



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALINDA BAŞLANAN GEBELİK KAYBI YÖNETİM  
ALGORİTMASININ CANLI DOĞUM SONUÇLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ömer Çağatay MESUT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2023**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALINDA BAŞLANAN GEBELİK KAYBI YÖNETİM  
ALGORİTMASININ CANLI DOĞUM SONUÇLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ömer Çağatay MESUT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU**

**Bursa-2023**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
1. Giriş.....	1
1.1 Genel Bilgiler, Terminoloji ve Amaç.....	1
1.2 Gebelik Kaybının Prevelansı.....	3
1.3 Gebelik Kaybının Psikolojik etkisi.....	3
1.4 Gebelik Kaybı Yaşadıktan Sonra Tekrar Gebe Kalma.....	4
1.5 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Risk Faktörleri.....	4
1.6 Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	7
1.7 Sağlıklı bir gebeliğin oluşumu.....	8
1.8 Gebelik Kaybının Olası Etiyolojileri.....	11
1.9 Otoimmün Bozukluklar/ Antifosfolipid Antikor Sendrom...	19
1.10 Endokrin Faktörler.....	21
1.11 Trombofililer.....	23
2. Gereç ve Yöntem.....	26
2.1 Hasta Seçim Protokolü.....	26
2.2 Çalışma Protokolü.....	26
2.3 İstatistiksel Analiz.....	28
3. Bulgular.....	29
4. Tartışma.....	41
5. Sonuç ve Öneriler.....	53
6. Kaynaklar.....	57
7. Ekler.....	70
8. Teşekkür.....	80
9. Özgeçmiş.....	82

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Gebelik kaybı, fetüsün 24 hafta sınırına ulaşmadan önce gebeliğin spontan bir şekilde sonlanmasıyla tanımlanır. Gebelik kaybının iki veya daha çok sayıda yaşanması durumuna tekrarlayan gebelik kaybı denir. Çalışmadaki amacımız polikliniğimize gebelik kaybı nedeniyle başvuran hastaların etiyolojilerinin araştırılması, uygulamaya koyduğumuz gebelik kaybı yönetim algoritması ile elde edilen canlı doğum oranlarının öğrenilmesi ve günümüzde en çok tartışılan konu olan gebelik kaybı ve trombofililer arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 01/12/2020-01/06/2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Gebelik Kaybı Polikliniğine en az bir gebelik kaybı öyküsü ile başvuran 192 hasta dahil edilmiştir. Hastalarla ilgili veriler prospektif olarak toplanmıştır. Hastaların tetkikleri ve tedavi süreçleri gebelik kaybı yönetim algoritmamıza göre yapılmıştır. Hastalar gebelik sonucuna göre canlı doğum ve gebelik kaybı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

**Bulgular:** Her iki grup arasındaki yaş, vücut kitle indeksi(VKI), sigara kullanımı, alkol tüketimi, akraba evliliği, ailede tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) öyküsü, kafein tüketimi, canlı doğum öyküsü, tiroid parametreleri, antikardiyolipin antikor(ACA) IgM ve IgG pozitifliği, Lupus antikoagülan seviyeleri, Protein C ve S seviyeleri, anti-müllerian hormon(AMH) seviyeleri, vitamin D ve B12 vitamin seviyeleri benzer bulunmuştur. Herediter trombofilik gen mutasyon oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda gebelik kaybı yaşamış olan hastaların sonraki gebeliklerindeki canlı doğum oranlarını etkileyen en önemli belirteçlerden birinin önceki gebelik kaybı sayısı olduğu görülmüştür. Sonuçlarımıza göre maternal kromozomal anomalileri, uterin anomaliler, antifosfolipid sendrom ve

homosistein seviyesi gebelik kaybı grubunda, canlı doğum grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın birincil önceliği olan herediter trombofili ile gebelik kaybı ilişkisinde ise trombofili varlığı ve canlı doğum arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik kaybı, tekrarlayan gebelik kaybı, canlı doğum, herediter trombofili, akkiz trombofili

## SUMMARY

### **Live Birth Results of Pregnancy Loss Management Algorithm Started at Bursa Uludağ University, Department of Obstetrics and Gynecology**

**Introduction and Aim:** Pregnancy loss is defined as the spontaneous termination of pregnancy before the fetus reaches the 24-week limit. Two or more pregnancy losses are called recurrent pregnancy loss. Our aim in the study is to investigate the etiology of patients who applied to our outpatient clinic due to pregnancy loss, to learn the live birth rates obtained with the pregnancy loss management algorithm we put into practice, and to investigate the relationship between pregnancy loss and thrombophilias, which is the most discussed topic today.

**Materials and Methods:** 192 patients who applied to Bursa Uludağ University Obstetrics and Gynecology Pregnancy Loss Outpatient Clinic between 01/12/2020-01/06/2022 with at least one pregnancy loss history were included in our study. Data on patients were collected prospectively. The examinations and treatment processes of the patients were performed according to our pregnancy loss management algorithm. The patients were divided into two groups according to the pregnancy outcome as live birth and pregnancy loss.

**Results:** Age, body mass index(BMI), smoking, alcohol consumption, consanguineous marriage, family history of recurrent pregnancy loss(RPL), caffeine consumption, live birth history, thyroid parameters, anticardiolipin antibody(ACA) IgM and IgG positivity, lupus anticoagulant levels, protein C and S levels, anti müllerian hormon(AMH) between both groups levels, vitamin D and vitamin B12 levels were found to be similar. Hereditary thrombophilia gene mutation rates were similar between the two groups.

**Conclusion:** In our study, it was seen that one of the most important markers affecting the live birth rates in the next pregnancies of patients who experienced pregnancy loss was the number of previous pregnancy loss. According to our results, maternal chromosomal anomalies, uterine anomalies, antiphospholipid syndrome and homocysteine levels were found to be statistically significantly higher in the pregnancy loss group compared to the live birth group. In the relationship between hereditary thrombophilia and pregnancy loss, which is the primary result of our study, no significant relationship was observed between the presence of thrombophilia and live birth.

**Key words:** Pregnancy loss, recurrent pregnancy loss, live birth, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Genel Bilgiler, Gebelik Kaybının Tanımı, Terminoloji ve Amaç

Gebelik kaybı, fetüsün viabilite sınırına ulaşmadan önce gebeliğin spontan bir şekilde sonlanmasıyla tanımlanır. Gebelik kaybı terimi konsepsiyondan 24. Gebelik haftasına kadar olan tüm kayıpları kapsar. Gebelik kaybının iki veya daha çok sayıda yaşanması durumuna tekrarlayan gebelik kaybı denir. Aynı zamanda primer ve sekonder tekrarlayan gebelik kaybı tanımlamaları yapılmıştır. Primer tekrarlayan gebelik kaybı daha önceden 24 haftayı geçen viable gebeliği olmayan hastaları tanımlarken, sekonder tekrarlayan gebelik kaybı 24 haftayı aşan en az bir gebeliği olan hastaları tanımlar (1).

Normal, neoplastik olmayan süreçlerde human chorionic gonadotrophin (hCG) sadece sinsityotrofoblastlar tarafından üretilir. Gebelik kaybı, serum veya idrar ile doğrulanan en az iki pozitif hCG ölçümü sonrası gebeliğin kendiliğinden sonlanması durumunda tanımlanabilir. Gebelik kaybı ultrasonografik veya histolojik olarak onaylanmadığı sürece non-vizüalize gebelik kaybı olarak tanımlanır. Gebelik kaybı sadece bir kez serum veya idrar b-hCG ile tanımlanmışsa bu duruma biyokimyasal gebelik kaybı denmelidir. Kanda b-hCG yüksekliği mevcutken transvajinal ultrasonografi ile gebeliğin yerinin belirlenemediğinde yeri bilinmeyen gebelikten bahsedilir. Yeri bilinmeyen gebeliklerin nihai sonuçları ektopik gebelik, intrauterin gebelik, bozulmuş yeri bilinmeyen gebelik, tedavi edilmiş yeri bilinmeyen gebeliktir (genellikle metotreksat ile tedavi edilir) (1,2).

European Society of Human Reproduction and Embryology(ESHRE) 2017 tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) kılavuzunda, TGK tanımı için iki veya daha fazla gebelik kaybı olması durumunu tanımlamıştır. Gebelik kaybının araştırılması kararını da hekimlere ve hastalara bırakmıştır. Bu konuda ortak karar vermenin çiftlerin psikolojisini iyileştireceğine inanmaktadır. ESHRE



gebelik kaybı diyebilmek için serum veya idrarla doğrulanmış en az bir adet b-HCG pozitifliğini şart koşar ve non-vizualize gebelik kayıplarını (biyokimyasal gebelik kayıpları ve/veya yeri bilinmeyen bozulmuş ve tedavi edilmiş gebelikler) da gebelik kaybına dahil etmektedir. Ancak, tanıma dahil edilen non-vizualize gebelik kayıplarının 6 hafta ve üzerinde olması gerektiğini belirtmektedir. Dahil edilen non-vizualize gebelik kayıplarında ultrasonografi ya yapılmamıştır ya da komplet abortus gerçekleştikten sonra yapılmıştır. ESHRE bu durumu eğer ultrasonografi daha erken yapılabilseydi klinik gebeliğin saptanmış olabileceği şeklinde yorumlar. Ektopik gebelikler, molar gebelikler ve yardımcı üreme teknikleri tedavisindeki implantasyon başarısızlığı gebelik kaybı tanımına dahil edilmez. Tekrarlayan erken gebelik kaybı tanımı 10 haftadan küçük iki ve daha fazla sayıda gebelik kaybı olması durumunda tanımlanır. Gebelik kaybında kullanılacak terminoloji açık, tutarlı ve hassas olmalıdır. ESHRE genel tanım olarak gebelik kaybı teriminin kullanılmasını destekler. Mümkün olduğu durumlarda erken embriyo kaybı, birinci trimester kaybı ve ikinci trimester kaybı şeklinde detaylandırılmasını önerir. Yinelenen gebelik kayıplarını tanımlamak için “Tekrarlayan gebelik kaybı”, tüm kayıpların intrauterin ölüm sonucu kaybedildiği doğrulanmış olguları ifade etmek içinse “tekrarlayan düşük” olarak ayrılmasını önerir (3).

Spontan abortus, kimyasal gebelik ve boş gebelik terimleri belirsizdir ve kullanımından kaçınılmalıdır. Tutarlı terminolojinin kullanılması ve çiftlerin gebelik geçmişlerinin dikkatli bir şekilde tanımlanması, TGK araştırmalarında çalışmaların karşılaştırılabilmesi için önemli bir koşul olduğu için büyük önem taşımaktadır.

Bizim bu çalışmamızın birincil amacı gebelik kaybı algoritmamızla takibini yaptığımız gebelerin canlı doğum oranlarını ortaya çıkarmak ve gebelik kaybı ile trombofililer başta olmak üzere olası diğer patolojilerin ilişkisini incelemektir.

## **1.2 Gebelik Kaybının ve Tekrarlayan Gebelik Kaybının Prevelansı**

Gebelik kaybı erken gebelikte hastaların karşılaştığı en sık komplikasyonlardan biridir. Biyokimyasal gebelik kayıplarını dışladıktan sonra, adet rötarı ya da pozitif gebelik testi sonrası olan klinik gebelik kayıplarına dayalı Iskoçya datası gebelik kaybı prevelansının %5 olduğunu göstermektedir (4). Diğer çalışmalar gebelik kaybı prevalansını %10-15 gibi değişen yüksek oranlarda göstermektedir. Toplum tabanlı bir kayıt çalışması gebeliklerin %13.5'inin fetal kayıp ile sonlandığını göstermiştir (5).

Tekrarlayan gebelik kaybı daha düşük oranda görülmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı 3 ve üzeri ardışık gebelik kaybı olarak tanımlandığında kadınların yaklaşık %1-2 sini etkilemektedir (6). Larsen ve arkadaşları (7) sadece ultrasonografi veya histolojik olarak onaylanan klinik gebelik kaybının dahil edilmesi durumunda tekrarlayan gebelik kaybı insidansını %0,8 den %1,4'e değişen oranda bulmuşlardır. Biyokimyasal gebeliklerin de eklenmesi durumunda bu oranı %2'den %3'e değişen oranlarda görmüşlerdir.

Kadın tıp doktorlarının dahil edildiği 1998 tarihli bir çalışmada 3 ve üzeri sayıda gebelik kaybı oranı %0,8 olarak görülmüştür (8).

