü bir prognoz göstermişlerdir (Costa ve ark. 2015). Paradoksal olarak, eğer hasta kliniğe başvurduğunda sitogenetik veri mevcut değilse (ki bu çoğu zaman geçerlidir), çoğu zaman açıklanamayan TKG tanısı konulacaktır, çünkü bu hastaların rutin testlerde tespit edilen herhangi bir anormalliğe sahip olma olasılıkları yoktur.

Bu durum, TKG'lı sağlıklı kadınları, tek başına (sekonder anöploidi) ve anöploidi dışında tedavi edilebilir bir bozukluğa sahip olabilen, gerçek açıklanamayan TKG'lı kadınlara ayırt edebilmenin önemini göstermektedir.

Tekrarlayan açıklanamayan düşüklere olan kadınlarda, vücut kitle indeksi'nin (VKİ) gebeliğin sonuçları üzerindeki etkisini vurgulayan bir çalışma, maternal obezitenin düşük yapma riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Lo ve ark. 2012). Tekrarlayan açıklanamayan düşüklü 696 kadında VKİ ile gelecekteki hamilelik arasındaki ilişkiyi doğrulamak için yapılan bir başka çalışma, anne yaşı ve önceki düşük sayılarının yanı sıra gelecekteki düşüklere bağımsız bir risk faktörü olarak obeziteyi göstermiştir (Metwally ve ark. 2010).

Tekrarlayan düşüklere sebep olmazsa, yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Epidemiyolojik çalışmalar, randomize çalışmalarda kesin olarak test edilmemiş olsa da, yaşam tarzı değişikliklerinin doğurganlığı arttırabileceğini düşündürmektedir. Bu modifikasyonlar, iyi dengelenmiş bir diyetin ardından zehirli alışkanlıkların ve kafeinin ortadan kaldırılmasını ve obez kadınlarda vücut kitle indeksinin azaltılmasını içermektedir (Benammar ve ark. 2012).

Kullanılan farklı terminolojilerde gözlenen başlıca farklılıklar şunlardır: (1) düşük sayısı ve (2) düşük çeşitleri (yani, erken ve geç). Hem araştırma hem de klinik uygulama bağlamında, farklı anormalliklere, farklı prognozlara ve farklı sağlık hizmeti gereksinimlerine sahip hastaların farklı kohortlarıyla sonuçlanabileceğinden, tanımda kullanılan düşük sayı ve tipler çok önemlidir. Sonuç olarak, TKG tanısı koymak için kullanılan tanımın, açıklanamayan TKG tanısı alacak kadınların profili üzerinde doğrudan bir etkisi vardır.

4.1.13.1 Şans faktörü

Daha önce de belirtildiği gibi, önemli sayıda kadın, tek başına şanstı dolayı TGK'ye maruz kalacaktır ve embriyonik anöploididen başka herhangi bir tanımlanabilir anormalliğe sahip olmayacaktır ki bu da bir uzman kliniğe sevk edilmeden önce test edilmemiş olabilir. Bu hastalar hamilelik arayışlarında şanssız olan sağlıklı kadınlardır ve açıklanamayan TGK tanısı konularak teşhisleri normaldir. Bu kadınlar ayrıca, gelecekteki gebeliklerinde cerrahi veya farmakolojik müdahale gerektirmeksizin çok iyi prognoza sahip olanlardır.

Bu öneri, aspirin, heparin ve intravenöz immünoglobulin gibi tedavinin açıklanamayan TGK'lı kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmediğini gösteren iyi yapılmış randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ve meta-analizler tarafından desteklenmektedir (Kaandorp ve ark. 2010, Ata ve ark. 2011).

Kuşkusuz, açıklanamayan TGK'sı olan tüm kadınlar, sadece şansa bağlı olarak gebelik kayıplarını yaşamayacaklardır. Bunların belirli bir oranı, güncel araştırma protokolleri tarafından saptanmayacak olan embriyonik anöploididen başka patolojik koşullara sahip olacaktır. Bu kadınlar, genellikle genç yaşta olup daha fazla gebelik kaybına (4, 5 veya daha fazla) uğrayacak ve yönetilmesi en zor olanı olacaktır.

4.1.13.2 Yumurta

Anne yaşı artmış kadınlarda anöploidinin gebelik kaybının ana nedeni olduğu kabul edilmekle birlikte, açıklanamayan TGK'sı olan bazı kadınların erken yumurtalık yaşlanmasından dolayı oosit kalitesinin ve miktarının azalmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Araştırmacılar önceki çalışmalarda oosit miktarı ve kalitesi kolaylıkla değerlendirilemese de, açıklanamayan TGK'sı olan kadınlarda bazal follikül stimüle edici hormonu (FSH) kontrol grubunda ise oosit yaşlanma ve oosit kalitesinde azalma için indirekt bir yöntem olarak kontrol etmişlerdir (Yuan ve ark. 2012). Yaptıkları çalışmada elde edilen sonuçlar her iki grupta 40 yıla kadar her iki grup için karşılaştırılabilir bazal FSH seviyeleri göstermiştir. Başka bir grup, yumurtalık hiperstimülasyonuna kötü yanıt veren, açıklanamayan TGK'lı 8 çiftin oosit bağışları hakkında rapor vermiştir (Remohi ve ark. 1996) ve bu çalışma sonuçları ilginçtir, çünkü oosit bağışı teorik olarak oosit ve embriyonik anöploidi ile ilişkilendirilebilen TGK'den muzdarip kadınlarda gebelik kaybı riskini azaltabileceğini tahmin etmişlerdir. Araştırmacılar bu 8 çiftte %11,1 oranında gebelik kaybı rapor ettiler ve anne-baba faktörlerinden ziyade oositin TGK'nın kökeninde

olup olmadığını sorguladılar. Ne yazık ki, bu ön bulgular heyecan verici olsa da, daha fazla kontrollü takip çalışmaları için ihtiyaç vardır.

4.1.13.3 Sperm

Açıklanamayan TGK'deki spermin rolü, Y kromozom mikrodelsiyonları, sperm oksidatif stresi, sperm DNA fragmentasyonu, sperm konsantrasyonu, morfoloji ve fonksiyon gibi çeşitli etkenlerle birlikte tartışmalı bir konudur (Vissenberg ve Goddijn 2011). Daha yakın zamanlarda, sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, DNA fragmentasyonunun gerçekten düşük ile ilişkili olduğunu bildirmiş ve DNA hasarı olmaksızın spermi seçmek için yöntemler kullanmak, destekli gebelik tedavisinde düşüğü azaltabileceği sonucuna varmıştır (Robinson ve ark. 2012). Açıklanamayan TGK popülasyonu için bu bulguların etkileri hala tartışmaya açıktır.

4.1.13.4 Embriyo

Yumurta ve sperm üzerine odaklanarak kromozom anormallikleri riskinin azaltılmasına benzer şekilde, açıklanamayan TGK'lı kadınlarda yapay reproduktif teknolojinin (YRT) ve özellikle embriyonun preimplantasyon genetik taramasının (PGS), bu tür kadınlar için prognozu geliştirebilir. Bu soruyu değerlendirmek için yapılan sistematik bir derleme, daha sağlam veriler bulunana kadar, PGS sonrası düşük oranların biraz daha düşük olmasına rağmen, YRT'nin invaziv olması ve açıklanamayan TGK'lı kadınların doğal yollarla doğum yapmaları nispeten iyi prognozunun bu tedaviyi uygunsuz kıldığı sonucuna varmıştır (Musters ve ark. 2011).

4.1.13.5 Endometriyum

Açıklanamayan TGK için bir neden olarak embriyonun kendisine bakmaktan başka, son yıllarda bir başka odak noktası, endometrium ve kaliteli - kalitesiz embriyolar arasında ayırım yapma kabiliyeti olmuştur (Teklenburg ve ark. 2010).

Bir ön çalışmada, TGK'lı kadınların, yaklaşık olarak % 40'ının superfertil hale getirdiği proimplantasyon sitokin düzeylerini artırdığını göstermiştir (Salker ve ark. 2010). Araştırmacılar bu superfertilitenin sağlıklı embriyoların doğal seçimini devre dışı bıraktığını ve daha sonra kaçınılmaz olarak gebelik kaybına yol açan kötü kaliteli embriyoların implantasyonuna izin verdiğini öne sürdüler.

Sonraki bir çalışma, yüksek kaliteli ve düşük kaliteli insan embriyolarına yanıt olarak endometriyal stromal hücre göçü aktivitesine bakarak bunu daha fazla araştırmayı denemiştir (Weimar ve ark. 2012). TKG'lı kadınlarda, yüksek ve düşük kaliteli embriyolar arasında göç aktivitesi farklılık göstermediğini, fertil kontrol grubunda yüksek kaliteli embriyolara kıyasla düşük kaliteli embriyolarda migrasyon aktivitesi inhibe olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Saravolos ve Regan 2014).

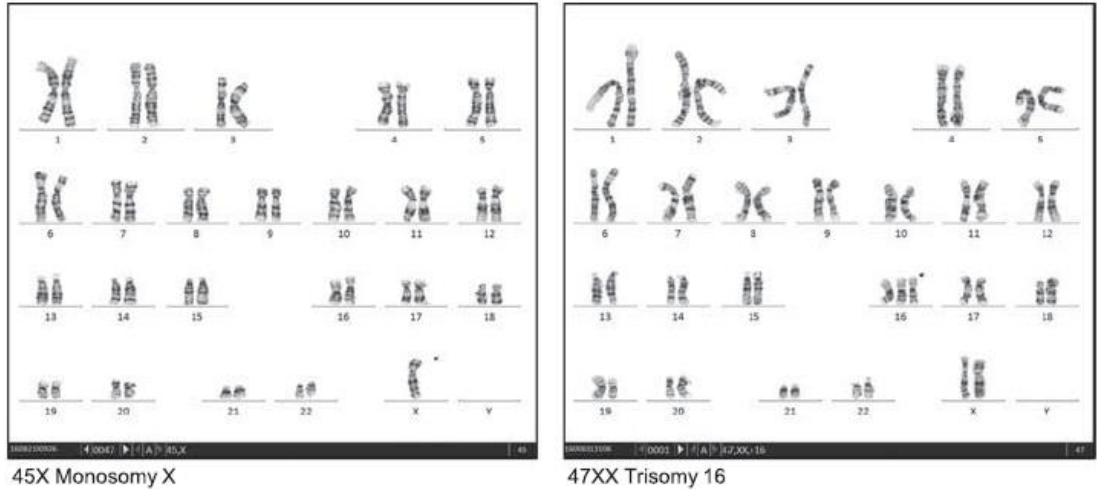
4.1.13.6 Sistemik faktörler

Embriyo-endometriyal etkileşimler dışında, çok sayıda araştırma, açıklanamayan TKG'nın olası bir nedeni olarak sistemik koşullara odaklanmıştır. Bu koşulların nedensel bir etkiye sahip olduğu kanıtlanana kadar, bu anormalliklere sahip birçok kadına hala açıklanamayan TKG tanısı konabilir. Yeni bir meta-analizde tiroid anormallikleri ve özellikle tiroid antikoru, düşükle ilişkili olduğu bulunmuştur (Thangaratinam ve ark. 2011). Polikistik over sendromu, insülin direnci ve hiperandrojenemi, açıklanamayan TKG ile ilişkilidir (Smith ve Schust 2011). Önceki çalışmalarda anormal immünolojik reaksiyonlar ayrıca açıklanamayan TKG ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Periferik ve uterin doğal öldürücü hücreler, bazı vaka kontrol çalışmalarında açıklanamayan TKG ile ilişkilendirilmiştir ancak mevcut kanıtlar rutin kullanımlarını prognostik göstergeler ya da immünoterapi ile takip eden tedaviler olarak haklı çıkarmamaktadır (Tang ve ark. 2011).

4.1.14 Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Sitogenetik Anormallikler

Sporadik gebelik kaybının en sık nedeni, ilk trimester vakalarının %70'ine varan anöploididir (Ogasawara ve ark. 2000). Otozomal trizomi, anormal vakaların %60'ında ortaya çıkan ve en yaygın olanıdır.

Genellikle, gametogenez sırasında mayotik nondisjunctiona bağlı olurlar. Trizomi 16 erken kayıplarda en sık görülen trizomi olup, örneklerin %20 ile %30'unda görülür. Erken kayıplarda çok sayıda trizomi mevcut olmakla birlikte, bazı canlı doğumlarda, yani trizomi 13, 18 ve 21 kromozomlarında meydana gelenler, gestasyonun sonundaki kayıplarda en fazla trizomi ortaya çıkarmaktadır. Monozomi X en sık görülen tek anomalidir, vakaların %20'sini oluşturur ve poliploidiler %20 oranında görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Tekrarlayan düşük ile ilişkili karyotip sonuçlarının örnekleri - sitogenetik anormallikler.

Kaynak: Page JM and Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. Clinical Obstetrics And Gynecology. 2016; Volume 59, Number 3, 498–508.

Artan anne yaşı, fetal malformasyonlar, fetal büyüme kısıtlaması ve gestasyonel yaş dahil olmak üzere bu anormalliklerin riskini artırır. Maternal yaşın artması, tipik olarak trizomi nedeniyle anöploid gebelik kayıpları için iyi bilinen bir risk faktörüdür (Eiben ve ark. 1990). Anormal embriyoların üçte ikisi ve anormal fetusların üçte birinde kromozomal anormallikler bildirilmiştir. (Byrne ve ark. 1985).

Bu konuyla ilgili hemen hemen her yayınlanmış öneri ve inceleme grubu, genetik nedenlerin değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin dikkate alınması gerektiğini kabul etmektedir (Christiansen ve ark. 2005; Stephenson ve Kutteh 2007).

TGK'nın değerlendirilmesinde, ebeveynler dengeli yapısal kromozomal anormallikleri saptamak için periferik karyotiplleme geçirmelidir. Yapısal bir genetik faktör tanımlandığında genetik danışmanlık önemlidir. Bir sonraki sağlıklı canlı doğum olasılığı, ilgili kromozoma (lar) ve yeniden düzenlenme türüne bağlıdır.

4.1.14.1 Kromozom anomalileri

Kromozomal anormallikler (KA) spontan düşüklerin sık nedenidir (Robberecht ve ark. 2012). Abort edilen fetüslerin yaklaşık %50'sinde, uyumsuzluğun bir sonucu olarak kromozomal anormallikler vardır ve bu nedenle spontan abortusların tanısında sitogenetik değerlendirme çok önemlidir.

İlk trimester abortuslu 151 rekürren abortuslu hastayı içeren bir çalışmada, annelerin %7,3'ünde, kromozomal mozaiklik baskın olduğu kromozom anomalileri, ardından resiprokal translokasyonlar ve Robertsonian translokasyonlar izlenmiştir. Babaların %2,1'i X kromozomu mozaikliği ve inversiyonları ile kromozomal defektler vardı. Aşılanan fetuslar arasında trizomi, poliploidi ve monozomi hakimdir (Alonso López ve ark. 2011; Gonçaves ve ark. 2014). Böylece, hem ebeveynlerin hem de fetüsün kromozomundaki yapısal ve sayısal kusurlar kurtajla sonuçlanabilir.

35 yaşın üstündeki kadınlarda, trizomik gebeliklerin insidansının artmasına bağlı olarak düşük yapma riski artmaktadır (Hassold ve Chiu 1985). Kanıtlar, tekrarlayan düşük öyküsü olan hastaların % 12'sinin kromozomal anormalliklere sahip olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, hastaların %8,57'sinde; sayısal anormallikler %0,95, yapısal anormallikler %2,87 ve polimorfik varyantlar %4,76 kromozom anormallikleri bulunmuştur. Bu, tekrarlayan gebelik kaybının nedenini araştırırken sitogenetik analizin de düşünülebileceğini göstermektedir (Rajasehkar ve ark. 2013). KA'lı çiftlerin, normal karyotip grubuna kıyasla daha düşük canlı doğum oranlarına sahip oldukları bulunmuştur ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu konu kapsamlı bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen, KA'nın gebelik sonuçları üzerindeki etkisi konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamıştır. Birkaç çalışma KA durumu ile gebelik kaybı ve canlı doğum oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin, bir çalışmada TKG'den muzdarip kadınlarda, KA taşıyıcıları için %49'luk bir gebelik kaybı ve normal karyotipli kadınlar için %30'luk bir oran vardır (Franssen ve ark. 2006). Benzer şekilde, başka bir çalışmada TKG ve KA tanısı konmuş kadınların ve sadece TKG'si olan kadınların düşük oranlarını karşılaştırırken düşük oranının KA grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Flynn ve ark. 2014). Bazı araştırmacılar TKG ve KA'lı 54 kadını 2 yıl boyunca izlemişler, bu dönemde 49 kadın gebe kalmış ve %67,34'ü canlı doğum yapmışlardır (Kochhar ve Ghosh 2013).

KA'sı olan ve olmayan ebeveynlerin canlı doğum oranlarını karşılaştırdıkları çalışmada canlı doğum oranlarında(%45,2) ve kontrol grubunda (%55,3) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Carp ve ark. 2004).

Dengeli translokasyon, TKG hastalarında en sık görülen kromozom anomalisidir ve ebeveynlere daha iyi gebelik sonuçları elde etmede yardımcı olmaktadır. Bu bireylerin yavrularının dengesiz bir translokasyona sahip olma şansı en aza

indirilebilir (Mogib El-Dahtory 2011; Ocak ve ark. 2013; Gaboon ve ark. 2015). Araştırmacılar kromozomal anomali taşıyıcıları ve taşıyıcı olmayanları karşılaştırdığında, canlı doğum sayısında aralarında anlamlı bir fark bulmamışlardır (Dong ve ark. 2014). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, kromozomal defektlerden ayrı olarak, TKG'de başka etiyolojiler olduğunu doğrulamaktadır (Kar ve Linda 2017).

Kromozomal anomaliler de, çocuksuz çiftlerde, kayıplarına ek olarak en az bir normal çocuğa sahip olanlara göre daha sık bildirilmiştir (Stenchever ve ark. 1977). Reprodüktif bir çalışmada, çocuksuz çiftlerin %10,8'i kromozomal olarak anormal iken, en az bir normal çocuğu olanların sadece %2,8'inde karyotipik anomaliler saptanmıştır. Bu da sitogenetik anormalliklerin tekrarlayan gebelik kayıplarına sahip çiftlerde daha sık olduğu hipotezini desteklemektedir.

İlginç olarak, anöploidi oranı da benzer şekilde kromozomal yapı ile ilişkilidir. Akrosentrik kromozomlar en yüksek anöploidi oranlarını, ardından metasentrik kromozomları ve son olarak submetasentrik kromozomları takip etmiştir (Franasiak ve ark. 2014). TKG çalışma gruplarında, genetik olarak normal kayıpları olanlar, sonraki gebeliklerde genetik olarak normal kayıplara sahip olma eğilimindedir. Anöploit kayıpları olanların ise sonraki gebeliklerde anöploit kayıplara sahip olma olasılıkları daha yüksektir (Sullivan ve ark. 2004).

Fetüste veya ebeveynlerde kromozomların eklenmesi veya silinmesi düşükle sonuçlanabilir. Ebeveynlerde nümerik kromozomal anormallikler, düşükle sonuçlanan yapısal anormallikler kadar yaygın değildir, ancak X kromozomunu içeren anöploidiler en sık gözlenenlerdir (Ocak ve ark. 2013). Çin'de yapılan bir çalışmada, 137 TKG taşıyıcının sadece %0,18'inde kromozomal anormallikler bulunurken, dengeli translokasyonlar baskındır (Dong ve ark. 2014). Anormal fetüsler kullanılarak spontan abortus (SA) ve TKG arasında karşılaştırmalı bir çalışma yapılmış ve TKG'da SA'ya göre kromozomal anormalliklerin sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

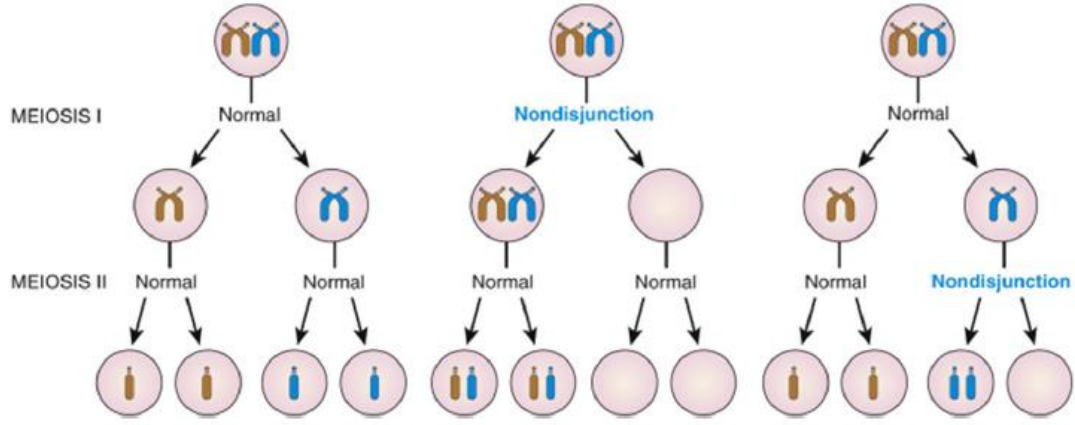
TKG hastalarının kaybedilmiş fetüsünde gözlenen anormallikler trizomi, monozomi X, poliploidi ve diğer yapısal aberasyonlardır. Trizomiler arasında trizomi 16 ve 22 en sık gözlenenlerdir. SA olgularında ise trizomi 16 ve 22'ye ek olarak trizomi 13, 18 ve monozomi X'in de öne çıktığı gözlenmiştir (Choi ve ark. 2014). TKG 'den muzdarip erkeklerin sperm örnekleri incelendiğinde, kromozom 16 disomisi çok yaygın ve olguların %60'ına katkıda bulunmuştur (Neusser ve ark.

2015). Önceki çalışmalarda 18, X ve Y kromozomları için sperm anöploidi testi yapılmıştır. TKG hastalarında spermlerin %10,6'sında kromozom anöploidi olduğu, kontrol grubunda ise sadece %1,5'lik bir anormalliğin olduğu görülmüştür. Ayrıca, cinsiyet kromozomu disomisi oranında bir artış da gözlenmiştir (Zidi –Jrah ve ark. 2016).

4.1.14.2 Sayısal kromozom anomalileri

Düşük, sayısal kromozomal anormalliklere bağlı olarak, bütün bir kromozomun kazanılması veya kaybı veya anormal kromozomal komplementin varlığında ($3n$ veya $4n$) oluşur. 1500 düşük doğumlu örnek üzerinde yapılan erken bir sitogenetik çalışmada, örneklerin %61'inden fazlasının trizomi, monozomi, triploidi veya tetraploidi gibi anormal karyotip içerdiği bildirilmiştir (Boue ve ark. 1975). En sık görülen kromozom anomalisi 45,X'dir. En sık görülen tek tip anormallikler trizomi, en sık gözlenen trizomi 16 ve 22'dir. Bununla birlikte, kadın yaşına göre sınıflandırıldığında, sitogenetik anormalliklerin dağılımı TKG'lı hastalar ve sporadik düşükler arasında benzerdir (Stephenson ve ark. 2002).

Her ne kadar rekombinasyon başarısızlığı ve homolog veya kardeş kromatitlerin erken ayrılması gibi diğer mekanizmalara rağmen, mayotik nondisjunction anoploidinin en sık nedenidir. (Nussbaum ve ark. 2016). Mayotik nondisjunction, bir kromozom çiftinin, iki mayoz bölünmenin birinde düzgün bir şekilde ayrılmaması anlamına gelir; bu da, disomik veya nullizomik gametlere neden olur. Bu tür gametin fertilizasyonu, sırasıyla bir trisomik veya monosomik zigot üretir. Postmayotik ya da mitotik nondisjunction birden fazla hücre hattının klonal genişlemesi ile mozaikleşmeye neden olur. Bu hataların zamanlaması, ortaya çıkan anormal genotiplerle birlikte tasvir edilir (Şekil 2). İnsan anöploidilerinin çoğu maternal olarak türetilir ve kadın yaşının bir fonksiyonu olarak artmaktadır (Nussbaum ve ark. 2016). Fetal trisomilerin sadece %7'sinin paternal mayotik hatalarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.



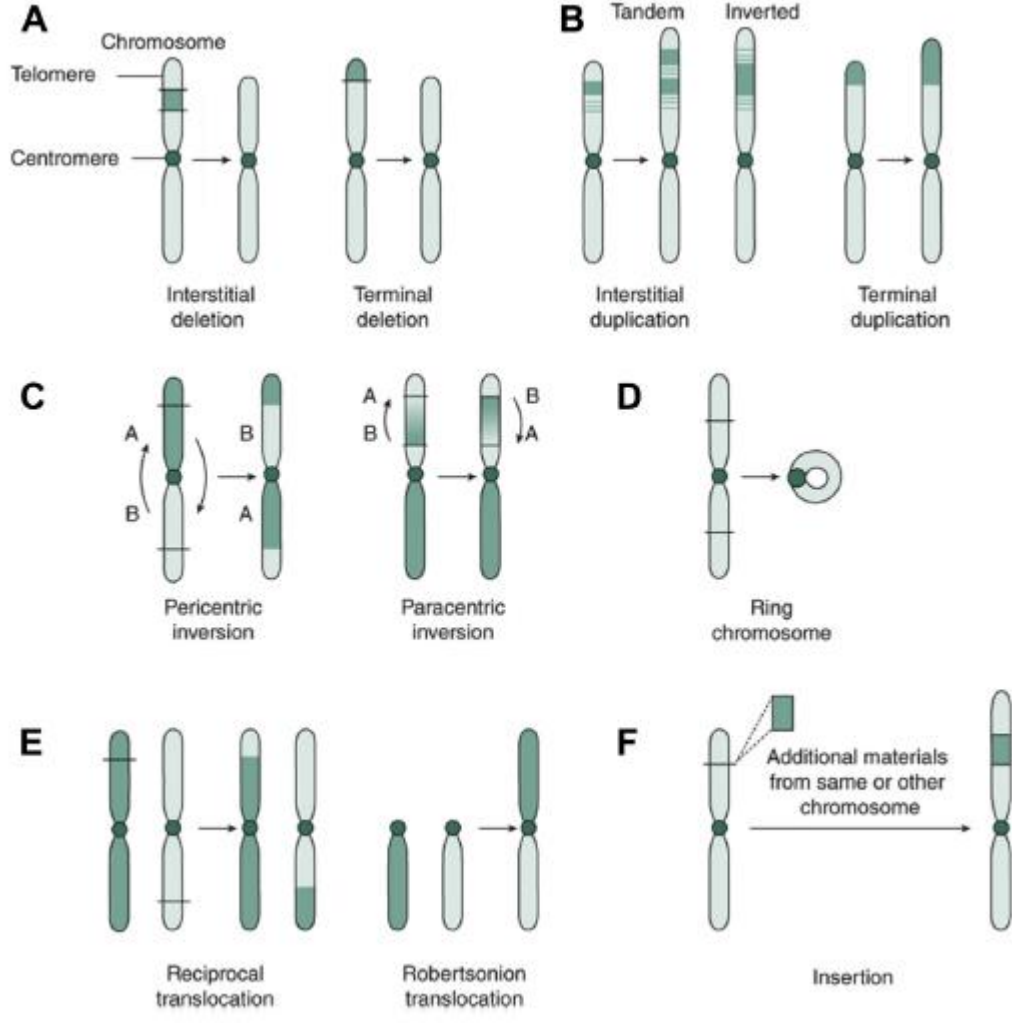
Mayozda uygunsuz kromozomal segregasyonun nullizomik ve disomik gametlerle nasıl sonuçlandığını ve mitozdaki benzer olayların mozaik hücre çizgilerinin klonal popülasyonlarına neden olduğunu unutmamak gerekir.