## **1.3 Gebelik Kaybının Psikolojik etkisi**

Gebelik kaybı kadınlar ve partnerleri üzerinde önemli duygusal etkileri olan bir durumdur (9). Mevcut çalışmalar daha çok kadınlara odaklanmış olsa da erkekleri de kapsayan bir çalışmada psikolojik etkinin erkeklerde kadınlara göre daha az olacağı görülmüştür (10). Çoğu kadın ve partnerleri için tekrarlayan gebelik kaybı gebelikle birlikte gebelik hakkında yapılan planların ve düşlerin de kaybı anlamına gelmektedir. Tek kayıptan sonra yaşanan keder ve kaybetme duygusu tekrarlayan gebelik kaybı durumunda şiddetlenerek kayıpların kişisel bir başarısızlık gibi algılanmasına sebep olabilir (11,12). Bazı

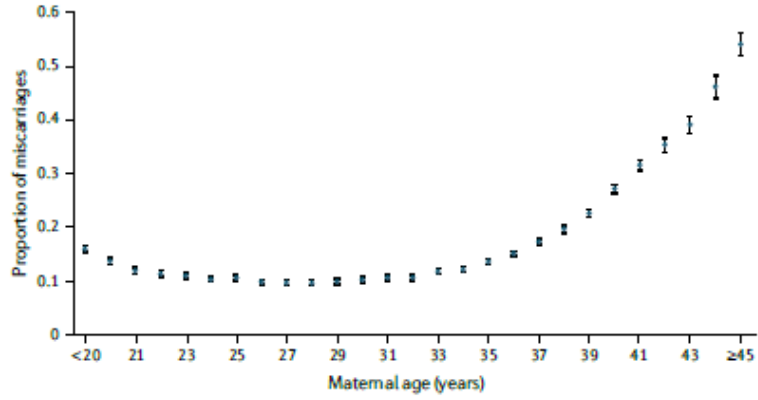
kayıplar diğerlerinden daha ağır olabilir. Ancak, tek bir gebelik kaybı dahi kadınlar ve partnerleri üzerinde önemli bir psikolojik etki yaratabilmektedir (13). Hastalarla bu tepkilerin normal ve anlaşılır olduğunu konuşmak, destek ve anlayış göstermek çoğu çifte yardımcı olabilir. Ancak bazı hastalar için profesyonel danışmanlık veya destek gerekebilir. Hastalar ve eşleri hekimlerin ve ekip arkadaşlarının kendi obstetrik geçmişlerini bilmesini ve hastaya net bilgi sağlamasını isterler (14).

#### **1.4 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Yaşadıktan Sonra Tekrar Gebe Kalmak**

Gebelik kaybı sonrasında tekrar gebe kalmak hakkında anksiyete yaşamak normal ve anlaşılabilir bir durumdur. Çoğu çift tekrar gebe kalmadan önce kayıpları için bir açıklama ve sonraki gebelik için bir plan duymak ister. Bu çiftler aynı zamanda kanıta dayalı olmayan test ve tedavi tekliflerine karşı da savunmasızdır. Gebelik kaybı, bu durumu yaşayan kişiler için önemli bir durumdur ve TKG'nın tekrarlayan doğası, yaşanan yası yoğunlaştırabilir. Çalışmalar çoğunlukla kadınlara odaklanmıştır ve TKG'nın erkekler üzerindeki duygusal etkisine ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır (15).

#### **1.5 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Risk Faktörleri**

Kadın yaşı; ileri yaş ve tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. 987 TKG çiftinde 5 yıllık takip süresi boyunca canlı doğum oranını değerlendiren tanımlayıcı bir kohort çalışması, artan kadın yaşıyla birlikte canlı doğum şansında önemli bir düşüş bulmuştur. Aynı çalışmada 35 yaş üzeri kadınların 35 yaş altına göre gebelik kaybı yaşama oranları 2 kat yüksek bulunmuştur(OR 1.99; %95CI 1.45-2.73)(16). Kadın yaşı ve gebelik kaybı ilişkisini inceleyen bir çalışmada Şekil-1'de görülen J harfi şeklinde bir eğri görülmüştür(17).

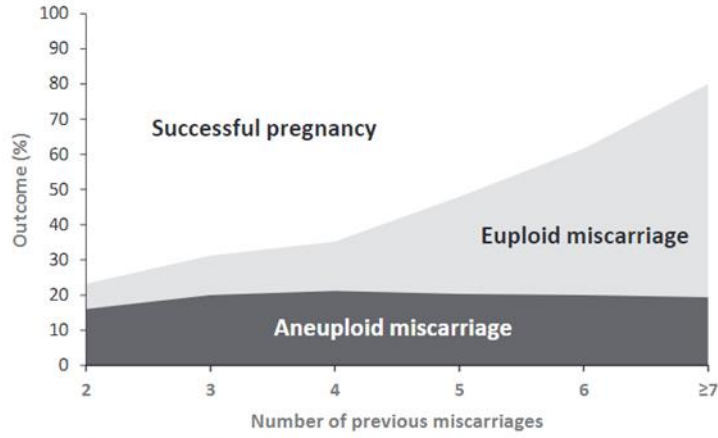


**Fig. 1 | Association between age and pregnancy loss.** A population-based study estimated that the age-associated risk of pregnancy loss follows a J-shaped curve. In women aged between 25 and 29 years the risk of pregnancy loss is lowest, in women aged between 30 and 35 years the risk is modest, and in women aged between 40 and 44 years the risk rises steeply. The data show odds ratios with 95% confidence intervals (bars). Reprinted from REF.<sup>19</sup>, CC BY 4.0.

**Şekil-1:** Kadın yaşı ve gebelik kaybı ilişkisi(17,18)

Erkek yaşı; çoğu çalışma artan erkek yaşı ve gebelik kaybı arasında anlamlı bir ilişki bildirmektedir. Du Fosse ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde erkek yaşı 40'ın üzerine çıkınca gebelik kaybı oranlarının arttığı görülmektedir(19,20). ESHRE 2022 TGK rehberinde erkek yaşı ve TGK arasında ilişki olduğunu gösteren bir yayın olmadığını bildirmektedir (15).

Önceki obstetrik öykü; ESHRE 2022 TGK kılavuzunda, gebelik prognozunun kadının yaşına, önceki gebelik kayıplarının sayısına, canlı doğumlar ve bunların sırası dahil olmak üzere tüm gebelik geçmişine dayandırılmasını önerir(15). Kolte ve arkadaşları(21) kohort çalışmasında bir önceki canlı doğumun bir sonraki gebelik üzerinde küçük ama olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (OR)=1,03, %95 GA 1,02–1,05). Gebelik kaybı öyküsünün daha büyük, olumsuz bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (OR=0,85) , %95 GA0,84–0,86). Şekil-2'de Coomasamy ve arkadaşlarının çalışmasından alınan gebelik kaybı sayısının canlı doğumla ilişkisini gösteren bir grafik verilmiştir.(22)



Redrawn, with permission, from Ogasawara et al.<sup>13</sup>

Coomarasamy et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

**Şekil 2-** Gebelik kaybı sayısı ve canlı doğuma ulaşma oranları(22)

Stres; Kolte ve arkadaşlarının (15) 2015'te yaptığı bir çalışmada, gebe kalmaya çalışan 301 TKG hastasında ve TKG'si olmayan 1813 kadında stres ve depresyon değerlendirildi. Yüksek stres düzeyi TKG'li kadınlarda (%41,2) kontrol grubuna (%23,2) kıyasla daha yaygındı. Ek olarak, TKG'li kadınlarda orta ila şiddetli depresyon olasılığı beş kattan fazlaydı (9). ESHRE 2022 TKG rehberinde stresin TKG ile ilişkili olabileceğini ama TKG ile direkt ilişkisinin kanıtının olmadığını bildirmektedir.

Mesleki veya çevresel maruziyet; bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Pathak ve arkadaşları organoklorlu pestisit seviyesi ile TKG arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir (23).

Kronik endometrit; kronik endometrit patojenik organizmalar ile ilişkili olarak endometriyumda plazma hücresi infiltrasyonu ile karakterize bir durumdur. TKG'li kadınlarda %7-58 oranında kronik endometrit prevalansı olduğunu öne süren bir dizi makale vardır. Prevelans histeroskopi ve CD138 antikörlerinin tanıda kullanımına göre değişmektedir(24,25). Rimmer ve

arkadaşları (26) 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada artmış endometrial CD138+ hücrelerinin gelecekte yaşanacak gebelik kaybı riskini artırdığını göstermişlerdir. Vajinal veya endometrial disbiyozun TGK üzerindeki prediktif değeri üzerine çalışma mevcut değildir. Cicinelli ve arkadaşları 2014'te yaptıkları çalışmada (25) antibiyoterapinin endometriti azalttığı ve canlı doğum oranlarını artırdığını öne sürmüşlerdir ancak bu konuda yapılmış kontrollü randomize çalışma yoktur. ESHRE 2022 TGK rehberinde bu konuda daha fazla kontrollü randomize çalışma yapılmadan hastalara endometrial tarama yapılmasını önermemektedir.

Endometrial desidualizasyon ve endometrial yaşlanma; desidualizasyonun TGK'daki rolüne odaklanan çalışmalar mevcuttur. Lucas E ve arkadaşları 2020'de TGK ile peri-implantasyon penceresi sırasında yaşlanmış desidual yanıt ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (27). Bozulmuş desidualizasyon endometriyal lümenal epiteli de etkileyebilir. Endometriyal epitelyum üzerinde progesteronun etkilerinin, implantasyon penceresindeki endometrial stromada ya parakrin sinyaller aracılığıyla ya da doğrudan endometrial stromal hücreleriyle hücre sel temas yoluyla iletilir şeklinde yeterli deneysel kanıt bulunmaktadır(28).

## **1.6 Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

Sigara; sigaranın ektopik gebelik, ölü doğum, plasenta previa, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomaliler dahil olmak üzere olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmalar ayrıca gebelik sırasında annenin sigara içmesi ile ani bebek ölümü sendromu, obezite, psikososyal sorunlar ve maligniteler dahil olmak üzere çocukluk dönemindeki sorunlar arasında ilişkiler olduğunu bildirmiştir (29). Sigaranın TGK üzerinde rolü ise daha belirsizdir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort analizinde (30) kadının sigara içmesi, alkol ve kahve tüketiminin TGK ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada sigara dumanına maruziyetin (pasif içicilik) TGK'yı anlamlı olarak

artırdığı gösterilmiştir. ESHRE 2022 TGK rehberinde sigaranın gebelikle ilişkili olumsuz etkileri nedeniyle bırakılmasını önermektedir, ancak sigaranın TGK üzerindeki etkisinin net olarak gösterilemediğini belirtmektedir (15).

Yüksek Kilo; obezite kadın üreme sağlığı üzerine önemli etkileri olan bir durumdur. Obezitenin subfertilite, kötü obstetrik öykü ve gebelik kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Metwally ve arkadaşlarının 2010 da yaptığı çalışmada TGK hastalarında obezitesi olanların normal popülasyona göre daha yüksek gebelik kaybı oranlarının olduğu bildirilmiştir (OR 1.71; 95%CI 1.05-2.8). Aynı çalışmada artmış vücut kitle indeksinin(VKİ) kadın yaşından sonraki en önemli ikinci erken gebelik kaybı etiyolojisi olduğu gösterilmiştir (31). Zhang ve arkadaşları (30) VKİ'nin 24 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olmasının TGK riskini artırdığını göstermişlerdir.

Düşük Kilo; VKİ'nin 18,5 kg/m<sup>2</sup>'den küçük olması bir vaka kontrol çalışmasında birinci trimester kayıpları ile ilişkili bulunmuştur(32).

Kafein ile bazı çalışmalarda TGK arasında ilişki izlenmiştir ama bu ilişki tüm çalışmalarda gösterilemediği için net bir ilişkiden bahsetmek mümkün değildir. RCOG, 2023 TGK rehberinde günlük kafein alımının 200 mg ile sınırlandırılmasını önermektedir(33).

Alkol kullanımının gebelik sonuçlarına olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bu sebeple gebelere gebelik boyunca alkolden kaçınmaları gerektiği önerilmelidir. Haftada 4'ten fazla alkol tüketiminin özellikle erken gebelik kaybı olmak üzere gebelik kaybı ile ilişkisi gösterilmiştir. Sadece bira şeklinde alkol tüketiminin gebelik kaybı üzerine etkisi gözlenmemiştir (34).

## **1.7 Sağlıklı bir gebeliğin oluşumu**

İmplantasyon ve desidualizasyon: Başarılı bir gebelik, gebeliğe yatkın bir endometriyuma ideal bir embriyonun implantasyonu ile başlar.

İmplantasyon sürecinin erken aşamalarındaki bozukluklar düşüklere neden olabilir(35). İmplantasyona hazırlanmak için endometriyum, menstürasyon siklusu sırasında östradiol ve progesteron tarafından kontrol edilen ve bir embriyonun implante olabileceği geçici bir pencere ile sonuçlanan yeniden şekillenmeye uğrar. Bu implantasyon penceresi, endometriyal yüzey epitelinin embriyonik trofektodermin adhezyonuna izin verdiği menstürasyon siklusunun mid-sekretuar fazı ile sınırlıdır. (28). İmplantasyon penceresi ayrıca, stromal fibroblastların desidual hücrelere spontan farklılaşmasını ve endometriyumda doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin (öncelikle uterin (NK) hücreler sonrasında makrofajlar) birikimini kapsayan endometrial stromal kompartımanın yoğun bir şekilde yeniden şekillenmesinin başladığının habercisidir. Fenotipik desidual hücreler, implantasyon penceresinin sonunda (siklusun yaklaşık 23-24. günleri) endometriyumda görülür. Diğer memeli türleride implante olan embriyo tarafından başlatılan bir stres tepkisine benzer şekilde, ilk proinflamatuvar hücresel stres yanıtını içeren çok adımlı bir farklılaşma sürecinin ardından ortaya çıkarlar. Fibroblast progenitörleri ile karşılaştırıldığında, yaprak döken hücreler anti-enflamatuvar, strese dayanıklı hücrelerdir ve bol miktarda sitoplazma ve iyi gelişmiş bir endoplazmik retikulum ile karakterize edilir. Endometrial stromal hücrelerin desidualizasyonu, prostaglandin E2 ve relaksinin salgılanmasının neden olduğu hücresel siklik adenozin monofosfat artışıyla, muhtemelen endometriyal glandüler epitelden progesteron düzeylerindeki post-ovulatuvar artışa yanıt olarak, otokrin ve parakrin sinyallerle güçlendirilerek uyarılır. Bir kez başlatıldıktan sonra, sürekli progesteron sinyali, stromal hücrelerin desidual fenotipini korumak için çok önemlidir(28,36–39). Bir blastosist endometriuma adheze olduğunda ve trofoektoderm hücreleri endometrial epitele invaze olduğunda, desidualize olan endometrial stromal hücreler implante olan embriyoyu kapsül şeklinde sarar. İnvaziv trofoblast hücreleri, progesteron ve profilin 1 gibi desidualizasyonu uyaran faktörler salgılar ve böylece siklik endometriumu gebelik boyunca korunan yarı kalıcı bir dokuya dönüştürür(40–43).



Plasenta formasyonu: İmplantasyon derin bir hemokoriyal plasenta oluşumundaki ilk adımdır. Myometrial spiral arterlerin trofoblast invazyonu gebeliğin 18. Haftasına kadar devam etse de, implantasyon büyük ölçüde birinci trimesterin sonunda tamamlanır. Blastosistin trofoektoderm hücreli iki ayı hücre tipine farklılaşır: villöz trofoblast(sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast içerir) ve ekstravillöz trofoblast. Sinsityotrofoblast, plasental villusun dış yüzeyini çevreleyen ve maternal kan ile doğrudan temas halinde olan, böylece plasental gaz, besin ve atık değişimini kolaylaştıran tek bir çok çekirdekli hücre içerir. Koryon villözünün sitotrofoblastları birleşerek sinsityumu oluşturur ya da invaziv ekstravillöz trofoblast hücrelerine farklılaşır. Ekstravillöz trofoblast hücreleri, maternal desiduaya adheze plasental hücre kolonlarının tabanında bulunur ve çoğalır ve implantasyondan 14 gün sonra desiduaya göç eder(44–46) Ekstravillöz trofoblast hücreleri, maternal spiral arterleri yeniden şekillendirmek için desiduaya ve uterus miyometriyumunun iç üçte birlik kısmına göç eder, böylece gebeliğin sonraki aşamalarında plasental perfüzyon için artan talepleri karşılamak üzere plasental kan temini için gerekli olan düşük dirençli, yüksek akışlı damarları oluşturur. Ekstravillöz trofoblast hücrelerinin invaziv kapasitesi gebelik ilerledikçe azalır. İntravasküler ekstravillöz trofoblast hücreleri de gelişmekte olan plasentaya kan akışını bloke eden maternal arterleri invaze eder ve geçici olarak tıkar. Sonuç olarak, embriyo, gebeliğin ilk 10 ila 12 haftasında düşük oksijen koşullarında gelişir ve histiyotrofik beslenme veya bazen uterin süt olarak bilinen karmaşık, glikojen açısından zengin ve lipid açısından zengin uterin salgılar ile korunur(47–53). Uterin glandların implantasyon ve erken gebelikteki kritik rolünü destekleyen bir çalışma, uterin glandları olmayan farelerin implantasyon başarısızlığına ve infertiliteye yatkınlığını gösterdi(54). İnsanlarda, trofoblast intravasküler tıkaçları gebeliğin 10-12. haftalarında yerinden çıkar ve artan miktarda anne kanının intervillöz boşluğu perfüze etmesine izin verir, böylece fetoplasental oksijenasyonu artırır ve daha fazla gelişmeyi destekler (51,55)

Hormonal kontrol: Ovaryan östrojen ve progesteron, plasenta ilk trimester sonunda dominant hormon üreten organ olana kadar uterin morfoloji

ve fizyolojiyi kontrol eder. Gebelik sırasında desidua-plasental arayüz ve uterin sessizliğin stabilitesi (myometrial düz kasın kontraktil uyarılara yanıtız kalması) devamlı progesteron sinyaline bağıdır(56). İmplantasyondan kısa bir süre sonra, hCG konsantrasyonları katlanarak artar ve her 1,5-2 günde bir ikiye katlanır. hCG, luteoplasental kayma adı verilen bir süreçte, gebeliğin yaklaşık 8. haftasında plasentalın progesteron üretimini devralmasıyla ovarian progesteron ve östrojen üretimini sürdürür. Dolaşımdaki hCG seviyeleri 7–10 haftalarda zirve yapar, ardından seviyeler düşer ve ardından gebeliğin 13–15. haftalarında plato çizer(57,58).

### **1.8 Gebelik Kaybının Olası Etiyolojileri**

Genetik Faktörler: Embriyonik anöploidide tekrarlayan gebelik durumunda sık görülen bir gebelik kaybı nedenidir(59). Karyotip analizi gibi geleneksel genetik analizlere dayanarak, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda kromozomal anormalliklerin sıklığı, spontan gebelik kaybı olanlara göre daha düşük görünmektedir(60). Bununla birlikte yeni nesil sekanslama ve kromozomal array dahil olmak üzere daha hassas analizler embriyonik anöploidide oranlarının tekrarlayan ve spontan gebelik kayıplarında benzer olabileceğini öne sürmüştür(61,62). Dikkat edilmesi gereken husus, herhangi bir testten elde edilen sonuçları yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Genetik mozaizim, kompetan embriyolardaki blastomerlerde ve trofektoderm hücrelerinde bulunabilir aynı zamanda anöploid hücreleri ortadan kaldıran veya bu hücreleri plasental hücrelerle sınırlayan tamir edici mekanizmalar, başarılı gebeliklere yol açabilir(63). Gerçekten de, koryon villöz örneklerinin analizi, devam eden gebeliklerin %1'inde 11-14. gebelik haftalarında plasenta sınırlı trizomi olduğunu ortaya çıkarmıştır(64). En yaygın fetal kromozomal anormallikler, mayotik ayrılmama (yani kromozomların ayrılmaması, örneğin trizomi ve monozomiye neden olması) ve yapısal kromozomal anormalliklerden (dengeli translokasyonlar veya inversiyonlar) kaynaklanır(65). Şekil-3'te genetik risk faktörleri gösterilmiştir(18).

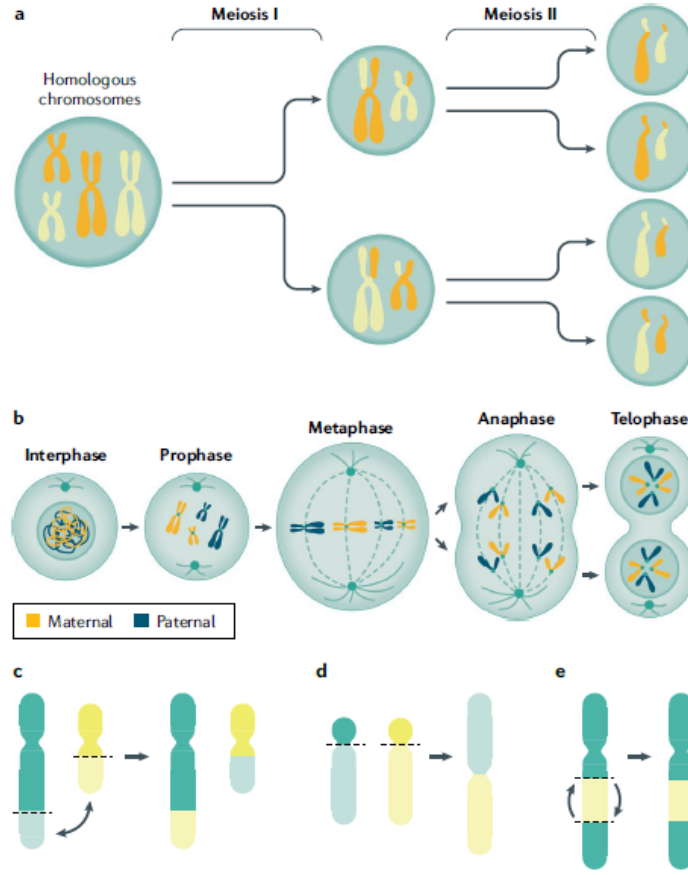


Fig. 2 | Genetic risk factors for recurrent pregnancy loss. Genetic risk factors for embryonic aneuploidy include meiosis errors, mitosis errors and parental chromosomal structural abnormalities. a | Meiotic errors occur during oocyte formation, resulting in extra or missing chromosomes. b | Mitotic errors occur during cell division of conceptus. c | Balanced translocation — structural chromosomal rearrangement where a chromosome breaks and a portion is re-attached to a different chromosome. This occurs during meiosis and the phenotype of carriers is 'normal'. d | Robertsonian translocation — most common balanced translocation. e | Inversion — a balanced translocation that arises when a segment of a chromosome between two breakpoints is inverted.

**Şekil-3:** Tekrarlayan gebelik kaybı için genetik risk faktörleri(18)

Her iki ebeveyndeki dengeli resiprokal translokasyonların, fetüste dengesiz translokasyon riskinin artması nedeniyle tekrarlayan gebelik kayıplarına katkıda bulunduğu inanılmaktadır(5,66). Anne yaşı, embriyonik anöploidi için ana risk faktörüdür(67); anöploid embriyol oranı <35 yaşındaki kadınlarda %25-35'ken 40-45 yaşındaki kadınlarda %55-85'e yükselir (68). Farklı sitogenetik anomallik kategorilerinin dağılımı, tekrarlayan ve sporadik gebelik kayıpları arasında benzerdir(69). Abortusla sonuçlanmış anöploid embriyoların oranı, daha önce iki veya üç düşük yapmış kadınlarda %24.4'ten, daha önce altı veya daha fazla düşük yapmış kadınlarda %60,9' a çıkmaktadır. Büyük bir retrospektif kohort çalışmasında, kromozom anomalliği olan

abortusların oranı, gebeliğin 9 ila 14. haftaları arasında en yüksek bulunmuştur(70). Bu bulgularla uyumlu olarak, yalnızca tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar üzerinde yürütülen daha küçük bir çalışma, 13. gebelik haftasından sonraki kayıpların anöploidi oranınının daha az olduğunu ileri sürmüştür(71).

Parental kromozom anomalileri: Parental translokasyonlar, inversiyonlar ve kopya sayısı varyasyonları, tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde (%2-5) genel popülasyona (%0,7) göre daha sık görülmektedir(72,73).

Defektif sperm: Sperm anormalliklerinin tekrarlayan gebelik kayıplarına katkıda bulunup bulunmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, sperm DNA'sında epigenetik modifikasyonlar ve gebelik kayıpları ile ilişkilendirilebilecek artmış oranda DNA fragmentasyonu bulmuştur(74,75). Bununla birlikte, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gerektiren in vitro fertilizasyon (IVF) prosedürü uygulanan kadınlarda yapılan büyük bir araştırma, sperm DNA fragmentasyon seviyesi ile gebelik kaybı arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır(76).

Anatomik faktörler: Uterustaki yapısal anormallikler genellikle fertilité araştırmaları sırasında teşhis edilir. Arcuat, septat, unikornat, bikornat ve didelphis uterus (şekil-3) dahil olmak üzere konjenital uterin anormallikler, gebelik kaybı yaşamış kadınlarda (%13,3, %95 CI %8,9-20,0) genel popülasyona göre daha yaygındır (%5,5, %95 GA %3,5–8,5) (77). Konjenital uterin anomaliler, ilk trimester ve ikinci trimester dūřüklerle daha sık ilişkilidir, ancak konjenital bir anormalliğin gebelik başarısızlığına neden olduğu kesin mekanizmalar tartışmalı olmaya devam etmektedir(78). Edinilmiř uterin anormallikler arasında uterin miyomlar, endometrial polipler ve intrauterin adezyonlar veya Asherman sendromu bulunmaktadır (şekil-3). Submukozal miyomlar gebelik kaybı riskinde artış ile ilişkilili olabilir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda bulunan endometrial polipler ve uterin adezyonların, özellikle gebelik kaybı veya tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkilili olduğuna dair net bir kanıt olmamasına rağmen, plasentanın büyümesini ve tutunmasını

bozabileceği ileri sürülmüştür(79). Şekil-4'te TKG ile ilişkili olabilecek uterin anormallikler gösterilmiştir(18).