Şekil 2: (A) mayoz I, (B) mayoz II ve (C) mitozda ayrışma olmaması.

Kaynak: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, et al, editors. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016, s: 57–74; with permission.

4.1.14.3 Yapısal kromozom anormalileri

Kromozomal yeniden düzenlemeler, dengesiz gametlerin üretimine de yol açabilir. Translokasyonlar, inversiyonlar, insersiyonlar ve halka kromozomları dahil olmak üzere TGK ile ilişkili çeşitli yapısal anormaliler vardır (Şekil 3). Genel nüfusun %0,2'sine karşılık olarak TGK'lı çiftlerin %2 ile %5'inin yapısal kromozom anomalisi olduğu tahmin edilmektedir. (De Braekeleer ve Dao 1990; Jacobs ve ark. 1992). Sayısal anormallikler gibi, tüm hücrelerde yapısal yeniden düzenlemeler bulunabilir veya mozaik yapıda olabilir. Yapısal anormalliklere bağlı üreme riski, yeniden düzenleme türüne ve erkek ya da kadın taşıyıcının olup olmasına bağlıdır (Boue ve Gallano 1984; Munne ve ark. 2000).



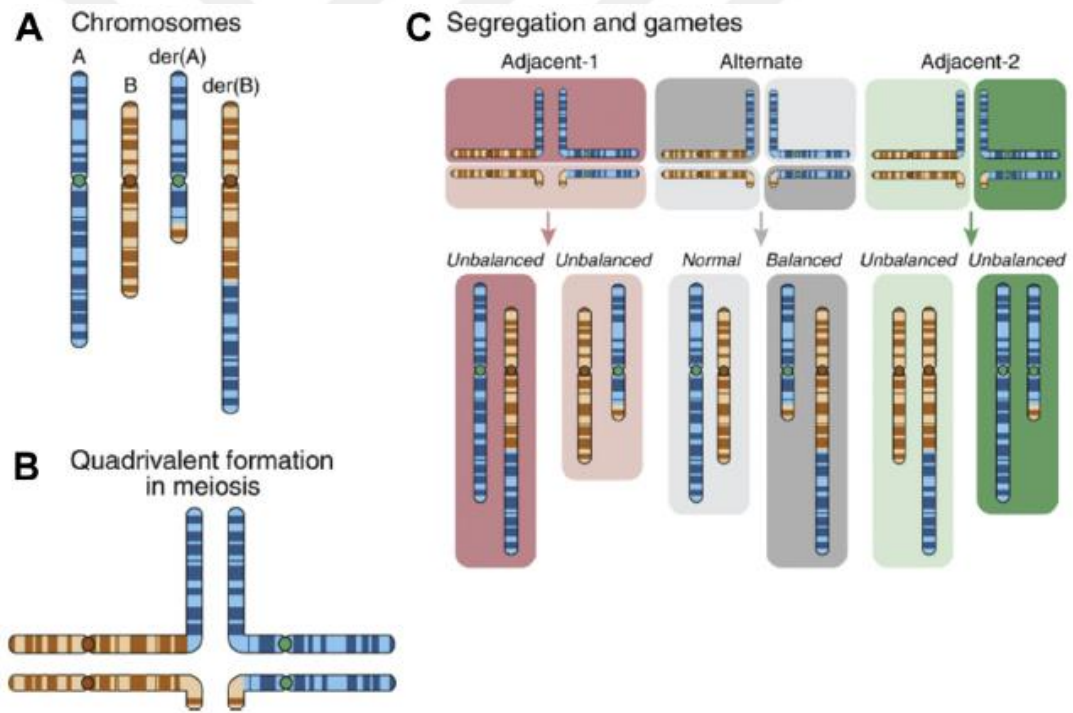
Şekil 3: (A) Delesyonlar, (B) Duplikasyonlar, (C) Ring kromozomları, (D) İzokromozomlar, (E) Robertsonian translokasyonlar ve (F) Resiprokal translokasyonlar dahil yapısal kromozomal yeniden düzenlemelere genel bakış.

Kaynak: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, et al, editors. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016, s: 68; with permission.

4.1.14.3.1 Translokasyonlar

Bir translokasyon, 2 kromozom arasındaki kromozomal bölümlerin değişimini içerir ve resiprokal veya Robertsonian olarak sınıflandırılabilir (Nussbaum ve ark. 2016). TGK popülasyonunda, resiprokal translokasyonlar bulunan en yaygın yapısal anormalliklerdir. TGK'lı 51 kişilik bir dizi ve belgelenmiş yapısal yeniden düzenleme çalışmasında, 28/51'inde (%54,9) resiprokal translokasyon ve 12/51'inde (%23,5) robertsonian translokasyon gözlenmiştir (Stephenson ve ark. 2002). Resiprokal translokasyonlar, 2 kromozomun çift-iplikli kopma yoluyla segmentler

arası birleşmesinde veya rekombinasyon yoluyla değiştiğinde ortaya çıkar. Değişimin kromozomal materyalin kaybı veya kazancı olmadan tam tersi olması şartıyla ve kırılma noktası kritik bir geni içermezse, tipik olarak resiprokal translokasyon taşıyıcıları fenotipik olarak normaldir (Nussbaum ve ark. 2016). Bu tür yeniden düzenlenmelere sahip hastalar, dengesiz gametlerin üretimi nedeniyle TKG riskinde artışa sahiptir. Mayoz sırasında, 2 türev kromozomun ve 2 normal kromozomun düzgün hizalanmasını sağlamak için bir dört değerlikli eleman gereklidir. Dört-değerlikli elemanların zıt kutuplara (alternatif, bitişik-1 ya da bitişik-2) nasıl ayrıldığına bağlı olarak, normal, dengeli ve dengesiz gametlerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanacaktır (Nussbaum ve ark. 2016). Şekil 4'te gösterildiği gibi, alternatif segregasyon normal ve dengeli gametler üretir, buna karşın bitişik desenler her zaman dengesiz gametler verir.



Şekil 4: (A) Elde edilen türev kromozomlarla dengeli translokasyon. (B) Mayoz sırasında, normal ve türev kromozomlar arasında düzgün hizalama sağlamak için dört değerlikli formasyon gereklidir. (C) Bir normal, dengeli veya dengesiz gametlerle sonuçlanan bir translokasyon taşıyıcısında ayrılma modelleri (bitişik-1, alternatif ve bitişik-2).

Kaynak: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, et al, editors. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 8th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016, s: 70; with permission.

Robertsonian translokasyonlar 2 akrosentrik kromozom olduğunda (13, 14, 15, 21 ve 22) kırılarak veya yeniden birleşerek, sentromere kaynaşan uzun kollar ile bir türev kromozom oluştururken, sentromere kaynaşan kısa kollar ayrı bir türev kromozom oluştururlar. Sonraki hücre bölümleriyle kısa kollu yeniden düzenlemesi kaybolur. Bu akrosentrik kromozomlardaki kısa kollar sadece özgül olmayan satellit DNA ve ribozomal RNA genleri içerdiğinden, tipik olarak ilişkili fenotip yoktur (Nussbaum ve ark. 2016). Dengeli translokasyon taşıyıcıları arasında mayoz bölünmesindeki dört değerlikli formasyonun aksine, Robertsonian translokasyon taşıyıcıları arasında bir üç değerlik oluşturulmuştur. Benzer şekilde, segregasyon modelleri dengeli veya dengesiz gametlerin üretilip üretilmediğini bildirir. Bunun yanında, yaşayabilirlik olasılığı, dengesiz gebelik, kadın veya erkek eşin translokasyon taşıyıcısı olup olmadığı ile ilgilidir (Munne ve ark. 2000).

Örneğin, kromozom 21'i içeren bir Robertsonian translokasyonu durumunda, translokasyon maternal kökenliyse (%15'e karşı %0,5) risk daha yüksektir (Boue ve Gallano 1984).

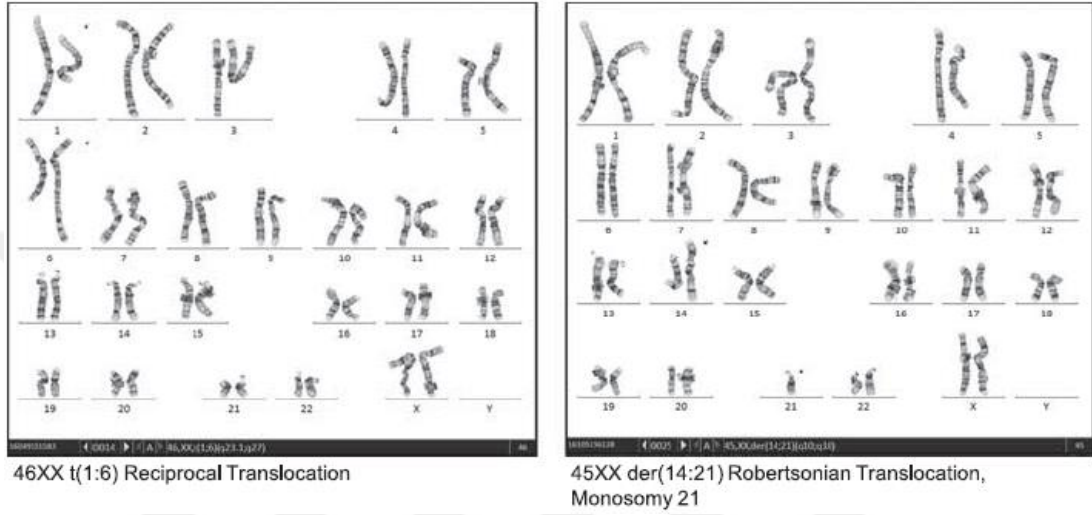
4.1.14.3.2 İnversiyonlar

Bir inversiyon, tek bir kromozom içinde 2 adet çift sarmal kırılma noktası içerir ve daha sonra araya giren segmentin tersine çevrilir (Nussbaum ve ark. 2016). İnversiyonlar parasentrik (kromozomun bir kolunda) veya perisentrik olabilir (sentromeri içeren ve bu nedenle her iki kolda). İnversiyon, ilişkili bir fenotipe sahip olmayan başka bir tür dengelenmiş yeniden düzenlemedir ancak dengesiz gametlere yol açabilir çünkü mayoz sırasında uygun kromozomal hizalamaya izin vermek için bir döngü gereklidir ve bu döngü içerisinde rekombinasyon meydana gelebilir. Parasentrik bir inversiyondan dengesiz gamete, asentrik veya disentrik olacağı için geçerli olmayacaktır; tersine, bir perisentrik inversiyondan dengesiz gamete, sonuçta duplikasyon veya kromozomal segmentlerin kaybıyla (örneğin, kısmi trisomi veya kısmi monozomiye yol açan) geçerli olabilir (Morin ve ark. 2017). TKG'lı bir çift grupta, belgelenmiş yapısal yeniden düzenlemesi olan 7/51 (% 13,7) hasta inversiyon geçirmiştir (Stephenson ve ark. 2002).

4.1.14.4 Kromozom yeniden düzenlemeleri

Erken gebelik kayıplarının büyük bir çoğunluğu (%50-60), normal kromozomları olan anne-babalardan ebeveyn kökenli ya da embriyoda ortaya çıkan

kromozomal anormalliklerin sonucudur (Sugiura-Ogasawara ve ark. 2012; Werner ve ark. 2012). En yaygın ebeveyn anormallikleri, genel popülasyonda %0,7'ye karşılık, TKG vakalarının %2-4'ünde bulunan dengeli translokasyonlardır. Bir kromozomdan diğerine genetik materyal değişimi resiprokal (~%60) veya iki akrosentrik kromozomun uzun kollarının yanlış bir şekilde bir sentrozomu paylaştığı Robertsonian (~%40) olabilirler (Şekil 5).



Şekil 5: Tekrarlayan düşükle ilişkili karyotiplerin örnekleri - translokasyonlar.*

Kaynak: Page JM and Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. Clinical Obstetrics And Gynecology. 2016; Volume 59, Number 3, 498–508.

Parasentrik ve perisentrik inversiyonlar daha nadir olmakla birlikte, TKG 'nın artmış riski ile de ilişkilidir (De Braekeleer ve Dao 1990; Laurino ve ark. 2005). Tüm dengeli translokasyonlar ebeveynlerde periferik bir karyotipleme ile tespit edilebilir. Dengeli translokasyonlar taşıyan ebeveynler genellikle asemptomatiktir.

1415 çift üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, çiftlerin sadece %0,1'inin kompleks kromozomal yeniden düzenlemelere sahip olduğunu göstermiştir (Nonaka ve ark. 2014). Bu nedenle, nadir, karmaşık kromozomal yeniden düzenlemeler TKG'ye katkıda bulunur. Kromozom varyantlarının inv(9) (p11q12), qh+ heteromorfizmler gibi 1, 9, 16 ve Y kromozomlardaki rolü; 13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomlardaki pseudo satellitler ve tekrarlayan gebelik kayıplarında 16 ve 17 kromozomundaki kırılma bölgeleri (fragile sites-fra) uzun süredir tartışma konusu olmuştur. Bununla birlikte Romen popülasyonunda inv(9), 1qh+, 9qh+, fra(17) istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (Mierla ve Stoian 2012). Hint popülasyonunda inv(9) ve 1qh+ yaygın olarak gözlenmiştir (Berkovitz ve ark. 2006).

İnfertil erkeklerde Y kromozomunun uzun ve kısa kollarının heterokromatin bölgelerinde bir sapma gözlenmiştir. Bu nedenle Yqh⁺ ve Yqh⁻, düşük bir kürtaj riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Karatas ve ark. 2014). Ancak Y kromozomunun (AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinin) azoospermi bölgesinde mikrodelsiyonlar TKG ile ilişkili bulunmamıştır (Pereza ve ark. 2013).

Ebeveynlerde ve abortuslarda gözlenen sayısal ve yapısal kromozomal anormallikler Tablo 2 ve 3'de listelenmiştir. Konsept ürününün (KÜ) karyotipi tamamen normal olabilir veya dengeli / dengesiz bir translokasyona sahip olabilir. Dengesiz yapısal genetik yeniden düzenleme ise tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %36-39'unu oluşturmaktadır (Sierra ve ark. 2003; Sugiura-Ogasawara ve ark. 2004).