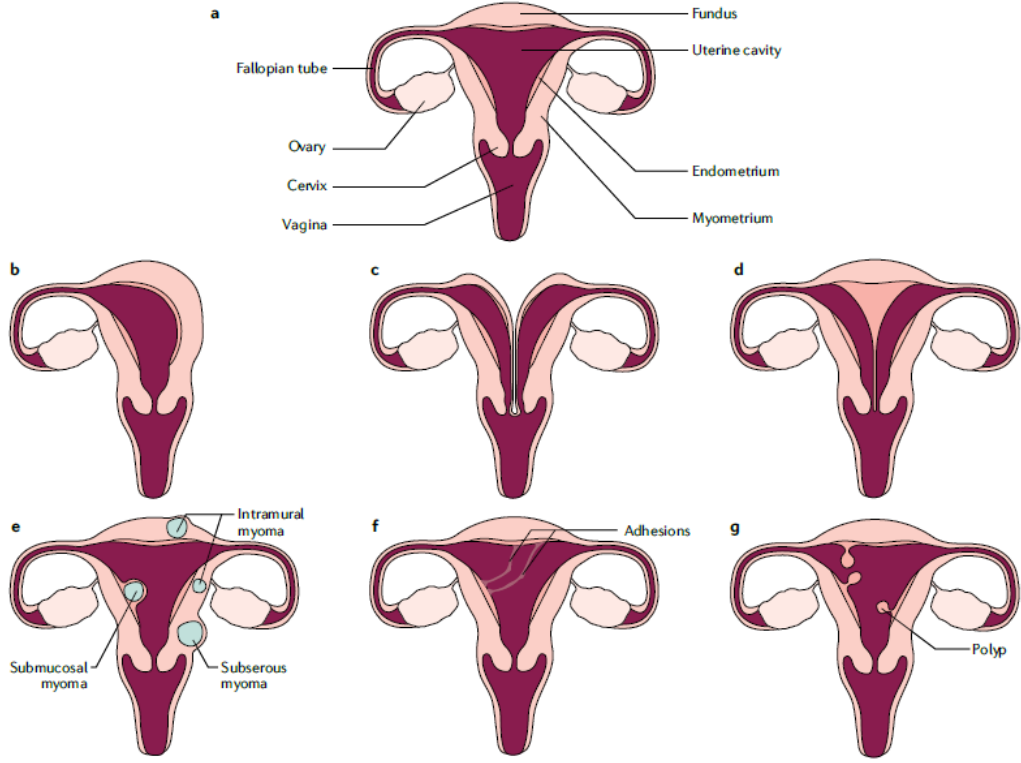


Fig. 3 | Uterine abnormalities and recurrent pregnancy loss. a | Healthy uterus. b | Unicornate uterus. c | Didelphys. d | Septate uterus. e | Uterine myomas. f | Uterine adhesions. g | Uterine polyps. Some congenital uterine abnormalities (parts b–d) and acquired uterine abnormalities (parts e–g) have been associated with recurrent pregnancy loss.

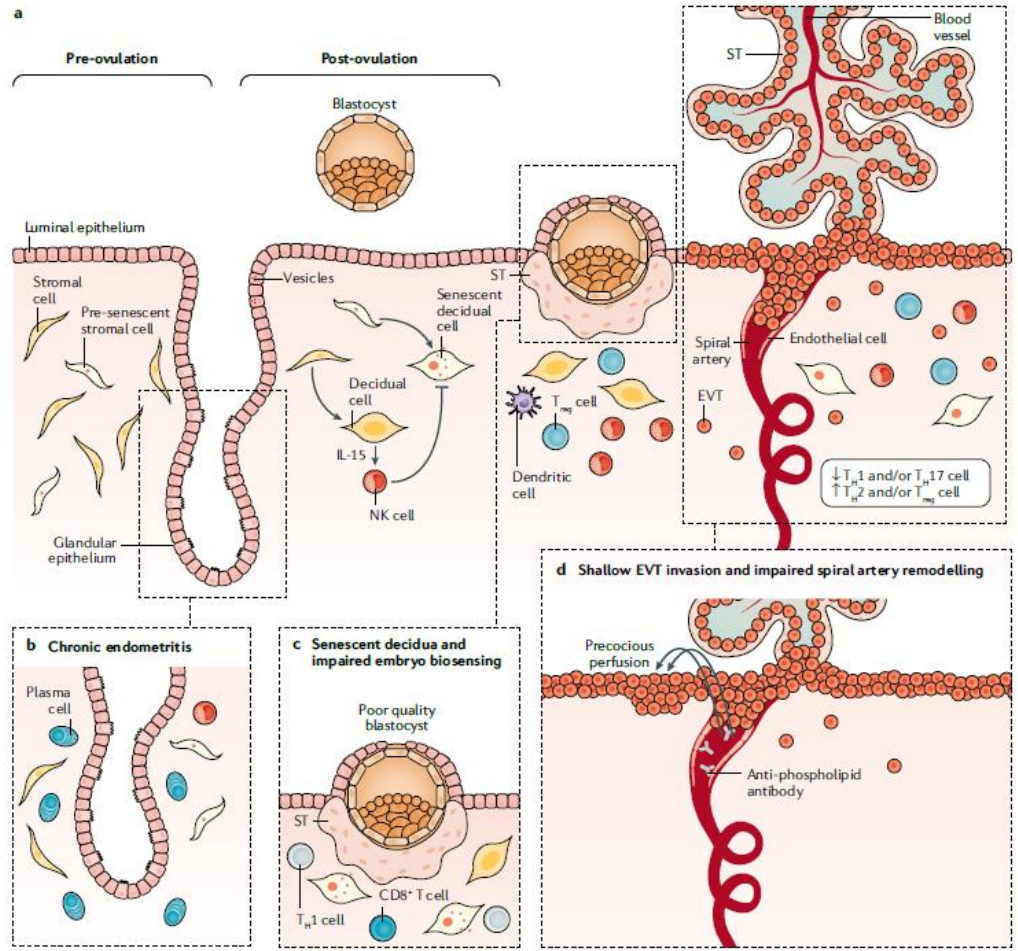
#### Şekil-4: Uterin anormallikler ve tekrarlayan gebelik kaybı (18)

Luteal faz defekti: Progesteron, erken gebeliğin korunmasının yanı sıra implantasyonu sağlayan endometriyumun sekretuar dönüşümü için de gereklidir. Luteal faz defekti stres, polikistik over sendromu(PKOS) ve prolaktin bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli endokrinopatilerden kaynaklanabilir(80). Midluteal faz serum P düzeyi < 10 ng/mL olarak tanımlanan luteal faz yetmezliğinin sonraki gebeliğin sonucu ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. İki ardışık birinci trimester gebelik kaybı öyküsü olan 197 kadından 38'i (%19.3) başka bir gebelik kaybı yaşamıştır. Luteal faz yetmezliği olan ve olmayan

kadınlar arasında gebelik kaybı insidansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Devamlı progesteron sinyali, implantasyon ve gebelik için kritik role sahiptir, menstrüasyon siklusunun luteal fazı sırasında düşük progesteron üretimi yaygın olarak gebelik kayıplarının önemli bir nedeni olarak düşünülmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda luteal faz defektlerini belirleme girişimleri başarılı olmamıştır. Bununla birlikte, iki büyük klinik çalışmanın bir meta-analizi, vajinal olarak uygulanan mikronize progesteronun, gebelikte vajinal kanama ve bir veya daha fazla düşük öyküsü olan kadınlarda sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Progesteron tedavisinin etkinliği, önceki kayıpların sayısı ile pozitif olarak ilişkilidir(22).

Uterin immün sistem: Fetüs, anne için yarı allogreft olduğundan, başarılı bir gebelik için fetüse immün tolerans mutlaka olmalıdır. Endometriyum, maternal immün ve fetal plasenta hücreleri arasındaki ilk doğrudan temas bölgesidir. Endometriyumda yerleşik immün hücreler, birinci trimester desidualdaki tüm hücrelerin yaklaşık %40'ını oluşturur ve fetal plasentanın anne tarafından toleransını sağlamak için embriyo implantasyonundan önce ve sonra şekillenir. Desidual lenfositler desidualizasyonun kontrol edilmesi ve devamı, trofoblast invazyonunun desteklenmesi, lokal anjiyogenez ve desidual spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, apoptotik ve hücrel debrislerin temizlenmesi ve patojenlerin tanınması gibi önemli işlevlere sahiptir(81). Yetersiz desidualizasyon ve sistemik inflamasyon, erken gebelikte uterusu yerleşik lenfositlerin sayısını ve işlevini etkileyen proinflamatuvar bir endometrium oluşmasına sebep olabilir(82). Uterin CD49a+Emos+ NK hücreleri, ekstrasvillöz trofoblastta bulunan HLA-G'yi tanır ve sonrasında aktive NK hücreleri, fetüs için büyümeyi uyaran faktörler salgılar(83). T regülatör hücreler, fetal-maternal toleransın başlatılmasında kritik bir role sahiptir. Gebelikte Treg hücrelerinin kilit rolünü destekleyen farelerde yapılan çalışmalar, CD4+CD25+ Treg hücrelerinin tükenmesinin, fetal antijenlerin maternal immünokompetan hücreler tarafından tanındığı farklı genetik geçmişlere sahip kendi içinde melezlenmiş farelerden kaynaklanan allojenik gebelikte düşüğe neden olduğunu göstermiştir. İnsan gebeliğinin abortus

desiduasında daha az Treg hücresi ve artmış T helper 1 (TH1) hücreleri ve TH17 hücreleri gözlenir. Buna bağlı olarak Treg hücrelerinin düşük yapmayı önleyebileceği ve fetal-maternal toleransın doğum için gerekli olduğunu düşündürmektedir(81,84). İmmünsüpresif özelliklere sahip tolerojenik dendritik hücreler, endometrium ve diğer dokulardaki Treg hücrelerinin farklılaşmasını indükleyebilir ve tolerojenik DC'ler, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda mid-luteal fazda önemli ölçüde azalır(85). Singeneik gebelikte dentritik hücrelerin tükenmesi bozulmuş desidualizasyon ve azalmış vasküler ekspansiyon ile ilişkili erken embriyo rezorpsiyonu (farelerde abortusla eşdeğer) ile sonuçlanır. Dahası, embriyoların yokluğunda bile, deneysel olarak indüklenen desidua yeterince oluşmaz, bu da dentritik hücrelerin sadece toleransın sağlanmasında değil, aynı zamanda desidualizasyon ve anjiyogenezin indüklenmesinde de önemli roller oynadığını düşündürür. Sağlıklı gebelikte, tipik olarak T hücrelerinin desiduaya alınmasında yer alan kemokinleri kodlayan genlerin susturulması, T hücrelerinin maternal-fetal arayüze erişimini sınırlar. Bununla birlikte, öploid düşükte fetüse saldırabilecek efektör bellek PD1+CD8+ sitotoksik T hücrelerinin miktarı artar, bu da maternal-fetal toleransta bir bozulma olabileceğini düşündürür. Şekil-5'te bozulmuş endometriyal fonksiyon ve gebelik kaybı ilişkisi gösterilmiştir(18,86).



**Şekil-5:** Bozulmuş endometriyal fonksiyon ve gebelik kaybı(18,86)

**a**→ Sağlıklı endometriyal remodelling, implantasyon ve gebelik oluşumu. Menstrüasyonun sonrasında, yükselen over östrojen seviyeleri, ovulasyondan önce endometrial hücrelerin hızlı bir şekilde proliferasyon eder. Yoğun proliferasyon, replikasyon stresine neden olabilir. Ovülasyon sonrası progesteronun yükselmesi ile endometriyum siklusun orta luteal fazında implante olan bir blastosiste geçici olarak reseptif hale gelir. Blastokist, endometriyal lümen epiteline sıkıca adheze olarak implantasyonu ve endometriuma invazyonu başlatır. Bu implantasyon penceresi stromal hücrelerin specialist desidual hücrelere farklılaşması ve uterus natural killer(NK) hücrelerinin akümüasyonu ile birlikte stromadaki yoğun doku remodelling ile aynı anda gerçekleşir. Pre-senescent stromal hücreler bu süreçten oldukça



enflamatuar olan, bol miktarda hücre dışı matris proteini üreten ve komşu desidual hücrelerde ikincil senesansı(yaşlanma) indükleyen senasan desidual hücreler olarak ortaya çıkar. Bu sonuçtan kaçınmak için, desidual hücreler IL-15'i ve uterus NK hücrelerinin toplanması ve aktivasyonunda yer alan diğer faktörleri salgılar ve bu da senesans desidual hücreleri hedefler ve onları ortadan kaldırır. Yaşlanan desidual hücrelerin lokal doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından temizlenmesi, implantasyon sırasında endometriyumu gençleştirir ve bu durum stromanın gebelik desiduasına başarılı bir şekilde dönüştürülmesi için kritiktir. İmplantasyondan kısa bir süre sonra, plasental hücreler hızla çoğalır ve çok sayıda villus koryonik sakı sarar. Her villus progenitör sitotrofoblast hücrelerinin iç tabakası ve sinsityotrofoblast (ST) dış tabakası ile çevrili bir mezodermal çekirdekten oluşur. Villusun tepe noktasında, sitotrofoblast hücreleri sinsityotrofoblastı sonlandırır ve önce sitotrofoblast hücrelerini içeren kolumnar bir yapı oluşturur ve ardından tüm konsepti çevreleyecek şekilde lateral olarak yayılır. Bu sitotrofoblastik kabuk, plasentayı desiduaya tutturur ve ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT'ler) göç eder ve uterin spiral arterlerin terminal dallarını tıkar. Sonuç olarak, konseptusun artık dışarıyla kapalıdır ve kritik organogenez döneminde, bol glandüler salgılarla beslenen düşük oksijen gerilimi altında gelişir.

**b→** Endometriyumun düşük dereceli enfeksiyonu, plazma hücrelerinin akışı ile karakterize edilen kronik endometrite neden olabilir. Plazma hücre infiltrasyonunu sonraki gebelik kaybıyla birleştiren mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen kronik enflamasyon ve anormal doğuştan gelen bağışıklık davranışlarını içerir.

**c→** İmplantasyon penceresi sırasında daha az klonal stromal hücre öncülü olan kadınlar, desidual hücre yaşlanmasına karşı daha hassastır. Bu hastalar, embriyo kalitesinin biyo-algılama özelliklerinden yoksundur ve konseptusun bozulmasına eğilimlidir.

d→ Antifosfolipid sendromu. Erken gebelik kaybında, konseptusu çevreleyen sitotrofoblastik kabuk incedir ve plasenta boyunca fragmente olmuştur. Yetersiz endovasküler ekstravillöz trofoblast istilası durumunda spiral arterlerin tam olarak tıkanamaz. Bu durum erken plasental perfüzyona ve olgunlaşmamış villuslarda oksidatif hasara neden olur. Antifosfolipid sendromunun yaygın histolojik bulguları arasında bozulmuş spiral arter remodellingi, desidual inflamasyon ve plasental enfarktüs yer alır. Antifosfolipid antikörlerinin endotelial ve plasental hücrelere bağlanması ile inflamatuvar sinyal kaskadlarının zarar verici aktivasyonunun başladığı düşünülmektedir.

### **1.9 Otoimmün Bozukluklar/ AFS:**

Antifosfolipid Antikor Sendromu(AFS): AFS antifosfolipid antikörlerle ilişkili edinilmiş bir trombofilidir. AFS tekrarlayan gebelik kaybının en yaygın tedavi edilebilir sebebidir. TGK'sı olan kadınlarda yaklaşık %15 oranında AFS tanısı konulur. Gebelik kaybı, obstetrik AFS'nin en sık görülen komplikasyonudur(87–89).

AFS, vasküler tromboz ve/veya erken ve geç düşükler (<20-24 gebelik haftası) dahil olmak üzere obstetrik komplikasyonlar olan preeklampsi, erken doğum ve fetal gelişme geriliği gibi üçüncü trimester komplikasyonları ile karakterizedir. AFS tanı kriterleri revize edilmiştir ve günümüzde antifosfolipid antikor sendromu (AFS), aşağıdaki klinik kriterlerden ve laboratuvar kriterlerinden en az biri karşılandığında mevcuttur(90).

#### **Klinik kriterler**

**1. Vasküler tromboz.** Herhangi bir doku veya organda olan klinik arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu epizodu olmalıdır. Tromboz, nesnel olarak doğrulanmış kriterler (yani, uygun görüntüleme çalışmalarının veya histopatolojinin kesin bulguları) ile doğrulanmalıdır. Histopatolojik

doğrulama için, damar duvarında önemli enflamasyon kanıtı olmaksızın tromboz mevcut olmalıdır (90).

## **2. Gebelik morbiditesi**

**(a)** Ultrason veya fetüsün direkt incelenmesi ile belgelenen normal fetal morfolojiye sahip, 10. gebelik haftası ve sonrasındaki haftalarda morfolojik olarak normal bir fetüsün bir veya daha fazla açıklanamayan ölümü

**(b)** 34. gebelik haftasından önce morfolojik olarak normal bir yenidoğanın: (i) standart tanımlara göre tanımlanan eklampsi veya şiddetli preeklampsi veya (ii) plasenta yetmezliğinin bilinen özellikleri nedeniyle bir veya daha fazla erken doğum.

**(c)** Açıklanamayan üç veya daha fazla sayıda ardışık 10. gebelik haftasından küçük spontan düşüklere (maternal anatomik veya hormonal anormallikler ve paternal ve maternal kromozomal nedenler hariç). Birden fazla gebelik morbiditesi olan hasta popülasyonları ile ilgili çalışmalarda, araştırmacıların denek gruplarını yukarıdaki a, b veya c'ye göre sınıflandırmaları şiddetle tavsiye edilir (90).

## **Laboratuvar kriterleri**

**1. Lupus antikoagülan pozitifliği (LA)**, En az 12 hafta arayla iki veya daha fazla durumda plazmada bulunan

**2. Antikardiyolipin antikoru IgG veya IgM pozitifliği** (orta veya yüksek titrede (yani >40 GPL veya MPL veya >99. persentil), iki veya daha fazla durumda, en az 12 hafta arayla, standardize edilmiş bir ELISA ile ölçülmelidir).

**3. Anti-b2 glikoprotein-I IgG veya IgM pozitifliği** serum veya plazmada (titre >99. yüzdelik dilimde), en az 12 hafta arayla iki veya daha fazla durumda mevcut, standardize edilmiş bir ELISA ile ölçülmelidir.

AFS'nin kötü obstetrik sonuçlara nasıl neden olduğu hala belirsizdir; bununla birlikte, bazı araştırmalar, gebelik kaybının birincil mekanizmasının,

başlangıçta varsayıldığı gibi plasental kan damarlarındaki trombozdan ziyade, antifosfolipid antikörlerin plasental ve endotelial hücreler üzerindeki zararlı inflamatuvar etkileri olduğunu ileri sürmüştür(91–93). Ek olarak, insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen bazı kanıtlar, aşırı kompleman aktivasyonunun erken gebelik kaybıyla ilişkili olduğunu ve antifosfolipid antikörleri tarafından kompleman aktivasyonunun prelinik çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybına neden olduğu gösterilmiştir(94,95).

**Anti-tiroid antikörler:** Bazı çalışmalar, antitiroid antikörlerinin, tiroid fonksiyon bozukluğu olmasa bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda genel popülasyona göre daha sık ortaya çıktığını bulmuştur; ancak, anti-tiroid antikörlerinin tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olup olmadığı belirsizdir(96,97). Bu belirsizlik göz önüne alındığında, bir sistematik review ve meta-analiz, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda tiroid otoimmünite için rutin test yapılmasını destekleyen hiçbir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır(98). Antitiroid antikörlerin tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabileceği mekanizmalar bilinmemektedir, ancak antitiroid antikörlerin tiroid hormonunda eksikliğe sebep olabileceği ve desidualizasyonu bozabileceği öne sürülmüştür (99). Bununla birlikte, sublinik hipotiroidizm ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında belirgin bir ilişkinin olmaması, bu varsayıma karşı çıkıyor gibi görünmektedir(98). RCOG Scientific Impact Paper, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar için rutin gebelik öncesi TPO antikör testi (tiroid fonksiyon testlerinin yanı sıra) yapılmasındansa, gebeliğin erken döneminde düzenli tiroid fonksiyon testleri yapılmasının, klinik ve maliyet etkililik analizleri yapılan kadar kabul edilebilir bir strateji olduğunu belirtmiştir(100).

### **1.10 Endokrin Faktörler**

**Tiroid fonksiyonu:** Belirgin hipotiroidizm, gebelik kaybı ve bozulmuş fetal nörobilişsel gelişim için bilinen bir risk faktörüdür. Aksine, sublinik hipotiroidizm tekrarlayan gebelik kaybı riskini artırmaz(98).

**Polikistik over sendromu:** Rotterdam kriterlerine göre PKOS(Polikistik Over Sendromu) tanısı, aşağıdaki üç şarttan ikisinin mevcut olmasını gerektirir: oligoovülasyon veya anovülasyon, hiperandrojenizm ve/veya ultrasonografide polikistik yumurtalıkların varlığı izlenmesi şeklinde tanı konur(101). PKOS, gebelik kaybı, gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampsi gibi bir dizi gebelik komplikasyonu ile ilişkilendirilmiştir; ancak, bu bozuklukların PKOS'un komorbiditeleriyle (obezite, metabolik sendrom, hiperinsülinemi veya hiperandrojenizm) ilişkili olabileceği düşünülmektedir(102). Ancak, PKOS'un tekrarlayan gebelik kayıpları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren net kanıtlar eksiktir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda PKOS prevalansı genel popülasyondakine benzerdir ve PKOS durumu da tekrarlayan gebelik kaybının prognozunu etkilemez(103,104).

**Obezite:** Obezite ( $VKI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) tekrarlayan gebelik kaybı için bağımsız bir risk faktörüdür(3). Tekrarlayan gebelik kaybı olan obez kadınların gebelik kayıpları, obez olmayan kadınlara göre daha yüksek oranda öploid embriyo ile gerçekleşir(105). Obezite; PKOS, hipotiroidizm ve diabetes mellitus dahil olmak üzere birçok endokrin hastalıkla birliktelik gösterir; ancak bu komorbiditelerin birçoğu tek başına tekrarlayan gebelik kaybı ile zorlayıcı bir ilişki göstermez(103,104). Bazı çalışmalarda obezitenin endometriyumu etkilediği gösterilmiştir, diyetle ilgili gelişen obez farelerde desidualizasyon ve trofoblast invazyonunun bozulduğu gözlemlenmiştir(106). Bununla birlikte obezitesi olan kadınlarda daha az orta luteal eMSC(endometrial mesenchymal stem cells) gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu kadınlarda desidualizasyonu bozan ve in vitro trofoblast invazyonunu önleyen glikozilasyon son ürünlerinin endometrial birikimi söz konusudur(107,108).

**Vitamin D:** Vitamin D eksikliği ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi destekleyecek yeterli klinik veri yoktur. D vitamini eksikliği fertilité arzusu olan kadınlarda yaygındır ve doğurganlık ve canlı doğum oranları üzerindeki önemli etkisi nedeniyle yaygın olarak tedavi edilir. D vitamini eksikliğinin, anti-fosfolipid ve anti-tiroid antikoru da dahil olmak üzere otoantikör

konsantrasyonlarını artırabileceği tahmin edilse de, D vitamini eksikliğinin düşükle hangi mekanizmayla bağlantılı olabileceği net bir şekilde açıklanamamıştır(109).

### 1.11 Trombofililer

Hastaları venöz tromboemboliye (VTE) yatkın hale getiren çeşitli genetik nedenler tanımlanmıştır ve bu genetik nedenler sıklıkla tromboembolik bir olayla başvuran hastalar veya onların aile üyeleri arasında araştırılır. Venöz tromboembolizm ortamında bile test ve tedavinin değeri tartışmalıdır. Genetik trombofili, TGK'ya neden oldukları ve ciddi obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği varsayıldığı için TGK'lı kadınlarda değerlendirilmiştir. Buna Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliği dahildir (110).

**Faktör 5 Leiden Mutasyonu:** Faktör V Leiden varyantı (1691G→A), faktör V'i aktive protein C (Aktive Protein C direnci olarak da adlandırılır) tarafından bölünmeye dirençli hale getirir. Faktör V Leiden varyantı ve TGK ile ilgili çalışmalar özetlenmiş ve analitik geçerlilik, klinik geçerlilik ve klinik fayda açısından analiz edilmiştir. Bradley ve arkadaşlar faktör V Leiden (F5 c.1691G>A) genotipi ile TGK arasında anlamlı bir ilişki tariflemişlerdir (OR 2.02; %95 GA 1.60-2.55). Leiden mutasyonu ve bir sonraki gebelikte gebelik kaybı riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. (OR 1.93; %95 GA 1.21–3.09; 4 prospektif kohort çalışmasına dayalı). Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla yeni bir kayıp yaşama olasılığını daha yüksek bulmuşlardır (OR 2.03; %95CI 1.29-3.17; sekiz kohort çalışmasına dayalı olarak)(111). Faktör V Leiden mutasyonunun sebep olduğu konjenital forma ek olarak, aktif protein C direnci de kazanılabilir. Akkiz aktive protein C direnci, iki çalışmaya dayalı olarak birinci trimesterde daha yüksek TGK riski ile ilişkilendirilmiştir (OR 2.60; %95CI 1.21-5.59)(112).