Dengesiz translokasyonlu gebelikler genellikle düşükle sonuçlanır - ki bu genellikle doğal bir seçim mekanizması olarak görülür - ancak aynı zamanda ölü doğumlara ve hatta doğumsal kusurlarla birlikte canlı doğumlara da yol açabilir (De Braekeleer ve Dao 1990; Laurino ve ark. 2005; Sugiura-Ogasawara ve ark. 2012; Werner ve ark. 2012). Her bir olasılığın yüzdesini hesaplamak zordur çünkü düşük oranlı KÜ 'deki karyotipler rutin olarak sıralanmamıştır, ancak çalışmalar yaklaşık %25-39'unun dengesiz translokasyonlara sahip olduğunu tahmin etmektedir (Stephenson ve Sierra 2006; Carp ve ark. 2006). Ayrıca, embriyo biyopsilerinden elde edilen veriler, yaklaşık %25'inin normal karyotiplere sahip olduğunu ve bu embriyolardaki yüksek kromozom anormalliklerini doğruladığını bildirmiştir (De Rycke ve ark. 2015). Genel olarak, gebelik kaybı riskinin artmasına rağmen, dengeli translokasyonlu çoğu çift sağlıklı canlı doğumlarla sonuçlanmaktadır (Stephenson ve Sierra 2006).

Araştırmacıların çoğu, TKG'lı çiftlerde dengeli kromozomal sapmaların kadın taşıyıcılarının sayısının erkeklerin oranını önemli ölçüde aştığını bildirmiştir (Soh ve ark. 1984; Petrosky ve Bolgaonkar 1984; Campana ve ark. 1986). Sadece bir çalışmada TKG'lı 95 çift arasında yaklaşık eşit sayıda kadın ve erkek taşıyıcı bulunmuştu (Davis ve ark. 1985). Reprodüktif bir çalışmada kadın translokasyon taşıyıcılarının fazla olduğunu da gözlemlenmiştir (Kochhar ve Ghosh 2013).

Kadın translokasyon taşıyıcılarının daha yüksek oranda görülmesine katkıda bulunan önerilen mekanizma, kadın taşıyıcılarda her ay sadece bir yumurtanın olgunlaşmasıdır (Soh ve ark. 1984). Eğer ovum dengesiz bir translokasyon taşırsa, fertilizasyonu anormal bir zigot üretecek ve büyük ihtimalle spontan düşükle

sonuçlanacaktır. Öte yandan, erkek taşıyıcılar her boşalmada milyonlarca sperm çıkarır. Bu nedenle, dengesiz bir translokasyona sahip gametler mevcut olsa bile, anormal zigotlar üretmek için nadiren yumurtayı dölleyeceklerdir. Bundan dolayı erkeklerde dengesiz gametlere karşı pre-zigotik seçim daha etkili olabileceği tahmin edilmiştir. Anormal bir karyotip ve tekrarlayan düşük yapan çiftlerdeki bir sonraki canlı doğum olasılığı normal kromozomlu çiftlere göre daha kötüdür (%66'ya karşı %78), ancak anormal bir karyotip, tekrarlayan düşüklerin nedeni olmayabilir ve ebeveyn karyotipi özellikle sonraki bir gebeliğin öngörüsü değildir (Carp ve ark. 2006).

Tekrarlayan düşük olan çiftlerde artan sayıda sperm kromozom anomalisi tanımlanmış olmasına rağmen, fetal trizomilerin sadece %7'sinin paternal mayotik hataları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Robinson ve ark. 1999). İlginç bir şekilde, kendiliğinden gelişen yapısal kromozom anomalileri olan çiftlerde canlı doğum oranı, embriyo transferi başına IVF ve preimplantasyon genetik taramasından (%29-38) sonra ulaşılandan daha yüksektir (%50-65) (Frassen ve ark. 2011).

Embriyonik / fetal genetik materyaldeki en büyük anormallik grubu, esas olarak otozomal trizomi, monozomi X ve poliploidiler olmak üzere kromozom sayısındaki (%86) aberasyonlardan oluşur. Geriye kalan grup yapısal aberasyonları (%6) ve kromozom mozaikliğini (%8) içermektedir (Goddjin ve Leschot 2000). Fetal otozomal trizomi, gebelik kaybından sorumlu olan kromozom anomalilerinin en az %50'sini oluşturur (Goddjin ve Leschot 2000; Simpson 2007). Bazı trizomilerin insidansı değişmesine rağmen, genellikle tüm otozomal kromozomlarda trizomiler görülebilir. En yaygın trizomiler kromozom 16 ile gözlenir ve bunu 22 kromozomu izler.

Ayrıca sıklıkla karşılaşılan kromozom 13, 15, 18 ve 21 trizomileridir (Simpson 2007). Embriyonik / fetal trizomi riski maternal yaşla birlikte artmaktadır (Hassold ve Chiu 1985).

Tablo 2: TKG hastalarında ve abort fetüste görülen yapısal aberasyonlar.

Anomali Tipi	Kadın	Erkek
Yapısal Anomaliler	46,XX,t(2;12) 46,XX,t(2;4)(p24;q13) 46,XX,t(3;8)(q25;p21),9qh+ 46,XX,t(3;6)(p25;q13) 46,XX,t(6;9)(p21;p23) 46,XX,t(6;11)(q21;q23.3) 46,XX,t(8;14)(p21;q32) 46,XX,t(8;15)(q22;q15) 46,XX,t(9;16)(q22.1;p11.1) 46,XX,t(9;20)(q21;p11.2) 46,XX,t(10;16)(q25.1;p12) 46,XX,t(11;17) 46,XX,t(11;18)(q25;q21) 46,XX,t(13;16)(q34;q12) 45,XX,rob(13;13)(q10;q10) 45,XX,rob(14;21)(q10;q10) 46,XX,rob(15;21)(q10;q10) 45,XX,rob(15;22)(q10;q10) 45,XX,rob(21;22)(q10;q10) 46,XX,inv(1)(p11;q12) 46,XX,inv(9p) 46,XX,1qh+ 46,XX,9qh+ 46,XX,16qh+ 46,XX,13pstk+ps+ 46,XX,22pstk+ 46,XX,21pstk+	46,XY,t(1;2)(p22;q31) 46,XY,t(1;11)(p22;q23) 45,XY,t(1;11)(q25;q23), rob(15;22)(q10;q10) 46,XY,t(1;11)(q42.1;q13.4) 46,XY,t(2;3)(p13;q27) 46,XY,t(3;20)(p14.1;p13) 46,XY,t(4;17)(q21;p13) 46,XY,t(4;20)(q22;p11.2) 46,XY,t(4;22)(q34;q1) 46,XY,t(8;18)(q22.3;q21.1) 46,XY,t(8;22)(p21;q13.1) 46,XY,t(13;18)(q21;q22) 45,XY,rob(14;21)(q10;q10) 45,XY,rob(13;14)(q10;q10),22 pstk+ 46,XY,inv(7)(p15;q22) 45,XY,inv(9)(p11;q13),rob(14; 22)(q10;q10) 46,XY,inv(18)q10 46,XY,1qh+ 46,XY,9qh+ 46,XYqh+, 9qh+ 46,XYqh+ 46,XYqh- 46,XY,15ps+ 46,XY,21ps+ 46,XY,21cenh+
Sayısal Anomaliler	46,XX/47,XXX/45,X 46,XX/47,XXX 46,XX/49,XXXXXX/45,X 46,XX/49,XXXXXX 45,X/46,XX 47,XXX	46,XY/47,XXY

Kaynak: Kar B, Linda CB. Genetic Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. Obstetrics & Gynecology International Journal. 2017; 7: 00272.

Tablo 3: Abort dokuda gözlenen kromozomal aberasyonlar.

Yapısal Anomaliler	Sayısal Anomaliler
45,XX, rob(22;22)(q10;q10) 46,XX,der(7)t(3;7)(p21.3;q35) 46,XY,der(14)t(8;14)(p21;q32)mat 46,XY,r(13;14),+13	47,XY,+5 47,XY,+8 47,XY,+12 Trisomy 13 47,XY,+14 47,XY,+15 47,XY,+16 Trisomy 18 48,XXY,+18 47,XY,+20 Trisomy 21 47,XY,+22 48,XX,+14,+21 45,X 45,X/46,XX 46,XY/46,XX 69,XXY 69,XXX 69,XXY,inv(9)(p11q13)

Kaynak: Kar B, Linda CB. Genetic Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. Obstetrics & Gynecology International Journal. 2017; 7: 00272.

Embriyonik anöploidi erken gebelik kaybının en sık nedenidir (<10 hafta). Gerçekten de, %90'a kadar kromozomal anormal embriyolar kendiliğinden durdurulur, bu da başka bir doğal seçim mekanizması olarak görülmüştür. En yaygın bulunan anormallikler trizomi, poliploidi ve monozomi X gibi sayısal kromozom hatalarıdır. Hem anne yaşı hem de önceki kayıpların sayısı sonraki hamilelik için prognozu değiştirdiği bildirilmiştir (Brigham ve ark. 1999). Örneğin, bu veri setinde, önceki 2 kayıpla birlikte 25 yaşında bir kadın, bir sonraki hamilelikte %89 tahmini başarı oranına sahipken, önceki 5 kayıpla 40 yaşındaki bir kadın, tahmin edilen %42'lik bir başarı oranına sahiptir. Anne yaşının artması, embriyo anöploidi artışı ile ilişkilidir, bu da ilerleyen yıllar ile kötüleşen prognozun muhtemel sebebidir (Gibbins ve Porter 2016).

Anöploidi riski maternal yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (Wilcox ve ark. 1988; A committee opinion 2012; Sugiura-Ogasawara ve ark. 2012). Çoğu vaka de novo hataları olduğu için, sonraki gebelikte ortaya çıkan bir embriyo anöploidi riski azdır ve düşüklere sayısının ne kadar yüksekse, bunlar kromozomal anormalliklerle ilişkili olma olasılıkları o kadar azdır (Ogasawara ve ark. 2000). Embriyo kromozomal anormallik insidansı TKG'lı kadınlarda sporadik düşüklere sahip olanlara göre daha azdır.

4.1.14.5 Diğer yeniden düzenlemeler

Diğer yapısal kromozomal anormallikler mümkündür ve TGK'lı hastalarda, halka kromozomları, insersiyonlar ve 3 veya daha fazla sınır noktası içeren kompleks yeniden düzenlemeler de dahil olmak üzere nadiren bulunabilir. TGK ve belgelenmiş karyotipik anormallikler olan 51 çiftin çalışıldığı bir seride, 1/51 (%2) bir halka kromozomu ve 3/51 (%5,9) bir insertion barındırdığı gözlemlenmiştir (Stephenson ve ark. 2002).

4.1.15 TGK'da Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) / Preimplantasyon Genetik Tarama (PGS)

Genetik anormallik durumunda, hastalara gelecekteki gebeliklerde riskleri anlamalarına yardımcı olacak genetik danışmanlık tavsiye edilir. Benzer bir sapma için ailelerinin genetik bir araştırması daha iyi bir tablo elde etmek için karar vermede yardımcı olacaktır (Chetty ve Duncan 2014). 3 veya daha fazla gebelik kaybı olan translokasyon taşıyıcıları için, Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) ile canlı doğum oranının %87 olduğu görülmüştür. Bu nedenle PGD, TGK hastalarına daha iyi gebelik sonuçlarına yardımcı olabilir (Fischer ve ark. 2010). Ancak yapılan bir derlemede, doğal olarak gebe kalan hastalar ile PGD'den sonra gebe kalan hastalar arasında canlı doğum oranlarının karşılaştırılmasında sonuçların benzer olduğu görülmüştür (Franssen ve ark. 2011). Suni reproduktif tekniklerdeki ilerlemelerle birlikte implantasyon öncesi bir embriyonun tüm genomik içeriğini taramak için NGS kullanılan PGS için TGK hastalarında gebelik kaybını azaltmada etkili olabileceği tahmin edilmiştir (Martín ve ark. 2013).

5.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, Ocak 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Tanı Merkezine başvuran TGK'lı hastaların retrospektif olarak gözden geçirilmesiyle veriler elde edildi. Dahil edilme kriteri olarak; tüm çiftler 20 haftalık gebeliğin öncesinde iki veya daha fazla düşük olarak tanımlanan tekrarlayan gebelik kaybı öyküsüne sahip olmaları alınmıştır. Ektopik ve molar gebelikler dahil edilmedi. Çalışmaya tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 606 hasta alınmıştır (Tablo 5).

Örnekler, rutin sitogenetik çalışma prensiplerine uygun olarak, 72 saatlik lenfosit kültürleri için kullanılan 100 ml RPMI besi ortamı; 2 ml L-Glutamin (L/G), 1 ml Penisilin ve Streptomisin (P/S) (Penisilin 10.000 ünite/mg, Streptomisin 10 mg/ml) ve ortamın besin değerini arttırmak için 20 ml Fetal Bovine Serum (FBS) ve ayrıca hücreleri bölünmeye indükleyen Fitohemaglutinin (PHA) besiyeri içerisine 2 ml ilave edilerek çalışılır.