**Protrombin variantı:** Protrombini kodlayan gendeki 20210G→A mutasyonu, protrombinin plazma konsantrasyonlarını yükseltir ve böylece tromboz riskini artırır. Detayları tutarsız olsa da, konu ile ilgili incelemelerde

Protrombin varyantı ve TGK arasında anlamlı bir ilişki bildirildi. 2015'te yapılan bir inceleme, G20210A'lı kadınlarda TGK riskinde genel olarak 2 kat artış olduğunu bildirdi (OR 1,81; %95 GA 1,26-2,60; 37 vaka kontrol çalışmasına dayalı)(113). Bradley ve arkadaşları da önemli bir ilişki bildirdiler (OR 2.07; %95CI 1.59-2.70; 29 vaka kontrol çalışmasına dayalı olarak)(111).

Rey ve arkadaşları 2003 teki çalışmalarında protrombin mutasyonu ile TGK arasında (OR 2.05; %95CI 1.18-3.54; 9 çalışma; n=2087) ve TGK ve 13 haftadan önce gebelik kaybı yaşayanlar arasında (OR 2.32; %95CI 1.12-4.79; 4 çalışma; n=979) bir ilişki bildirdiler. Bu ilişki, iki veya daha fazla gebelik kaybı olan kadınlar için mevcuttu(114). Bradley ve arkadaşları ayrıca protrombin G20210A mutasyon testinin önemini de analiz ettiler. Yine yeterli analitik geçerlilik buldular (duyarlılık %98,3, özgüllük %99,6). Varyant ile bir sonraki gebelik kaybı riski arasındaki ilişki anlamlı değildi (OR 3.29; %95CI 0.594-18.19, 1 çalışma). Faktör V Leiden'e benzer şekilde, klinik fayda minimum olarak değerlendirildi ve testin zararları faydalarından daha fazla bulundu(111).

**Protein C, Protein S ve Antitrombin Eksikliği:** Antikoagülan proteinlerin, örneğin protein C, protein S ve Antitrombin'in kalıtsal eksiklikleri daha az yaygın olmasına rağmen venöz tromboembolizm ile ilişkisi faktör V Leiden ve protrombin mutasyonundan daha güçlüdür. Bir incelemede, bu proteinlerdeki eksiklikler ile TGK arasında güçlü veya anlamlı bir ilişki olmadığını bildirilmiştir (Protein C: OR 1.57; 95%CI 0.23-10.54; 2 çalışma; n=633 / Protein S: 14.72; %95CI 0.99-217.01 ; 2 çalışma; n=624 / Antitrombin: OR 0,88; %95CI 0,17-4,48; 1 çalışma; n=204)(112). Protein S üzerine yapılan kesitsel bir çalışmada, TGK'lı 355 kadın ve 101 doğum yapmış kontrol arasında protein S missense varyantının oranında fark bulunmadı. Bununla birlikte, düşük protein S aktivitesi veya normal protein S aktivitesi olan TGK'lı kadınlar arasında canlı doğum oranlarında bir fark olmadığını bildirildi.(115)

**Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu:** MTHFR gen polimorfizmleri geçmişte kalıtsal bir trombofili faktörü olarak görülmüştür,

ancak bu mutasyonlar artık tromboz riskinin rutin değerlendirmesinde dikkate alınmamaktadır(116). MTHFR geninin iki mutasyonu incelenmiştir. 677C→T mutasyonu, hafif ila orta şiddette hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Bir Çin meta analizinde 677C→T MTHFR ve TGK arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir(117). Ancak diğer çalışmalarda bu mutasyon ile TGK arasındaki ilişkiyi gösterebilecek bir kanıt bulunamamıştır(114). Daha az iyi çalışılmış olsa da, MTHFR geninin diğer mutasyonları ile TGK arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(117).



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01/12/2020-01/06/2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Gebelik Kaybı Polikliniğine en az bir gebelik kaybı öyküsü ile başvuran başvuran hastalardan tekrar gebe kalan 192 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza 25 Kasım 2020 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Etik Kurulu'ndan 2020-21/16 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

### 2.1 Hasta Seçim Protokolü

Çalışmamıza 01/12/2020-01/06/2022 tarihleri arasında B.U.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Gebelik Kaybı Polikliniğine en az bir gebelik kaybı öyküsü ile başvuran 350 hastadan, tekrar gebe kalan 192 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak, 24 hafta altında en az 1 gebelik kaybı öyküsü olup tarafımıza başvurduktan sonra tekrar gebe kadınlar kabul edilmiştir. Ektopik gebelikler, neonatal ölüm, molar gebelikler ve ART gebeliklerdeki implantasyon başarısızlığı gebelik kaybı kabul edilmeyip dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

### 2.2 Çalışma Protokolü

Hastalarla ilgili veriler ve tetkikler prospektif olarak toplanmıştır. Hastalar gebelik kayıplarına göre 12 haftadan büyük ve küçük olmak üzere; tek kayıp, iki kayıp, 3 ve üzeri kayıp olmak üzere toplam 6 ana grup altında takip edilmiştir. Bu yönetim algoritmalarının hepsinde hastalar 9 başlıkta değerlendirilmiştir. Bu başlıklar kromozomal anomali, uterus anomalileri, antifosfolipid sendrom, trombofili, servikal yetmezlik, tiroid yönetimi, over rezerv yönetimi, sistemik hastalıklar ve yaşam tarzı, nedeni açıklanamayan şeklindedir. Hastaların takibi KHD anabilim dalınca oluşturulan tekrarlayan gebelik kaybı hasta takip dosyası ile yapılmıştır. Polikliniğimize başvuran

hastaların ve partnerlerinin sosyodemografik özellikleri, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçları, sigara alışkanlıkları, alkol alışkanlıkları, kafein kullanımı, akraba evliliği, ailede gebelik kaybı öyküsü, detaylı önceki gebelik anamnezi, geçirilmiş cerrahileri ve VKI değerleri detaylıca not edilmiştir. Hastaların fizik muayenesi gebelik kaybı perspektifinden detaylı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra aynı şekilde gebelik kaybı perspektifinden jinekolojik transvajinal ultrasonografileri yapıp bulgular detaylıca not edilmiştir. Polikliniğimize başvuran hastalardan kromozom analizi(kendilerinden ve eşlerinden), trombofili tetkikleri, geniş biyokimya, tiroid tetkikleri ve otoantiklorları, vitamin D, folik asit, homosistein, HbA1C, AMH, lupus antikoagülan, ACA IgG ve IgM, antitrombin, histerosalpingografi gibi tetkikler çalışılmıştır. Hastalara tetkik süresi boyunca kontrasepsiyon önerilmiştir. Tetkikleri tamamlanan hastalar çeşitli başlıklar altında gruplandırılmıştır. Bunlar; açıklanamayan, uterin anomali, konjenital/herediter trombofili, antifosfolipid sendromu, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları, düşük over rezervi, male faktör, ileri yaş, genetik/mutasyon, enfeksiyon ve diğer şekildedir. Hastalar tetkiklerini tamamladıktan sonra yönetim algoritmasına göre medikasyonu planlanmıştır. Spontan gebelik için kontraendikasyonu olmayan çiftlere tekrar gebe kalmaları önerilmiştir. Hastalara gebelik eldesi olduktan sonra tarafımıza haber vermeleri ve gebelik takibinin de tarafımızca yapılmasının uygun olacağı bilgisi verilmiştir. Hastaların gebelik sonuçları takip edilip IBM SPSS Statistics programına kaydedilmiştir. Sonraki gebelik takipleri tarafımızda yapılmayan hastalara telefonla ulaşılarak gebeliklerinde gebelik kaybı olup olmadığı, gebeliğinde hangi ilaçları kullandığı ve olduysa doğum ile ilgili bilgiler sorularak yine aynı şekilde SPSS programına kaydedilmiştir.

Gebelik kaybı yönetim algoritmamız tez çalışmamızın 'EKLER' kısmında paylaşılmıştır.

### 2.3 İstatistiksel Analiz

Kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri: Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma ile verilmiş olup iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi; normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Kruskal-Wallis testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri (n(%)) ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonların incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Değişkenleri tanısal performanslarının değerlendirilmesinde ROC eğrisi analizi yapılmıştır. ROC analizinde optimal cut-off değerleri, Youden J ölçütüne göre belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 ve MedCalc 22.009 programları kullanılarak yapılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Çalışmada canlı doğum grubunda 150 (%78,13), gebelik kaybı grubunda 42 (%21,88) olmak üzere toplam 192 hasta yer almakta olup, yaş ortalamaları  $29,17 \pm 5,04$  yıldır. Çalışmada yer alan birimlerin genel özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1:** Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Betimleyici istatistikler
Kadın yaşı* (yıl) (n=192)	29,17±5,04
Erkek yaşı# (yıl) (n=192)	32,00(21-55)
Kadın BMI (kg/m <sup>2</sup> )# (n=181)	24,00(16-42)
Erkek BMI (kg/m <sup>2</sup> )# (n=163)	25,00(17-41)
Toplam abortus sayısı# (n=192)	2,00(1-12)
12 hafta altı abortus sayısı# (n=192)	2,00(0-12)
12 hafta üzeri abortus sayısı# (n=192)	0,00(0-5)
Abortus grup&	
1 abortus	29 (15,10)
2 abortus	98 (51,04)
3 ve üzeri abortus	65 (33,85)
Akraba evliliği&	27(14,06)
Soygeçmişinde TGK öyküsü&	41(21,35)
Kadın sigara kullanımı&	44(22,92)
Erkek sigara kullanımı&	97(50,52)
Alkol kullanımı&	5(2,60)
Kafein alımı&	37(19,27)

TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum-maksimum) veya &n(%) değerler ile verilmiştir.

Hastalara ait genel özellikler iki grup arasında karşılaştırıldığında genel özellikler açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo-2).

**Tablo-2:** Hastalara ait genel özelliklerin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
Kadın yaşı (yıl)*	30,10±5,41	28,91±4,92	0,180
Erkek yaşı (yıl)#	32,5(21,0-55,0)	31,5(22,0-48,0)	0,222
Kadın BMI (kg/m <sup>2</sup> )#	24,50(18,0-38,0)	24,0(16,0-42,0)	0,116
Erkek BMI (kg/m <sup>2</sup> )#	26,0(19,0-41,0)	25,0(17,0-37,0)	0,654
Akraba evliliği&	7(16,67)	20(13,33)	0,583
Ailede gebelik kaybı öyküsü&	10(23,81)	31(20,67)	0,660
Kadın sigara kullanımı&	12(28,57)	32(21,33)	0,324
Erkek sigara kullanımı&	22(52,38)	75(50,00)	0,785
Alkol tüketimi&	1(2,38)	4(2,67)	1,000
Kafein tüketimi&	11(26,19)	26(17,33)	0,198
Sistemik hastalık&	12(28,57)	40(26,67)	0,806
Canlı doğum öyküsü&	15(35,71)	44(29,33)	0,428
Biyokimyasal gebelik öyküsü&	9(21,43)	31(20,67)	0,914
Intrauterin mort fetalis öyküsü&	1(2,38)	9(6,00)	0,694

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum-maksimum) veya &n(%) değerler ile verilmiştir.

İki grup arasında toplam abortus sayısı, 12 hafta altı abortus sayısı ve 1,2 veya 3 ve üzeri abortus sayısı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Toplam abortus sayısı (p=0,003) ve 12 hafta altı abortus sayısı (p=0,015) tekrar gebelik kaybı yaşayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gebelik kaybı sayısı 1,2 ve ≥3 olarak gruplandığında 3 ve üzeri gebelik kaybı grubunda canlı doğuma ulaşma oranının anlamlı olarak düştüğü görüldü. Tek gebelik kaybı öyküsü olan grupta canlı doğuma ulaşma oranı %86,2 , iki gebelik kaybı öyküsü olan grupta %83,7 iken üç ve üzeri

gebelik kaybı öyküsü olan grubun canlı doğuma ulaşma oranı %66,2 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.016$ ) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Hastalara ait gebelik kaybı sayısının iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler		Gebelik kaybı	Canlı doğum	p- değeri
Toplam abortus sayısı*		3,00(1,00-12,00)	2,00(1,00-6,00)	<b>0,003</b>
12 hafta altı abortus sayısı*		2,00(0,00-12,00)	2,00(0,00-5,00)	<b>0,015</b>
12 hafta üzeri abortus sayısı*		0,00(0,00-3,00)	0,00(0,00-5,00)	0,289
Abortus sayısı#	1	4(%13,8)	25(%86,2)	<b>0,016</b>
	2	16(%16,3)	82(%83,7)	
	3 ve üzeri	22(%33,8)	43(%66,2)	

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n(%) değerler ile verilmiştir.

Gebelik kaybı ve canlı doğum grubu arasında hastaların tiroid parametreleri ve tiroid otoantikör pozitiflikleri istatistiksel olarak benzer bulundu(Tablo-4).

**Tablo-4:** Tiroid parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler		Gebelik kaybı	Canlı doğum	p- değeri
Tiroid	Normal	37(100,00)	132(94,29)	0,484
	Subklinik hipotiroidi	0(0,00)	7(5,00)	
	Aşık hipotiroidi	0(0,00)	1(0,71)	
Anti-TPO pozitifliği		8(24,24)	23(18,85)	0,492
Anti-TGA pozitifliği		13(38,24)	38(30,89)	0,419

Veriler n(%) değerler ile verilmiştir.

Homosistein seviyeleri gebelik kaybı grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu(p=0,023)(Tablo-5).

**Tablo-5:** AFAS, akkiz trombofili ve otoantikor parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
Anti-Kardiyolipin IgG (GPL-U/ml)*	1,10(0,00-7,30)	1,40(0,00-10,30)	0,286
Anti-Kardiyolipin IgG pozitifliği#	0(0,00)	1(0,79)	1,000
Anti-Kardiyolipin IgM (MPL-U/ml)*	0,70(0,00-4,40)	0,60(0,00-15,30)	0,758
Anti-Kardiyolipin IgM pozitifliği#	0(0,00)	1(0,79)	1,000
LUPUS AC*	1,10(0,00-1,26)	1,10(0,00-3,29)	0,993
LUPUS AC pozitifliği#	4(12,50)	12(10,34)	0,750
Protein C (%)*	102,50(79,60-149,00)	100,00(31,84-149,00)	0,282
Protein C eksikliği#	0(0,00)	5(4,20)	0,591
Protein S (%)*	83,00(27,80-130,00)	91,00(10,00-151,00)	0,577
Protein S eksikliği#	2(5,71)	7(5,93)	1,000
Anti-tr-III (%)*	105,45(78,50-123,00)	106,00(50,00-123,00)	0,887
Anti-tr III eksikliği#	1(3,33)	2(1,89)	0,530
Homosistein (µmol/L)*	10,85(6,60-24,80)	9,40(4,90-37,00)	<b>0,023</b>
Homosistein yüksekliği#	3(10,71)	14(11,38)	1,000

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n(%) değerler ile verilmiştir.

Endokrin parametreleri iki grup arasında benzer bulundu(Tablo-6).

**Tablo-6:** Endokrin parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
Düşük Over Rezervi#	Normal	29(80,56)	0,833
	DOR	7(19,44)	
VİT B12* (ng/L)	258,00(147,00-653,00)	289,00(4,90-1900,00)	0,406
VIT B12 eksikliği#	5(17,86)	16(13,79)	0,560
25-OH VİT D* (µg/L)	10,65(4,50-84,00)	10,10(0,80-64,00)	0,600

Veriler \*medyan (minimum-maksimum) veya #n(%) değerler ile verilmiştir.

Kromozomal anomali görülme oranı gebelik kaybı olan grupta %11,43 iken (n=4), canlı doğum grubunda %2,50 idi (n=3). Kromozomal anomali görülme oranı gebelik kaybı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,046). Kalıtsal trombofili gen mutasyon oranları bakımından iki grup karşılaştırıldığında; normal, heterozigot mutasyon ve homozigot mutasyon grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo-7).

**Tablo-7:** Kromozomal anomalilerin ve kalıtsal trombofililerin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler		Gebelik kaybı	Canlı doğum	p- değeri
Kromozomal anomaliler	Var	4(11,43)	3(2,50)	<b>0,046</b>
F-5 Leiden	Normal	35(87,50)	119(86,23)	0,496
	Heterozigot	4(10,00)	18(13,04)	
	Homozigot	1(2,50)	1(0,72)	
Protrombin gen mutasyonu	Normal	37(92,50)	128(92,75)	1,000*
	Heterozigot	3(7,50)	10(7,25)	
	Homozigot	0(0,00)	0(0,00)	
MTHFR C677T	Normal	15(37,50)	60(43,48)	0,743
	Heterozigot	21(52,50)	63(45,65)	
	Homozigot	4(10,00)	15(10,87)	
MTHFR A1298C	Normal	15(37,50)	55(39,86)	0,393
	Heterozigot	23(57,50)	67(48,55)	
	Homozigot	2(5,00)	16(11,59)	
PAI 4G/5G	5G/5G	10(25,00)	30(21,74)	0,347
	4G/5G	24(60,00)	72(52,17)	
	4G/4G	6(15,00)	36(26,09)	

\*Normal-heterozigot karşılaştırma  
Veriler n (%) değerler ile verilmiştir.



Heterozigot ve homozigot gruplar birleştirilerek, iki grup gen mutasyonu olup olmaması bakımından karşılaştırıldığında, yine gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-8).

**Tablo-8:** Kalıtsal trombofili varlığına göre iki grubun karşılaştırılması

Değişkenler		Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
F5 leiden	Normal	35(87,50)	119(86,23)	0,836
	Diğer	5(12,50)	19(13,77)	
Protrombin gen mutasyonu	Normal	37(92,50)	128(92,75)	1,000
	Diğer	3(7,50)	10(7,25)	
MTHFRA 1298C	Normal	15(37,50)	55(39,86)	0,788
	Diğer	25(62,50)	83(60,14)	
MTHFR C677T	Normal	15(37,50)	60(43,48)	0,500
	Diğer	25(62,50)	78(56,52)	
PAI 4G/5G	Normal	10(25,00)	30(21,74)	0,664
	Diğer	30(75,00)	108(78,26)	

Veriler n (%) değerler ile verilmiştir.

İlaç kullanımlarının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarında dağılımları incelendiğinde ilaç kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-9).

**Tablo-9:** İlaç kullanım oranlarının iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
ASA 150 mg kullanımı	40(95,24)	134(89,33)	0,371
DMAH kullanımı	35(83,33)	121(80,67)	0,696
Progesteron kullanımı	29(69,05)	91(60,67)	0,321

Veriler n (%) değerler ile verilmiştir.

Toplam gebelik kaybı sayısı 1 olanlar, 2 olanlar, 3 ve üzeri olanlar olmak üzere üç kategorili gebelik kaybı grup değişkeni oluşturulmuştur. Üç grup arasında, kategorik değişkenler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-10).

**Tablo-10:** Kategorik değişkenlerin gebelik kaybı sayısı grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	1 gebelik kaybı		2 gebelik kaybı		3 ve üzeri gebelik kaybı		p-değeri	
	n	%	n	%	n	%		
ACA Ig G	0	0,00	1	1,23	0	0,00	1,000	
ACA Ig M	0	0,00	1	1,23	0	0,00	1,000	
Lupus AC	2	9,09	8	11,27	6	10,91	0,959	
Protein C eksikliği	0	0,00	3	4,00	2	3,51	1,000	
Protein S eksikliği	0	0,00	4	5,41	5	8,93	0,361	
Antitrombin III eksikliği	0	0,00	1	1,52	2	3,85	0,728	
AMH seviyesi	Normal	23	88,46	67	77,91	44	77,19	0,453
	DOR	3	11,54	19	22,09	13	22,81	
Homosistein yüksekliği	2	9,09	8	10,26	7	13,73	0,783	
Vitamin B12 eksikliği	1	5,00	10	13,51	10	20,00	0,257	
Vitamin D eksikliği	18	81,82	48	70,59	40	85,11	0,162	
Kromozomal anomali	1	5,26	6	7,59	0	0,00	0,085	
F5 leiden	Normal	21	91,30	78	86,67	55	84,62	0,721
	Mutasyon	2	8,70	12	13,33	10	15,38	
Protrombin gen mutasyonu	Normal	22	95,65	84	93,33	59	90,77	0,718
	Mutasyon	1	4,35	6	6,67	6	9,23	
MTHFR A1298C	Normal	8	34,78	37	41,11	25	38,46	0,844
	Mutasyon	15	65,22	53	58,89	40	61,54	
MTHFR C677T	Normal	12	52,17	34	37,78	29	44,62	0,403
	Mutasyon	11	47,83	56	62,22	36	55,38	
PAI 4G/5G	Normal	7	30,43	15	16,67	18	27,69	0,166
	Mutasyon	16	69,57	75	83,33	47	72,31	

Nümerik değişkenler, 1 gebelik kaybı öyküsü, 2 gebelik kaybı öyküsü ve 3 ve üzeri gebelik kaybı öyküsü olanlar arasında karşılaştırıldığında, antitrombin-III bakımından üç grup arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,033$ ). (Tablo-11).

**Tablo-11:** Nümerik değişkenlerin gebelik kaybı sayısı grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	1 gebelik kaybı	2 gebelik kaybı	3 ve üzeri gebelik kaybı	p-değeri
ACA Ig G	1,50(0,00-8,80)	1,15(0,00-10,30)	1,40(0,00-7,30)	0,932
ACA Ig M	0,60(0,00-1,80)	0,60(0,00-15,30)	0,70(0,00-5,10)	0,676
Lupus AC	1,10(0,96-1,25)	1,10(0,00-3,29)	1,10(0,00-1,26)	0,740
Protein C	97,74(71,00-140,00)	100,00(31,84-149,00)	101,00(61,80-146,00)	0,900
Protein S	98,00(53,00-148,00)	90,50(34,00-151,00)	87,50(27,80-130,00)	0,711
ANTI-TR-III	110,20(99,00-114,87)	106,00(50,00-123,00)	102,00(78,50-120,00)	<b>0,033</b>
Homosistein	9,50(5,20-17,90)	9,55(4,90-23,40)	10,30(5,10-37,00)	0,279
VİT B12	297,00(168,00-740,00)	284,50(4,90-1900,00)	275,00(120,00-859,00)	0,342
25-OH VİT D	10,90(4,70-29,00)	10,90(3,50-75,70)	9,10(0,80-84,00)	0,459

Veriler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir.

Toplam gebelik kaybı sayısı, 12 hafta altı gebelik kaybı sayısı ve 12 hafta üstü gebelik kaybı sayısı ile diğer sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Buna göre, ACA Ig M düzeyi ile 12 hafta üzeri gebelik kaybı sayısı arasında negatif yönde sınırda anlamlılık bulunmuştur ( $r=-0,155$ ;  $p=0,050$ ). ANTI-TR-III düzeyi ile toplam gebelik kaybı sayısı ( $r=-0,212$ ;  $p=0,013$ ) ve 12 hafta altı gebelik kaybı sayısı ( $r=-0,208$ ;  $p=0,015$ ) arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Homosistein düzeyi ile 12 hafta altı gebelik kaybı sayısı arasında pozitif yönde ( $r=0,175$ ;  $p=0,032$ ) anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (Tablo-12).

**Tablo-12:** Toplam abortus sayısı, 12 hafta altı abortus sayısı ve 12 hafta üstü abortus sayısı ile diğer sayısal değişkenler arasındaki korelasyon

Değişkenler		Toplam abortus sayısı	12 hafta altı abortus sayısı	12 hafta üzeri abortus sayısı
ACA Ig G	r	-0,007	0,047	-0,150
	p-değeri	0,935	0,557	0,061
	n	157	157	157
ACA Ig M	r	0,049	0,099	-0,155
	p-değeri	0,533	0,212	0,050
	n	161	161	161
LUPUS AC	r	0,023	0,013	0,031
	p-değeri	0,784	0,871	0,706
	n	148	148	148
PROTEİN C	r	0,022	-0,022	0,087
	p-değeri	0,788	0,783	0,282
	n	155	155	155
PROTEİN S	r	-0,058	0,007	-0,107
	p-değeri	0,473	0,930	0,189
	n	153	153	153
ANTI-TR-III	r	<b>-0,212</b>	<b>-0,208</b>	0,084
	p-değeri	<b>0,013</b>	<b>0,015</b>	0,331
	n	136	136	136
Homosistein	r	0,137	<b>0,175</b>	-0,114
	p-değeri	0,095	<b>0,032</b>	0,164
	n	151	151	151
25-OH VİT D	r	-0,111	-0,138	0,061
	p-değeri	0,196	0,108	0,481
	n	137	137	137
Kadın yaşı	r	0,059	0,006	0,072
	p-değeri	0,415	0,932	0,322
	n	192	192	192
Erkek yaşı	r	0,120	0,069	0,033
	p-değeri	0,099	0,340	0,648
	n	192	192	192
Kadın BMI	r	0,001	-0,051	0,115
	p-değeri	0,990	0,492	0,123
	n	182	182	182
Erkek BMI	r	-0,106	-0,130	0,106
	p-değeri	0,176	0,097	0,176
	n	164	164	164

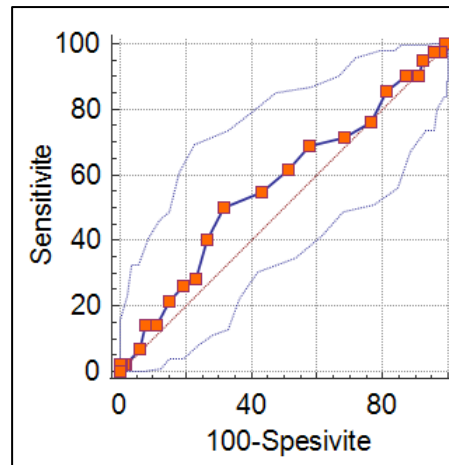
r: Spearman korelasyon katsayısı

Kadın yaşı 10'ar yıllık gruplara ayrılarak kategorize edildi. Gebelik kaybı grubunda olanların %2,4'ü (n=1) <20 yaş, %42,9'u (n=18) 20-30 yaş, %52,4'ü (n=22) 30-40 yaş, %2,4'ü (n=1) ise >40 yaş grubunda idi. Yaş grupları arasında gebelik kaybı ve canlı doğum oranları bakımından anlamlı fark bulunmadı (p=0,410) (Tablo-13).