Hazırlanan besi ortamının içeriği ve kullanılan ajanların miktarları şöyledir:

- RPMI 1640 Medium (Biological Industries, BİO1-106-1B).....80 ml
- Fetal Bovine Serum (Biological Industries, BİO4-001-1B).....20 ml
- Penisilin/Streptomisin (Biological Industries, BİO3-031-1B).....1 ml
- L- Glutamin (Biological Industries, BİO3-020-1B).....2 ml
- Fitohemaglutinin (Biological Industries, BİO12-006-1H).....2 ml

Hazırlanan besiyeri 1 hafta içerisinde kullanıldı ve +4°C'de en fazla 10 gün saklanır. Kan kültürleri kurulmadan 1 saat önce hazırlanan besiyeri 37°C'ye kadar ısıtılarak, alınan kanlar, steril kabin içerisinde 15 ml'lik kapaklı steril falkon tüplere 7-8 damla kan ve 5 ml RPMI besiyeri konularak ekilir. Ekim yapılan tüpler hafifçe alt-üst edildikten sonra her tüpün üzerine olgunun adı, soyadı, kültürün türü ve ekim tarihi ve saati not edilir. Kültürler daha sonra ağızları kapatılarak 37°C'lik etüvde 72 saat inkübe edilmek üzere kaldırılır. Tüpler günde bir-iki kez yavaşça alt üst edilmek suretiyle 71 saat etüvde tutulur. Kültürlerin 71. saatinde Kolsemid (*Bio. Ind., 12-004-1*) her tüpe 2'şer damla (0,1 ml)(10 µg/ml) olacak şekilde ilave edilerek hafifçe

kariştırılıp tekrar 37°C'ye ayarlanmış etüve kaldırılır ve 1 saat süreyle inkübasyona devam edilir. Kolsemid ilavesiyle, hücre bölünmesi metafaz safhasında durdurulmuş olur. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan tüpler 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. Kültürlerin süpernatant kısmı pastör pipeti ile atılarak çökelti ile üzerinde kalan 0.5 ml'lik sıvı vortekslenir ve bu sırada üzerine 6-7 ml Hipotonik (0.075 M KCl) solüsyonu eklenir. Hipotonik eklenen kültürler 20 dakika 37°C'lik etüvde inkübe edilir. Süre bitiminde 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, pastör pipeti ile süpernatant kısmı atılır. Çökelti ile üzerinde kalan 0.5 ml'lik sıvı tekrar vortekslenir ve vorteksleme işlemi devam ederken tüplerin yan duvarından yavaşça 5-6 ml kadar taze olarak hazırlanmış fiksatif (Asetik asit: Methanol 1:3 oranında) ilave edilir. Fiksatif eklendikten sonra tüpler en az bir gece -20°C'de bekletilir. Bu bekleme basamağı sadece ilk fiksatif için önemlidir, diğer fiksatif aşamalarında bekleme yapılmadan renk şeffaf olana kadar yani yaklaşık 4'er kez yıkama işlemine devam edilir. Bu sırada yayma için gereken temiz lamalar řu şekilde hazırlanır: Bir gün önceden yarı yarıya distile su ve alkolle hazırlanmış lamaların alkol kısmı dökülerek tekrar distile su konulur ve suyun soğuması için şaleler buzluğa kaldırılır.

Fiksatifle yıkama yapılan ve rengi açılan tüplerin üzerinden 4 ml süpernatant kısmı atılarak kalan 1-2 ml kısım yavaş yavaş pipetaj yapılarak kariştırılır. Yayma sırasında lamalar buz içinden alınır ve 45 derecelik açı ile 15-20 cm yukarıdan pastör pipeti ile soğuk ıslak lam üzerine hücre süspansiyonu bırakılır. Yayma işlemi yapılan preparatlar, kapalı sistem etüvde 65 °C'de 1 gece yaşılandırılır. Yaşılandırma işleminden sonra preparatlar bantlama işlemine alınır.

Kültürlerin hasatı ve rutin GTG bantlama için gereken solüsyonlar řu şekilde hazırlanır:

1- Hipotonik solüsyonu: 0,56 gr. Potasyum Klorür (KCl) tartılarak 100 ml distile suda çözülerek, son Molarite 0,075M ve pH 7,2-7,4 olacak şekilde ayarlanır. Hipotonik kullanılacağı saatten en az 1 saat önce hazırlanarak 37 °C'lik etüve konur.

2- Fiksatif solüsyonu: 1 birim Glasiyel Asetik Asit üzerine 3 birim saf Methanol ilave edilerek, ağzı kapaklı cam bir şişede hazırlanır. Karişım kullanılmadan önce ve çalışma aralarında -20 °C'de saklanır. Solüsyon her deney aşamasında taze olarak hazırlanır. Bu solüsyonun taze olması içindeki alkolün uçuculuğu açısından önemlidir.

3- Giemsa Bantlama Tekniđi (GTG): GTG, Sitogenetik laboratuvarlarında kromozomları tanımlamada kullanılan en yaygın yöntemdir. 5 şaleden oluşan seri şü şekilde hazırlanır:

- 2xSSC: 8,8 g NaCl + 4,4 g Trisodyum Sitrat + 500 ml distile su
- Sorenson tampon: Sol A'dan ve B'den pH 7,3 olacak şekilde alınır.
 - Solüsyon A = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$...17,8 gr + 500 ml distile su
 - Solüsyon B = KH_2PO_413,6 gr + 500 ml distile su
- Gurr solüsyonu: pH:6,8 Gurr tableti + 1000 ml distile su
- Giemsa solüsyonu: 4 ml Giemsa Azur boya + 76 ml Gurr solüsyonu
- Distile su

4- Bantlama: Yaşlandırılmış periferik kan preparatları 60°C'lik 2xSSC solüsyonunda 10 dakika bekletilir. Süre sonunda preparatlar distile sudan geçirilir. Kurutulan preparatlar 5-40 saniye arasında değişen bir süre Tripsin/Pankreatin solüsyonunda tutulur. Tripsinden çıkarılan preparatlar tampon solüsyonuna (Sorenson tampon) daldırılıp çıkarılarak yıkanır. Giemsa ve Gurr solüsyonuyla hazırlanan boya solüsyonunda 4-5 dakika preparatlar boyanır ve boyanan preparatlar distile sudan geçirilerek kurutulur.

5.1 Kromozom Analizi

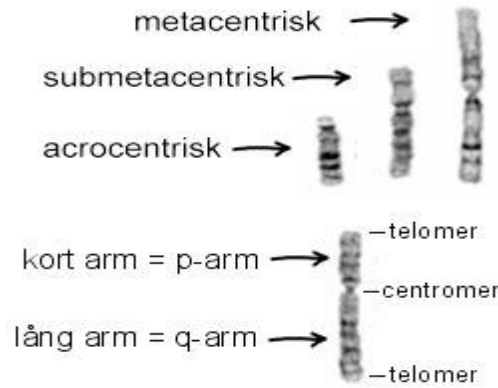
1956 yılında Tijo ve Levan adlı araştırmacılar tarafından insanlarda 46 kromozomun olduğu gösterilmiştir. Bir süre sonra kromozomların rahatlıkla incelenebilmesi için gruplandırma gereksinimi ortaya çıkmış ve bu amaçla; kromozomların boyları, sentromer pozisyonları, sekonder darlığın bulunup bulunmaması, bant ve otoradyografik özellikleri dikkate alınarak geliştirilen bir sınıflandırma sistemi uygulamaya konmuştur. Bu sisteme göre insan kromozomları; A,B,C,D,E,F,G kromozomları olarak gruplandırılırlar:

- **A grubu:** 1,2,3 No'lu boyları en büyük olan grubu oluşturur. 1 ve 3 No'lu kromozomlar metasentrik, 2 No'lu kromozom ise submetasentriktir.
- **B grubu:** 4 ve 5 No'lu kromozomları içerir. Her ikisi de submetasentriktir.
- **C grubu:** 6-12 no'lu kromozomları içerir, oldukça heterojen bir gruptur ancak bantlama yapıları ayırt edilebilirler. Hepsi submetasentriktir.
- **D grubu:** 13-15 no'lu büyük akrosentrik kromozomları içerir.

- **E grubu:** 16-18 no'lu submetasentrik kromozomlardır. 16 No'lu kromozom metasentriğe daha yakın görünür.
- **F grubu:** 19 ve 20 numaralı metasentrik kromozomlardır.
- **G grubu :** 21 ve 22 numaralı küçük akrosentrik kromozomlardır.
- **Cinsiyet kromozomları**
 - **X kromozomu:** C grubu kromozomlardan 6 numaralı kromozoma benzer, bantlama yapılarak ayrılır.
 - **Y kromozomu:** Büyüklük olarak G grubu kromozomlara benzer ancak satellitleri yoktur, uzun kolları birbirine paraleldir ve daha koyu boyanır.

Kromozom karyotiplenmesinde günümüzde beş özellik incelenmektedir (Şekil 6):

- Uzunluk, ayrı ayrı veya toplam kol uzunlukları,
- Sentromer konumu, buna göre telomerler ve kromozom şekli belirlenir.
- Sekonder boğumun bulunup bulunmaması ve varsa konumu,
- Kromozomların bant özellikleri, Giemsa ve fleurosans boyalarla aynı gruptaki kromozomların tayininde kullanılır.
- Otoradyografik özellikler, radyoizotop maddelerle işaretlenmiş ve nükleotidlerin kalıtımı ve DNA içi tekrarları belirlenebilir.



Şekil 6: Kromozom karyotiplenmesinde dikkate alınan kromozom kısımları

Bu karakterlerin esas alınarak ayrılan kromozomların belli bir sisteme göre sınıflandırılmasına “karyotip”, karyotipin şekil halinde gösterilmesine “idiogram” denilmektedir. En büyükten başlayarak insan genomunu oluşturan otozomlar 1'den 22'ye kadar numaralandırılır ve A'dan G'ye kadar gruplara ayrılır. Bu şekilde kromozomlar gruplandırılmış olur (Tablo 4).

Tablo 4: Kromozomların Gruplandırması

Grup	Kromozomlar	Sentromer Konumu
I-A	1,2,3	1 ve 3 Metasentrik, 2 Submetasentrik
II-B	4,5	Submetasentrik
III-C	6,7,8,9,10,11,12	Submetasentrik
IV-D	13,14,15	Akrosentrik
V-E	16,17,18	Submetasentrik
VI-F	19,20	Metasentrik
VII-G	21,22	Akrosentrik
Cinsiyet kromozomu	X	Submetasentrik
Cinsiyet kromozomu	Y	Submetasentrik

13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlarda da kısa olan kromozom kolunun ucunda satellit gözlenmiştir. Genom içinde ayrı bir numarası ve grubu olmayan eşey kromozomları da X ve Y kromozomlarıdır. X kromozomu C grubunun büyük kromozomlarına benzemekte, Y kromozomu ise, G grubu kromozomlarına benzemekte ve karyotipteki yeri 22. kromozomdan sonra sıralanmaktadır.

Haploid setteki 22 kromozom boylarına ve sentromer konumlarına göre sınıflandırılmış ilk defa 1960 yılında ABD Denver'de yapılan toplantıda 7 gruba ayrılmıştır. Daha sonraki bir dizi toplantıda Denver sistemi geliştirilmiş ve insan kromozomları bir standardizasyona sokularak ortak bir adlandırma sistemi kabul edilmiştir. Paris konferansında kabul edilen şekle göre karyotip belirlenmesinde toplam kromozom sayısı, eşey kromozomları ve fazla veya eksik kromozomları (+), (-) gösterimi sağlanır. Örneğin, 47,XX+21 ifadesi canlının genomunda 47 kromozom bulunduğunu ve 21. kromozomun trizomik (üç tane) olduğunu belirtmektedir. Ayrıca kol uzunluklarındaki artış ve eksilme durumu belirtilmesi 46,XY,1q(+) şeklinde gösterilmektedir. Bu genomda 1. kromozomun uzun kolunun fazladan bulunuşu ya da normalden daha uzun olduğu söz konusudur. Yapısal değişimlerde ise “def, dup, r, inv, ve t” sembolleri kullanılmaktadır.

Çalışmalarımızda bu standartlara uygun olan ve bantları iyi ayırt edilebilir metafazlar bilgisayarlı görüntüleme sistemine aktarılarak her hasta için 20 metafazda inceleme yapılarak, karyotipler oluşturulmaktadır. Şüpheli alanlar görüldüğünde alan sayısı artırılır. Kromozomlar sayısal ve yapısal olarak değerlendirilmekte olup her hastadan en az 5'er karyotip yapılır.

6.BULGULAR

Çalışmamamıza iki veya daha fazla gebelik kaybı olan 303 kadın, 303 erkek olmak üzere toplam 606 hastadan (Tablo 5) elde ettiğimiz veriler; bir Tizomi X, bir Klinefelter Sendromu, iki 46,XX resiprokal translokasyonu, üç 46,XY resiprokal translokasyonu, bir 45,XX resiprokal translokasyonu ve birinde üreme olmadığı gözlenmiştir (Tablo 6). 597 hastanın karyotip analizinde herhangi sayısal veya yapısal anomali gözlenmemiştir.

Tablo 5: Çalışmamızda yer alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Sayı
Bayan	303
Bay	303
TOPLAM	606

Tablo 6: Araştırma sonucunda TKG'lı çiftlerde bulunan resiprokal translokasyonlar

Resiprokal Translokasyon	
Kadın	
1	45,XX t(13;13)(q10;q10)
2	46,XX t(3;18)(q21;p11.2)[15]
3	46,XX t(11;18)(q21;q21.1)[20]
4	47,XXX (Trizomi X)
5	ÜREME YOK
Erkek	
1	46,XY t(2;19)(q37;p13)[15]
2	46,XY t(6;12)(q13;p13)
3	46,XY t(3;15),(p14;q14;q15)
4	47,XXY (Klinefelter Sendromu)

7.TARTIŞMA

TGK, gebe kalmaya çalışan çiftlerin yaklaşık %5'ini etkileyen yıkıcı bir sorundur. TGK'nin patogenezinin, genetik, anatomik, otoimmün faktörler, alloimmün, enfeksiyon, endokrin bozukluklar ve idiyopatik gibi multifaktöryel olduğuna inanılmaktadır (Rai ve Regan 2006). Genetik faktörler, düşük doğum oranlarındaki sayısal kromozom hatalarını içerir, bunlar genellikle ilerleyen maternal yaşla birlikte sıklıkta artış gösteren rasgele olaylardır (Stephenson ve ark. 2002). Yapısal bir kromozom yeniden düzenlemesinin ebeveyn taşıyıcıları, TGK'lı çiftlerin %2,5 ile 7,8'ini oluşturur (Goddijn ve ark. 2004; Sugiura-Ogasawara ve ark. 2004; Rai ve Regan 2006).

Resiprokal translokasyonların yapısal kromozom yeniden düzenlemesi vakalarının %60'ını temsil ettiği tahmin edilmektedir. Yayınlanmış veriler, karşılıklı translokasyon taşıyıcılarının Robertsonian translokasyonunun taşıyıcılarından daha kötü gebelik sonuçlarına sahip olabileceğini düşündürmektedir (Sugiura-Ogasawara ve ark. 2004). Sitogenetik çalışmalar, TGK'lı çiftlerin değerlendirilmesi için önemlidir. Yayınlanmış araştırmalarda cinsiyete göre kromozom anormalliklerinin dağılımı açısından, kadın hastalarda, diğer ülkelerden bildirilen bulgularla uyumlu olarak, erkek hastalardakine göre daha yüksek bir kromozom anomalisi görülmüştür. (Stephenson ve Sierra 2006). Ancak bizim çalışmamızda elde edilen verilere bakarak kadın ve erkek hastalar arasında bir denge gözlenmiştir. Bu sonuç hasta sayımızın önceki çalışmalardan daha az olmasıyla da açıklanabilir ve örnek sayısı arttıkça önceki verilerde bulunan sonuçlara benzerlik bulunabilir. Önceki çalışmalarda yapısal kromozomal aberasyonlar arasında resiprokal translokasyonlar en sık, daha sonra inversiyonlar ve ardından Robertsonian translokasyonları olmuştur. Bizim çalışmamızda ise sadece resiprokal translokasyon saptanmıştır. İdeal olarak, sitogenetik değerlendirmeleri tamamlamak için gebe ürünlerde kromozomal çalışmalar yapılmalıdır, ancak bu testler merkezimizde mevcut değildir.

Çoğu araştırma, kendiliğinden oluşan kayıplarda birkaç izole veya tek gen içeren küçük nükleotit delesyonlarını (10 Mb'den daha az) tanımlamaya devam etmektedir

(Rajcan-Separovic ve ark. 2010; Bagheri ve ark. 2015). Bu genlerin birçoğu, muhtemelen gebelik kaybına neden olan çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır; Bununla birlikte, birçok yeni çalışmalarda vardır.

Bu delesyonların tanımlanması ve karakterizasyonu yoluyla, gereksiz yeniden kayıpların önlenmesi amacına yönelik erken üreme olaylarını daha iyi anlamaya başlayabiliriz. Bununla birlikte, bu delesyon işlemlerinin, sadece mikroarray platformunun uygun seçiminin ve bu teknolojinin uygun şekilde kullanılmasının öneminin altında yatan, bilinmeyen bir öneme sahip varyantlar değil, gerçekten nedensel olmalarını sağlamak için özen gösterilmelidir. Parental yapısal karyotip anormallikleri dışında, genellikle TKG'lı çiftlerin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulacak faktörler ve TKG ile ilişkili olabilecek en azından bazı uzmanlar tarafından düşünülen faktörler, iyi anlaşılmış nedensel mekanizmalardan yoksundur. Bunlar arasında otoimmün bozukluklar, endometriyal disfonksiyon ve endometrit (McQueen ve ark. 2014; McQueen ve ark. 2015), endokrin disfonksiyon, trombofilias (Cao ve ark. 2013) ve uterin malformasyonlar sayılabilir (Saravolos ve ark. 2010; Sugiura-Ogasawara ve ark. 2011). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği tarafından hazırlanan 2002 tarihli çalışmada, TKG için sadece çok az sayıda kanıt temelli test olduğunu belirtmiştir.

Mevcut çalışmalar, çalışma tasarımı, fenotip tanımı, kontrollerin seçimi ve biyobelirteçlerde olası varyasyonları hesaba katmamak gibi bolca kusur sergilemektedir. TKG alanındaki araştırmaların çoğu, TKG'lı (vakalar) kadınların etkilenmemiş kadınlarla karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmalarından oluşmuştur (Kontroller). Araştırmacıların gözlemsel analizinde tahmin edilmesi ve hesaba katılması oldukça zor, ancak bazıları iyi oluşturulmuş parametreler mevcuttur. Örneğin, maternal yaş, çeşitli biyobelirteçlerde karışıklıklara yol açabilen ve aynı zamanda gebelik kaybı için doğrudan bir risk faktörüdür. TKG çalışmalarını değerlendirirken, vakaların iki veya üç önceki gebelik kaybıyla tanımlanıp tanımlanmadığını ve vaka grubunda herhangi bir canlı doğum olup olmadığını belirtmek çok önemlidir. Ek olarak, hastaların iyi yapılmış, randomize klinik çalışmaların dışındaki kanıtlanmamış tedaviye erişebilmeleri kolaydır. TKG ile ilişkili olan faktörler açısından bile, örneğin, uterus malformasyonları veya antifosfolipid antikorları, nedensel mekanizmaların sağlam bir anlayışı eksiktir. Bu da, aday tedavilerin tanımlanmasını engellemektedir.

Anormal bir tarama sonucunun yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır, çünkü belirlenen faktör gebelik kaybı için nedensel faktör olmayabilir. Örneğin, dengeli bir translokasyonu olan bir kadın, fetal karyotip dengesizse, gebelik kaybı riskinde artışa sahiptir, ancak eğer fetal karyotip dengeli veya normalse normal bir doğum da yapabilir (Jaslow ve ark 2010). Gerçekten de, tekrarlayan gebelik kaybının tarihini yansıtan çalışma grubumuzda pre-diagnostik düşük oranı, her bir gebelik öncesi ve sonrası tanının tam bir sitogenetik değerlendirmesinin yapılmadığı için gebelik kaybını genetik faktörlere kesin olarak bağlayabilme kapasitemizi sınırlandıracaktır. Bu nedenle çalışmamızdaki çiftlerin tekrarlayan gebelik kayıplarının nedeni olarak sadece taşıdıkları kromozomal anomali olduğunu belirtmeyiz. Bunun için hastaların TKG'nın olası diğer faktörlerinin de çalışılıp sonuca bağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte, TKG'nın sayısal ve yapısal kromozomal anomalileri önemlidir. Bu anomalileri tespit ederken kullanılan tekniklerin avantaj ve dezavantajları vardır. Spesifik olarak, geleneksel G-bantlaması, kromozomal yeniden düzenleme ve poliploidlerin saptanması için altın standart olmasına rağmen, kültür başarısızlığı, sonuca ulaşma süresi, mikro duplikasyonların, mikrolelesyonların veya tek başına düzensizliğin saptanmasına izin vermeyen düşük çözünürlük gibi önemli sınırlamaları vardır. Moleküler teknikler hücre kültürüne ihtiyaç duymadan daha hızlı sonuç verir. Ayrıca submikroskobik anormalliklerin saptanmasına izin veren daha yüksek çözünürlükte çalışması avantajdır.

Yapılan çalışmalar aslında TKG insidansından ziyade prevalansı bildirmektedir. İnsidansı tahmin etmenin önündeki en önemli engellerden biri, TKG'nın sınıflandırılması için iki veya üç düşük gerekip gerekmediği konusunda fikir birliği olmamasıdır (Hatasaka 1994; Christiansen 2006; Allison ve Schust 2009; Jaslow ve ark. 2010; Bhattacharya ve ark. 2010). Başka bir engel ise, düşük puanın herhangi bir kayıta yer almadığı klinik öncesi düşüklerdir. Kayıt verilerine dayanarak TKG 'nın insidansını tahmin etmek, gerçek veri oranını hafife almakta, çünkü sadece veri tabanına kayıtlı olan düşükler dahil edilmektedir. Biyokimyasal gebelikler de dahil olmak üzere önemli sayıda tanı konmamış erken gebelik kaybının devlet arşivlerinde mevcut olmadığını kabul etmek zorundayız. Tanı konulmamış olan kadınların hiçbir zaman sağlık hizmeti sistemi ile temas etmemesi nedeniyle, bu gebelik kayıplarının klinik önemi tartışmalıdır. Bazı yazarlar (Saravolos ve Li 2012) bu erken kayıpların tanıda göz ardı edilmesi gerektiği görüşünü desteklerken bazılarıysa prognostik önemini vurgulamaktadır (Kolte ve ark. 2014).

8.SONUÇ ve ÖNERİLER

TGK gebe kalmaya çalışan çiftlerde yaygın olarak görülen bir durumdur. Etiyolojisinde multifaktöriyel nedenler rol almaktadır. Bununla birlikte kapsamlı bir araştırma yapılmasına rağmen vakaların %50'sine yakınında kesin bir neden ortaya konamamıştır. TGK'nın olası faktörlerinden genetik nedenler, ebeveyn yapısal kromozomal bozukluklarını ve gebelik ürününe ait kromozom anomalilerini içine almaktadır. Tanıda sitogenetik değerlendirme oldukça önemlidir. TGK'lı bazı bireyler sitogenetik olarak anormal olan tekrarlayan kayıplara sahiptir. Yayınlanmış verilerde resiprokal translokasyonun robertsonian translokasyondan daha fazla sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bizim çalışmamızdaki elde edilen veriler literatürü desteklemektedir.

Kromozom çalışmaları, anormalliklerin ebeveynler ve iptal edilen fetüsler arasında değiştiğini göstermektedir. TGK ebeveynlerinde dengeli translokasyonlar daha yaygındır. TGK ile ilişkili TGK tanısı için yaygın rutin testler ile birlikte yaygın kromozom defektleri ve gen mutasyonlarının taranması gerekmektedir.

Gelişen teknolojiye rağmen TGK'nın yeni genetik nedenlerini ve olası tedavi protokollerini oluşturmada eksiklikler bulunmaktadır. Tüm ekzom ve genom dizilimi, gebelik kaybı için yeni genetik nedenleri ve risk faktörlerini belirleme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, gestasyonel yaş, gelişimsel evre ve plasental, embriyonik ve fetal anormallikler açısından iyi karakterize edilen çok sayıda vakanın sistematik olarak değerlendirilmesini gerektirecektir. Buna karşılık, gebelik kaybına ilişkin genlerin tanımlanması, sonuçların iyileştirilmesi umuduyla yeni terapötik hedefler sağlayabileceğine inanmaktayız.

9.KAYNAKLAR

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002; 12: 63-68.

Agarwal S, Agarwal A, Khanna A, Singh K. Microdeletion of Y chromosome as a cause of recurrent pregnancy loss. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2015; 8: 159–164.

Aksin Ş. Tekrarlayan gebelik kayıpları. *Van Tıp Derg*. 2017; 24: 410-414.

Alborzi S, Asadi N, Zolghadri J, Alborzi S, Alborzi M. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri. *Fertil and Steril*. 2009; 92: 352–355.

Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000; 7: 127-130.

Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2009; 16: 446-450.

Alonso López AG, Bermejo Huerta S, Hernández Galván R, Ayala Posadas R, González del Angel A, Grether González P. Cytogenetic diagnosis of first trimester spontaneous abortion. *Ginecol Obstet Mex*. 2011; 79: 779-784.

Andraweera PH, Dekker GA, Jayasekara RW, Dissanayake VH, Roberts CT. The obesity-related FTO gene variant associates with the risk of recurrent miscarriage. *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015; 94: 722–726.

Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis. *Arthritis Care & Research*. 2013; 65: 1869–1873.

Angioni S, Sanna S, Magnini R, Melis GB, Fulghesu AM. The quantitative insulin sensitivity check index is not able to detect early metabolic alterations in young patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2011; 27: 468-474.

Anifandis G, Messini C, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis I. Molecular and cellular mechanisms of sperm-oocyte interactions opinions relative to in vitro fertilization (IVF). *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15: 12972-12997.

Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *Jurnal Reproduction Medicine*. 1998; 43: 806–814.

Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA*. 2004; 292: 691-695.

Arjmand F, Ghasemi N, Mirghanizadeh S, Samadi M. The balance of the immune system between HLA-G and NK cells in unexplained recurrent spontaneous abortion and polymorphisms analysis. *Immunol Res*. 2016; 64: 785-790.

Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Seminars In Reproductive Medicine*. 2006; 24: 33-39.

Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil and Steril*. 2011; 95: 1080–1085.

Bagheri H, Mercier E, Qiao Y, Stephenson MD, Rajcan-Separovic E. Genomic characteristics of miscarriage copy number variants. *Molecular Human Reproduction*. 2015; 21: 655–661.

Balajewicz-Nowak M, Pityński K, Milewicz T. Polimorfizm 1691 G > A (czynnik Leiden) i 1328 T > C genu V czynnika krzepnięcia a występowanie poronień nawracających. *Ginekologia Polska*. 2015; 86: 46–52.

Bareh GM, Jacoby E, Binkley P, Chang T-CA, Schenken RS, Robinson RD. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Fertil and Steril*. 2016; 105: 329–336.

Barlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Wolski H, Bogacz A, Mroizikiewicz PM, Czerny B, Drews K. The -323P0/P10 factor VII gene polymorphism and the risk of recurrent miscarriage. *Ginekologia Polska*. 2014; 85: 594–599.

Bastard JP, Piéroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2000; 16: 192-201.

Beard RW, Ship F. Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment. İçinde: Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Recurrent abortion: the role of psychotherapy. New York; 1988, s: 433– 440.

Benammar A, Sermondade N, Faure C, Dupant C, Cedrin-Durnerin I, Sifer C, Hercberg S, Levy R. Nutrition and miscarriages: a literature review. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2012; 40: 162–169.

Benchab M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, Francois Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil and Steril*. 2007; 87: 93–100.

Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 160: 985–991.

Berkovitz A, Eltes F, Ellenbogen A, Peer S, Feldberg D, Bartoov B. Does the presence of nuclear vacuoles in human sperm selected for ICSI affect pregnancy outcome? *Human Reproduction*. 2006; 21: 1787-1790.

Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 150: 24-27.

Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Seminars In Reproductive Medicine*. 2011; 29: 507-513.

Boue A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenatal Diagnosis*. 1984; 4: 45–67.

Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*. 1975; 12: 11–26.

Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil and Steril*. 2016; 105: 106–110.

Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 1999; 14: 2868–2871.

Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Seminars In Reproductive Medicine*. 2011; 29: 101–112.

Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction*. 1999; 14: 18-20.

Byrne J, Warburton D, Kline J, Blanc W, Stein Z. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology*. 1985; 32: 297–315.

Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: A study of 269 balanced translocations. *American Journal of Medical Genetics*. 1986; 24: 341–356.

Cao Y, Xu J, Zhang Z, Huang X, Zhang A, Wang J, Zheng Q, Fu L, Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene*. 2013; 514: 105–111.

Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil and Steril*. 2004; 81: 1296–1301.

Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil and Steril*. 2006; 85: 446–450.

Carp HJA. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment. İçinde: Christiansen OB. *The Epidemiology of Recurrent Pregnancy Loss*. 2th, CRC Press, London; 2007; s: 1-13.

Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, Campbell B. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl*. 2003; 49: 49–55.

Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature medicine*. 2012; 18: 1754-1767.

Chetty M, Duncan WC. Investigation and management of recurrent miscarriage. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2014; 25: 31-36.

Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstetrics & Gynaecology Science*. 2014; 57: 518-525.

Christiansen OB, Andersen A-MN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil and Steril*. 2005; 83: 821–839.

Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006; 18: 304–312.

Ciara E, Popowska E, Piekutowska-Abramczuk D, Jurkiewicz D, Borucka-Mankiewicz M, Kowalski P, Goryluk-Kozakiewicz B, Nowaczyk MJ, Krajewska-Walasek M. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *European Journal of Medical Genetics*. 2006; 49: 499–504.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 85–92.

Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Human Reproduction*. 1997; 12: 387–389.

Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reproduction*. 1994; 9: 1328-1332.

Comba C, Bastu E, Dural O, Yasa C, Keskin G, Ozsurmeli M, Buyru F, Serdaroglu H. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil and Steril* 2015; 104: 1467-1474.

Costa OLN, Santos EMF, Jesus VS, Netto EM. Reproductive outcome in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015; 37(12): 578-584.

Coulam CB, Wallis D, Weinstein J, DasGupta D, Jeyendran RS. Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2008; 60: 426–431.

Daher S, Mattar R, Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR. Genetic Polymorphisms and Recurrent Spontaneous Abortions: An Overview of Current Knowledge. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012; 67: 341-347.

Davis JR, Rogers BB, Hagaman RM, Thies CA, Veomett IC. Balanced reciprocal translocations: Risk factors for aneuploid segregant viability. *Clinical Genetics*. 1985; 27: 1–19.

De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Human Reproduction*. 1990; 5: 519–528.

De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced American Journal of Reproductive Immunology. 2014; 52: 263–266.

De Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, Salmon J, Silver RM, Tincani A, Branch DW. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: 1-18.

De Krom G, Arens Y, Coonen E, Van Ravenswaaij-Arts CM, Meijer-Hoogveen M, Evers JL, Van Golde RJ, De Die-Smulders CE. Recurrent miscarriage in translocation carriers: no differences in clinical characteristics between couples who accept and couples who decline PGD. *Human Reproduction*. 2015; 30: 484–489.

De Rycke M, Belva F, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, Traeger-Synodinos J, Coonen E. ESHRE PGD Consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Human Reproduction*. 2015; 30: 1763–1789.

Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010; 17: 555–569.

Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2005; 106: 517–524.

Dong Y, Li LL, Wang RX, Yu XW, Yun X, Liu RZ. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genetics and Molecular Research*. 2014; 13: 2849-2856.

Eiben B, Bartel I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R, Rauskolb R, Hansmann I. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *The American Society of Human Genetics*. 1990; 47: 656–663.

Elango KS. Epidemiology and etiology in recurrent pregnancy loss-a retrospective study. *Paripex - Indian Journal Of Research*. 2017; 6: 29-30.

Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil and Steril*. 2010; 94: 283-289.

Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40: 109–116.

Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. 2009; 2: 76–83.

Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT. Aneuploidy across individual chromosomes at the embryonic level in trophectoderm biopsies: changes with patient age and chromosome structure. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31: 1501–1509.

Franssen M, Musters A, van der Veen F, Repping S, Leschot N, Bossuyt PM, Goddijn M, Korevaar JC. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011; 17: 467-475.

Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2006; 332: 1–5.

Frasor J, Park K, Byers M, Telleria C, Kitamura T, Yu-Lee LY, Djiane J, Park-Sarge OK, Gibari G. Differential roles for signal transducers and activators of transcription 5a and 5b in PRL stimulation of ER α and ER β transcription. *Molecular Endocrinology*. 2001; 15: 2172-2181.

Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 857-868.

Gaboon NE, Mohamed AR, Elsayed SM, Zaki OK, Elsayed MA. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015; 45: 208-213.

Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thrombosis Research*. 2015; 135: 339- 346.

Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015; 0: 1–12.

Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Toth TL, Missmer SA, Chavarro JE. Prepregnancy low to moderate alcohol intake is not associated with risk of spontaneous abortion or stillbirth. *The Journal of Nutrition* *Nutritional Epidemiology*. 2016; 146: 799-805.

Ghneim HK, Alshebly MM. Biochemical Markers of Oxidative Stress in Saudi Women with Recurrent Miscarriage. *The Korean Academy of Medical Sciences*. 2016; 31: 98-105.

Ghorbian S, Saliminejad K, Sadeghi MR, Javadi GR, Kamali K, Amirjannati N, Bahreini F, Edalatkhah H, Khorshid HR. The association between Y chromosome microdeletion and recurrent pregnancy loss. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2012; 14: 358–362.

Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2016; 22: 116–133.

Gibbins KJ, Porter TF. The Importance of an evidence-based workup for recurrent pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics And Gynecology*. 2016; 59: 456–463.

Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*. 1998; 8: 859-864.

Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: Association with recurrent pregnancy loss. *Metabolism*. 2003; 52: 1627–1632.

Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2000; 14: 855–865.

Gonçalves RO, Santos WV, Sarno M, Cerqueira BA, Gonçalves MS, Costa OL. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014; 36: 113-117.

Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Rossev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006; 56: 230–236.

Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Muñoz M, Creus M, Soler A, Sanches A, Balasch J. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2012; 27: 3109–3117.

Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reproduction Update*. 2001; 7: 161–174.

Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Brązert J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013; 123: 21-28.

Hachem HE, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017; 9: 331-345.

Hassold T, Chiu D. Maternal age specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human Genet*. 1985; 70: 11-17.

Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol*. 1994; 37: 625-634.

Heuser C, Dalton J, Macpherson C, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010; 203: 343.e1–343.e15.

Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortions. *Fertil and Steril*. 1994; 61: 776–778.

Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hypocretinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil and Steril*. 1998; 70: 246-252.

Hyde KJ, Schust DJ. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015; 5: a023119.

Imam SN, Shamsi MB, Kumar K, Deka D, Dada R. Idiopathic recurrent pregnancy loss: role of paternal factors; a pilot study. *J Reprod Infertil*. 2011; 12: 267–276.

Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesht J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: A case-control study. *Endocrine Practice*. 2008; 14: 458–464.

Ishii T, Miyazawa M, Takanashi Y, Tanigawa M, Yasuda K, Onouchi H, Kawabe N, Mitsushita J, Hartman PS, Ishii N. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. *Redox Biology*. 2014; 2: 679-685.

Jacobs PA, Brown C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet*. 1992; 29: 103–108.

Jaslow CR, Carney JL, Kuttah WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil and Steril*. 2010; 93: 1234–1243.

Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41: 57–86.

Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2006; 21: 2216–2222.

Jones GE. Some newer aspects of management of infertility. *J Am Med Assoc*. 1949; 141: 1123–1129.

Jovanovic L, Knopp H, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancies: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1113–1117.

Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldrop S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1586–1596.

Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, Moczulska H, Borawiec M, Sieroszewski P. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekologia Polska*. 2016; 87: 722–726.

Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2005; 53: 166–171.

Kar B, Linda CB. Genetic Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. *Obstetrics & Gynecology International Journal*. 2017; 7: 00272.

Karatas A, Eroz R, Albayrak M, Ozlu T, Cakmak B, Keskin F. Evaluation of Chromosomal Abnormalities and Common Trombophilic Mutations in Cases with Recurrent Miscarriage. *African Health sciences*. 2014; 14: 216–222.

Kedar P, Warang P, Ghosh K, Colah R. Recessive congenital mrthemoglobinemia due to NADH-cytochrome b5 reductase deficiency associated with recurrent early pregnancy loss (REPL) in an Indian family. *Ann Hematol*. 2012; 91: 1985–1986.

Khadzhieva MB, Lutcenko NN, Volodin IV, Morozova KV, Salnikova LE. Association of oxidative stress-related genes with idiopathic recurrent miscarriage. *Free Radical Research*. 2014; 48: 534–541.

Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil and Steril*. 2011; 95: 1156–1158.

Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 88: 791-803.

Kochhar PK, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013; 39: 113–120.

Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Qenby S, Farguharson RG, Goddijn M, Stephenson MD. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*. 2015; 30: 495–498.

Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, Degn B, Pedersen B, Sunde L, Nielsen FC, Christiansen OB. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Molecular Human Reproduction*. 2011; 17: 379-385.

Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*. 2015; 30: 777–782.

Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2014; 29: 931-937.

Koot YEM, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1822: 1943-1950.

Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, Prasad S, Batra S. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil and Steril* 2011; 95: 922–927.

Kumar K, Deka D, Singh A, Mitra DK, Vanitha BR, Dada R. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29: 861–867.

Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41: 113-132.

Kwak-Kim J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, Beaman K, Kim JW, Gilman-Sachs A. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013; 69: 1-12.

Laissue P, Lakhal B, Vatin M, Batista F, Burgio G, Mercier E, Santos ED, Buffat C, Sierra-Diaz DC, Renault G, Montagutelli X, Salman J, Monget P, Veitia RA, Méhats C, Fellous M, Gris JC, Cocquet J, Vaiman D. Association of FOXD1 variants with adverse pregnancy outcomes in mice and humans. *Open Biol*. 2016; 6: 160109.

Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reproductive Health*. 2014; 11: 1-12.

Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Lepping K, Pettersen B, Resta R, Shields L, Uhrich S, Varga EA, Raskind WH. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*. 2005; 14: 165–181.

Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; 59: 379-387.

Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, Lathi RB, Tao R, Aggarwal V, Rabinowitz M. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 202– 209.

L'Hôte D, Laissue P, Serres C, Montagutelli X, Veitia RA, Vaiman D. Interspecific resources: a major tool for quantitative trait locus cloning and speciation research. *BioEssays*. 2010; 32: 132-142.

L'Hôte D, Serres C, Laissue P, Oulmouden A, Rogel-Gaillard C, Montagutelli X, Vaiman D. Centimorgan-Range one-step mapping of fertility traits using interspecific recombinant congenic mice. *Genetics*. 2007; 176: 1907-1921.

Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Daures JP, Perneger T, Quéré I, Dauzat M, Marès P, Gris JC. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control “NOHA first” study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3: 2178–2184.

Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Han C, Wang W, Liu X, Fan Y, Bao S, Teng W. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: A prospective cohort study. *Thyroid*. 2014; 24: 1642–1649.

Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Journal of Family and Community Medicine*. 2012; 19: 167- 171.

Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, Muter J, Brightan PJ, Moore JD, Patel G, Chan JK, Takeda S, Lam EW, Quenby S, Ott S, Brosens JJ. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016; 34: 346–356.

Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 426-431.

Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody Panel Screening in Recurrent Miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004; 51: 235-240.

Martín J, Cervero A, Mir P, Conejero Martinez J, Pellicer A, Simón C. The impact of next-generation sequencing technology on preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertil and Steril*. 2013; 99(4): 1054-1061.

Maslow BS, Budinetz T, Sueldo C, Anspach E, Engmann L, Benadiva C, Nulsen JC. Single-nucleotide polymorphism-microarray ploidy analysis of paraffin-embedded products of conception in recurrent pregnancy loss evaluations. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 175–181.

Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil and Steril*. 2014; 101: 1349–1352.

McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol North Am*. 2014; 41: 87-102.

McNatty KP, Sawers RS. Relationship between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in vitro. *J Endocrinol*. 1975; 66: 391- 400.

McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil and Steril*. 2014; 101: 1026–1030.

McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil and Steril*. 2015; 104: 927–931.

Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* . 2009; 104: 20-24.

Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Gris JC. JAK2 V617F Mutation in Unexplained Loss of First Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 1984-1985.

Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil and Steril*. 2010; 94: 290–295.

Mierla D, Stoian V. Chromosomal Polymorphisms Involved in Reproductive Failure in the Romanian Population. *Balkan Journal Of Medical Genetics*. 2012; 15: 23-28.

Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 946-949.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4: 295–306.

Mogib El-Dahtory FA. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions in Egypt. *Indian Journal of Human Genetics*. 2011; 17: 82-84.

Morales R, Lledó B, Ortiz JA, Ten J, Llácer J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2016; 62: 317–324.

Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil and Steril*. 2017; 107: 19–26.

Moussa HN, Alrais MA, Leon MG, Abbas EL, Sibai BM. Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. *Future Sci OA*. 2016; 2: FSO137.

Munné S, Escudero T, Sandalinas M, Sable D, Cohen J. Gamete segregation in female carriers of Robertsonian translocations. *Cytogenet Cell Genet*. 2000; 90: 303–308.

Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, Goddijn M. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil and Steril*. 2011; 95: 2153–2157.

Musters AM, Taminiau-Bloem EF, van den Boogaard E, van der Veen F, Goddijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients' perspectives. *Human Reproduction*. 2011; 26: 873–877.

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil and Steril*. 2000; 74: 1196–1199.

Ness RB, Grisso JA, Hirshinger N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340: 333–339.

Neusser M, Rogenhofer N, Dürl S, Ochsenkühn R, Trottmann M, Jurinovic V, Steinlein O, van Schönfeldt V, Müller S, Thaler CJ. Increased chromosome 16 disomy rates in human spermatozoa and recurrent spontaneous abortions. *Fertil and Steril*. 2015; 104: 1130-1137.

Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 25: 51- 63.

Nonaka T, Ooki I, Enomoto T, Takakuwa K. Complex chromosomal rearrangements in couples affected by recurrent spontaneous abortion. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014; 08071: 1- 4.

Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. İçinde: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. 8th edition. Elsevier, Philadelphia; 2016, s: 57–74.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320: 1708–1712.

Ocak Z, Özlü T, Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *African Health Sciences*. 2013; 13: 447 – 452.

Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil and Steril*. 2000; 73: 300–304.

Okon MA, Laird SM, Tuckerman E, Li TC. Serum androgen levels in women who suffer recurrent miscarriage and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil and Steril*. 1998; 69: 682-690.

Opartrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2214–2221.

Page JM, Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016; 59: 498–508.

Patil R, Ghosh K, Vora S, Shetty S. Inherited and acquired thrombophilia in Indian women experiencing unexplained recurrent pregnancy loss. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2015; 55: 200- 205.

Pereza N, Črnjar K, Buretić-Tomljanović A, Volk M, Kapović M, Peterlin B, Ostojić S. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions are not associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion in a Slovenian population: association study and literature review. *Fertil and Steril*. 2013; 99: 1663-1667.

Petrosky DL, Borgaonkar DS. Segregation analysis in reciprocal translocation carriers. *American Journal of Medical Genetics*. 1984; 19: 137–159.

Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. Hormonal Causes of Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *Hormones*. 2014; 13: 314-322.

Poppe K, Velkeniers B, Glinioer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*. 2007; 66: 309-321.

Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2005; 19: 85-101.

Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19: 222-228.

Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, González R, Suárez CF, Patarroyo MA, Vaiman D, Gris JC, Laissue P. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *Plos One*. 2017; 12: e0186149.

Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Human Reproduction*. 2000; 15: 612-615.

Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006; 368: 601- 611.

Rajasekhar M, Gopinath PM, Sreelakshmi K, Satyamoorthy K. A Cytogenetic Study of Couples with Miscarriages: An Experience from Manipal Referral Centre. *International Journal of Human Genetics*. 2013; 13(2): 93-97.

Rajcan-Separovic E, Diego-Alvarez D, Robinson WP, Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Fawett C, Kalousek D, PhilippT, Somerville MJ, Stephenson MD. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*. 2010; 25: 2913–2922.

Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015; 103: 906– 909.

Regan L, Backos M, Rai R. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline*. 2011; 17: 1-18.

Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*. 1989; 299: 541–545.

Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 5: CD007752.

Remohi J, Gallardo E, Levy M, Diana V, de los Santos MJ, Simón C, Pellices A. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*. 1996; 11: 2048–2051.

Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 901–908.

Robberecht C, Pexsters A, Deprest J, Fryns JP, D’Hooghe T, Vermeesch JR. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hysteroembryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss. *Prenatal Diagnosis*. 2012; 32: 1-10.

Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2012; 27: 2908–2917.

Robinson WP, Beever C, Brown CJ, Stephenson MD. Skewed X inactivation and recurrent spontaneous abortion. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2001; 19: 175–181.

Robinson WP, Bernasconi F, Lau A, McFadden DE. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *American Journal of Medical Genetics*. 1999; 84: 34–42.

Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2011; 18: 569–581.

Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanpong T, Mardon HJ, Lokugamage AU, Rai R, Landles C, Roelen BAJ, Queby S, Kuijk EW, Kavelaars A, Heijnen CJ, Regan L, Brosens JJ, Macklon NS, Brosens JJ. Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *Plos One*. 2010; 5: e10287.

Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010; 20: 416–422.

Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Human Reproduction*. 2012; 27: 1882–1886.

Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41: 157– 166.

Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Human Reproduction*. 2003; 18: 721–727.

Seng KC, Seng CK. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. *European Journal of Human Genetics* . 2008; 16: 554–564.

Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 291:671- 679.

Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42: 117– 134.

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: 389–96.

Shetty MB, Malyala M, Swarup A, Pocha S, Pathadan DS, Raju A. Recurrent pregnancy loss: challenge to obstetricians. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017; 6: 3376–3380.

Sibai BM, 2000 Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2000; 9: 62- 65.

Sierra S, Langlois S, Stephenson MD. Reproductive outcomes in patients with recurrent pregnancy loss associated with a structural chromosome abnormality. *Fertil and Steril*. 2003; 80: 80- 81.

Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 1402–1408.

Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, Bukowski R, Carpenters M, Hogue C, Willinger M, Dudley D, Saade G, Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196: 433– 444.

Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G, Wenstrom K, Samuels P, Caritis SN, Sorokin Y, Miodovnik M, O’Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 14–20.

Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007; 50: 10– 30.

Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 412–421.

Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Seminars In Reproductive Medicine*. 2011; 29: 482- 490.

Soh K, Yajima A, Ozawa N, Abe Y, Takabayashi T, Sato S, Sou S, Suzuki M. Chromosome analysis in couples with recurrent abortions. *Tohoku J Exp Med*. 1984; 144: 151–163.

Soleimanian S, Kalantar SM, Sheikhha MH, Zaimy MA, Rasti A, Fazli H. Association between Y-chromosome AZFc region microdeletions with recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11: 431– 434.

Stenchever MA, Parks KJ, Daines TL, Allen MA, Stenchever MC. Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 127: 143–150.

Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Human Reproduction*. 2002; 17: 446–451.

Stephenson MD, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007; 50: 132–145.

Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Human Reproduction*. 2006; 21: 1076–1082.

Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 154–164.

Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet*. 1990; 336: 673– 675.

Su MT, Lin SH, Chen YC. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil and Steril* 2011; 96: 1435-1444.

Su MT, Lin SH, Chen YC. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction- related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2011; 17: 803-12.

Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Human Reproduction*. 2002; 17: 2580–2584.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2012; 27: 2297–2303.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2011; 29: 514–521.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil and Steril*. 2004; 81: 367-373.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40: 1174-1179.

Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M, Odem R, Schreiber J, Ober C, Branch DW. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2003; 101: 1236–1242.

Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2004; 104: 784–788.

Sun L, Lv H, Wei W, Zhang D, Guan Y. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33: 77-82.

Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2008; 14: 27-35.

Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Human Reproduction*. 2011; 26: 1971–1980.

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 5: CD003053.

Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanpong T, Mardon HJ, Lokugamage AU, Rai R, Landles C, Roelen BAJ, Queby S, Kuijk EW, Kavelaars A, Heijnen CJ, Regan L, Brosens JJ, Macklon NS. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *Plos One*. 2010; 5: e10258.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Frankly J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011; 341: 1- 8.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil and Steril*. 2012; 98: 1103-1111.

Thorne J, Craffey A, Nulsen III JC. Detection of an Inherited Deletion in Products of Conception in a Patient With Recurrent Losses and Normal Karyotype-Case Report. *Obstet Gynecol*. 2017; 0: 1– 4.

Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 1430 –1433.

Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Belgholt T, Grønbaek M. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Human Reproduction*. 2003; 18: 2704–2710.

Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 38: J275– J281.

Udry S, Aranda FM, Latino JO, de Larranaga GF. Paternal factor V Leiden and recurrent pregnancy loss: a new concept behind fetal genetics? : reply. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1759– 1760.

Vaiman D. Genetic regulation of recurrent spontaneous abortion in humans. *Biomed Journal*. 2015; 38: 11-24.

Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *The Journal Minimally Invasive Gynecology*. 2013; 20: 22–42.

Van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, Mol BW, Leschot NJ, Wouters CH, Van der Veen F, Korevaar JC, Goddijn M. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Human Reproduction*. 2010; 25: 1411-1414.

Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Wely MV, Van der Post JAM, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2010; 17: 605–619.

Vatin M, Bouvier S, Bellazi L, Montagutelli X, Laissue P, Ziyyat A, Serres C, Mazancourt PD, Diedonné MN, Mornet E, Vaiman D, Gris JC. Polymorphisms of Human Placental Alkaline Phosphatase Are Associated with in Vitro Fertilization Success and Recurrent Pregnancy Loss. *The American Journal of Pathology*. 2014; 184: 362-368.

Vatin M, Burgio G, Renault G, Laissue P, Firlej V, Mondon F, Montagutelli X, Vaiman D, Serres C, Ziyyat A. Refined Mapping of a Quantitative Trait Locus on Chromosome 1 Responsible for Mouse Embryonic Death. *Plos One*. 2012; 7: e43356.

Vissenberg R, Goddijn M. Is there a role for assisted reproductive technology in recurrent miscarriage? *Semin Reprod Med*. 2011; 29:548–56.

Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil and Steril* 1993; 59: 1187-1190.

Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*. 2002; 10: 551–554.

Wang L, Wang ZC, Xie C, Liu XF, Yang MS. Genome-wide screening for risk loci of idiopathic recurrent miscarriage in a Han Chinese population: a pilot study. *Reproductive Sciences*. 2010; 17: 578-84.

Weimar CH, Kavelaars A, Brosens JJ, Gellersen B, Vreeden-Elbertse JMT, Heijnen CJ, Macklon NS. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to discriminate between high- and low-quality human embryos. *Plos One*. 2012; 7: e41424.

Werner M, Reh A, Grifo J, Perle MA. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29: 817–820.

Wettasinghe TK, Jayasekara RW, Dissanayake VHW. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka. *Human Reproduction*. 2010; 25: 3152–3156.

White MD, Plachta N. How adhesion forms the early mammalian embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2015; 112: 1-17.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. The New England Journal of Medicine. 1988; 319: 189–194.

Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. Fertil and Steril. 1996; 66: 540-546.

Yousefian E, Kardi MT, Allahveisi A. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphism in Iranian Women With Idiopathic Recurrent Pregnancy Losses Polymorphism in Iranian women with idiopathic recurrent pregnancy losses. Iran Red Crescent Med J. 2014; 16: e16763.

Yuan X, Lin HY, Wang Q, Li TC. Is premature ovarian ageing a cause of unexplained recurrent miscarriage?, Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012; 32: 464- 466.

Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A, Brahém S, Fekih M, Bibi M, Saad A, Ibala-Romdhane S. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2016; 105: 58-64.

10.EKLER

Ek 1- Enstitü Yönetim Kurulu (Tez konusu kabulü)



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÖNETİM KURULU KARAR ÖRNEĞİ

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
23.02.2018	8	43

Karar 7- Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı 151353002 numaralı yüksek lisans programı öğrencisi Sümeyye DAŞ'ın tez konusunun etik kurul onayı alınması kaydı ile “**Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler**” olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

e-imzalıdır Prof. Dr. Ayşe AKTAŞ Enstitü Müdürü	
e-imzalıdır Doç. Dr. Elgin TÜRKÖZ ULUER Müdür Yardımcısı	e-imzalıdır Prof. Dr. Necip KUTLU Üye
(Katılmadı) Prof. Dr. Sezgi ÇINAR PAKYÜZ Üye	e-imzalıdır Prof. Dr. Murat TAŞ Üye
Aynur PALAMUTÇUOĞLU Enstitü Sekreteri Raportör	

Aslı Gibidir
14/06/2019

Aynur PALAMUTÇUOĞLU
Enstitü Sekreteri



Ek 2- Etik Kurul Onayı

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	18 / 04 / 2018/ 20.478.486 -		
ARAŞTIRMANIN ADI	Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM - Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Tıbbi Biyoloji YL Öğrencisi Sümeyye DAŞ		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐	YÜKSEK LİSANS--DOKTORA-TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	08 / 03 / 2018 / Tarih ve 13895 sayılı; araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı/Adı/Soyadı
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Biyokimya AD	☒	☐	Doç. Dr. Serdar TOK Spor Bilimleri Fakültesi
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	☒	☐	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıbbi Etik AD
Prof. Dr. Betül ERSOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☒	☐	Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☒	☐	Mukadder YILMAZER Avukat
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☒	☐	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim. - 16 - Prof. Dr. Zeki ARI Başkan			

Ek 3- Kurum İzin Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 06/03/2018-E.6447



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Hafsa Sultan Hastanesi Başhekimliği

Sayı : 61804347-302.14.03-
Konu : Sümeyye Daş'ın tez çalışması için izin
isteği

Sayın Prof. Dr. F. Sırrı Çam
Tez Danışmanı

İlgi : 06/03/2018 tarihli ve 13328 sayılı yazı.

İlgi yazınız ile Başhekimliğimiz izni istenilen Tıbbi Biyoloji Yüksek Lisans öğrencisi Sümeyye Daş'ın "Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler" isimli tez çalışmasını Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı'nın uygun görüşü doğrultusunda, Bilimsel Etik Kurul çalışmalarının tamamlanması ve söz konusu aşama sonrasında geçerli olma kaydı ile Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.

Gereği için bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Emin KURT
Başhekim



Evrak Doğrulamak İçin : <https://dogrulama.cbu.edu.tr/evrasyon/sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BELM4113P>

Adres Celal Bayar Üniversitesi Üncubozköy Kampüsü Manisa
Telefon (0 236) 4444228 Faks (0 236) 2338040
E-Posta: bashekimlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağı: <http://hastase.cbu.edu.tr>

Bilgi İçin: Gizem Çevik Atılgan
Unvanı: Büro Personeli
Tel No: 1000



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Ek 4- Tez Çalışması Orjinallik Raporu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu

Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na

Tez Adı: Tekrarlayan Düşüklerde Sitogenetik Anomaliler

Tezime ilişkin 09/05/2019 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

09/05/2019

Adı Soyadı : Sümeyye DAŞ
Öğrenci No : 151353002
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyoloji
Programı : Tıbbi Biyoloji

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.
Prof. Dr. F. Sırrı ÇAM

Açıklamalar

1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.

2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)

3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.

Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.

4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)

5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süreç gerektirecektir.

6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.

7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.

8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.

9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

Ekler: Özgeçmiş

Adı	Sümeyye	Soyadı	Daş
Doğum Yeri	Bayrampaşa/İstanbul	Doğum Tarihi	25.11.1992
Uyruğu	T.C.	Tel	536-887-41-72
E-mail	sumeyyedas92@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2015
Lise	Ataşehir Esatpaşa Anadolu İmam Hatip Lisesi	2011

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Stajyer	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (Staj)	2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	orta	zayıf	orta

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	62	64	63

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Windows XP, Microsoft Ofis 2013; Excel, Word, PowerPoint	İyi