**Tablo-13:** Kadın yaş gruplarının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarındaki dağılımı

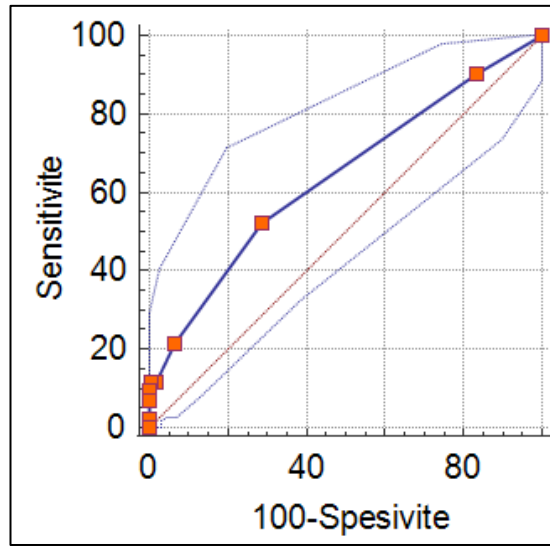
Yaş grupları		Gebelik kaybı	Canlı doğum
<20	n	1	3
	%	2,4	2,0
20-29,9	n	18	82
	%	42,9	54,7
30-39,9	n	22	63
	%	52,4	42,0
≥40	n	1	2
	%	2,4	1,3

Kadın yaşının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı ROC analizi yapılarak değerlendirildiğinde, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmadı (AUC=0,567, p=0,196) (Şekil-6).



**Şekil-6:** Kadın yaşının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı için ROC eğrisi

Toplam abort sayısının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı ROC analizi yapılarak değerlendirildiğinde, AUC değeri istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC=0,640; p=0,003) (Şekil-7). Youden J indeksine göre optimal cut-off değeri >2 olarak bulundu. Bu cut-off değerine karşılık gelen sensitivite değeri 52,38 (95% güven aralığı: 36,4-68,0), spesivite değeri 71,33 (95% güven aralığı: 63,4-78,4) olarak hesaplanmıştır.



**Şekil-7:** Toplam abortus sayısının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı için ROC eğrisi

Hastalara ait radyolojik özellikler iki grup arasında karşılaştırıldığında, uterin anomali açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı. Canlı doğum oranı uterin morfolojisi normal olan hasta grubunda, uterin morfolojisinde anomali olan grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,028) (Tablo-15).

**Tablo-15:** Hastaların radyolojik özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik kaybı	Canlı doğum	p-değeri
USG'de Adenomyozis görünümü <sup>&amp;</sup>	3(7,14)	14(9,33)	1,000
USG'de uterin anomali /ESHRE <sup>&amp;</sup>	5(11,90)	10(6,67)	0,326
USG'de PCO görünümü <sup>&amp;</sup>	3(7,14)	15(10,00)	0,768
Uterin anomali(HSG) <sup>&amp;</sup>	Normal	14(63,64)	58(86,57)
	Uterin septum	3(13,64)	3(4,48)
	Arkuat uterus	2(9,09)	4(5,97)
	Uterus bikornus	1(4,55)	0(0,00)
	Asherman	2(9,09)	2(2,99)
Uterin anomali <sup>&amp;</sup>	Normal	14(63,64)	58(86,57)
	Anomali	8(36,36)	9(13,43)
			<b>0,028</b>

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum-maksimum) veya &n(%) değerler ile verilmiştir.

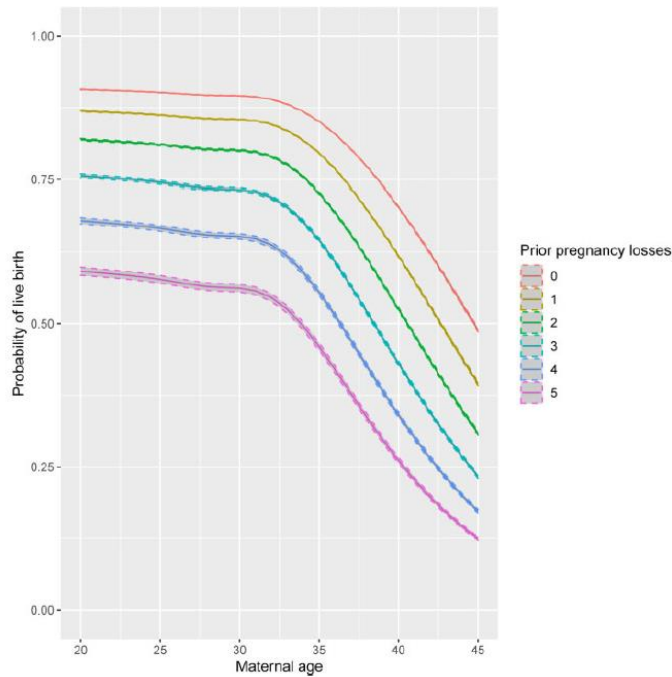
#### 4. TARTIŞMA

Gebelik kaybı günümüzde gittikçe daha fazla konuşulan ve çalışılan bir konu haline almıştır. Çalışma ekibimiz olarak 2020 yılında, hiçbir kadına “Siz bir düşük yaptınız ancak bunun tekrar etmesi halinde bu durumu araştıracağız” söylemini dışlayıp hiçbir vücuda böyle davranılmaması ilkesi ile çalışmamıza başladık. Gebelik kaybı ile tarafımıza başvuran hastaları, ilk gebelik kaybı olsa dahi altta yatabilecek patolojileri araştırmak ve sonraki gebeliklerindeki canlı doğum oranlarını artırabilmek amacıyla ortaya koyduğumuz gebelik kaybı yönetim algoritmamıza göre tetkik ve takip etmeyi amaçladık. Tarafımıza başvuran hastalardan TKG ile ilişkili olabilecek bilinen tüm tetkikler imkanlar dahilinde çalışıldı. Hastalardan TKG ile daha önceden ilişkilendirilen tüm risk faktörleri hakkında detaylı anamnez alındı. Çalışmamızda tarafımıza gebelik kaybı ile başvuran hastaların sonraki gebelikleri tarafımızca takip edildi. Sonraki gebeliklerinde canlı doğuma ulaşıp ulaşmamasına göre canlı doğum ve gebelik kaybı olmak üzere iki grup oluşturuldu ve istatistiksel analizlerimiz çoğunlukla bu iki grup arasında gerçekleştirildi. Aynı zamanda tarafımıza başvuran hastaların özelliklerini ve tetkik sonuçlarını önceki gebelik kaybı sayılarına göre de 1 kayıp, 2 kayıp, 3 ve üzeri kayıp şeklinde gruplandırarak karşılaştırdık. Çalışmamızdaki tüm hastalar en az bir gebelik kaybı ile tarafımıza başvurdıkları için çalışmamızda gebelik kaybı popülasyonu ile gebelik kaybı olmayan sağlıklı popülasyonu kıyaslamak mümkün olmadı. Gebelik kaybı ile tarafımıza başvuran hastaları genetikten aile öyküsüne kadar geniş bir yelpazede tetkik etmiş olsak da tez çalışmamızda özellikle gebelik kaybı ve trombofili üzerinde durmayı amaçladık. Tarafımıza başvuran hastalara trombofili durumu, gebelik kaybı sayısı gibi özelliklerine göre ‘EKLER’ bölümünde paylaştığımız yönetim algoritmalarınca tedavi başlandı. Benzer özellikte olup tedavi başlanmayan (Asprin, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi) kontrol grubumuz olmadığı için trombofili varlığında antikoagülan/antitrombotik tedavinin etkinliği hakkında yorum yapmamız mümkün olmadı.



2021 Mayıs'ta Lancet'ta yayınlanan bir editoryal, bizim düşüncemizle uyumlu olarak, gebelik kaybı konusunda tıbbi ilerlemenin olmaması şok edici buldu. Bu konuda yaygın bir kabullenme olduğunu ifade etti. Tüm gebelik kayıplarından kaçınılamayacağını, bununla birlikte gebelik kaybı yönetiminin, dismenore ve menopoz gibi diğer kadın üreme sağlığı sorunları gibi asgari tıbbi müdahale ile yönetilmesi gerektiğine dair düşüncenin, kanıta dayalı değil, ideolojik olduğunu ifade etti. Gebelik kaybı yaşayan kadınlara 'tekrar dene' devrinin bittiğini ifade etti(118).

Kolte ve arkadaşları(21) Danimarka çapında, kayıt tabanlı bir kohort çalışmasında bir önceki canlı doğumun bir sonraki gebelik üzerinde küçük ama olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (OR)=1,03, %95 GA 1,02–1,05), bizim çalışmamızda canlı doğum öyküsünün, canlı doğuma ulaşma olasılığında anlamlı bir etkisi gözlenmedi(p=0,428). Gebelik kaybı öyküsünün daha büyük, olumsuz bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (OR=0,85) , %95 GA0,84–0,86). Gebelik kaybı sayısı ve maternal yaşa göre canlı doğuma ulaşma oranlarını gösteren bir tablo yayınlamışlardır(Şekil-8).



Şekil-8: Kadın yaşı ve gebelik kaybı sayısının canlı doğumla ilişkisi(21)

Çalışmamızda ortalama kadın yaşı gebelik kaybı grubunda  $30,10 \pm 5,41$  iken canlı doğum grubunda  $28,91 \pm 4,92$  bulunmuştur, canlı doğum grubundaki ortalama yaş daha genç görünmekle birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p=0,180$ ). Maternal yaş  $\leq 25$  yaş, 25-35 yaş,  $\geq 35$  yaş şeklinde 3 gruba ayrıldığında  $\leq 25$  yaş grubunda canlı doğum %77,8, 25-35 yaş grubunda %80,  $\geq 35$  yaş grubunda %71,9 bulunmuştur. Maternal yaş 35'in üstüne çıktığında canlı doğum oranlarında bir azalma görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,615$ ). Aynı zamanda çalışmamızda paternal yaş ve canlı doğum arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p=0,222$ ).

Çalışmamızda Kolte ve arkadaşlarının(119) yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde canlı doğuma ulaşmadaki en önemli prediktif değer önceki gebelik kaybı sayısı olarak görünmektedir. Toplam gebelik kaybı sayısı medyanı gebelik kaybı grubunda 3,00(1,00-12,00) bulunurken, canlı doğum grubunda 2,00(1,00-6,00) bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,003$ ). Gebelik kayıplarını 12 hafta üzeri ve altı olarak sınıflandırdığımızda 12 hafta altındaki gebelik kaybı sayısı gebelik kaybı grubunda anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi ( $p:0,015$ ). Gebelik kaybı sayısı 1,2 ve  $\geq 3$  olarak gruplandığında 3 ve üzeri gebelik kaybı grubunda canlı doğuma ulaşma oranının anlamlı olarak düştüğü görüldü. Tek gebelik kaybı öyküsü olan grupta canlı doğuma ulaşma oranı %86,2 , iki gebelik kaybı öyküsü olan grupta %83,7 iken üç ve üzeri gebelik kaybı öyküsü olan grubun canlı doğuma ulaşma oranı %66,2 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(0.016).

RCOG 2023 gebelik kaybı kılavuzunda(33), TKG tanısı olan kadınlara sigara içilmemesini ve günlük kafein alımının 200 mg'ın altında tutulmasını önermektedir. Bizim çalışmamızda gebelik kaybı grubunda kafein tüketimi %26,19 iken canlı doğum grubunda daha düşük bir oran olan %17,33 tı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,198$ ). Sigara kullanımında ise gebelik

kaybı grubunda oran %28,57 iken canlı doğum grubunda sigara kullanım oranı %21,33'tü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,384$ ).

Günümüzde TGK ve Trombofili ilişkisi oldukça sık konuşulan bir konudur. Polikliniğe başvuran hastalar 'benim iki gebelik kaybım var araştırıldığında bende kan pıhtılaşmasına yatkınlık mutasyonu mevcutmuş' diyerek gelebilmektedir. TGK tanısı olan hastalar altta bir sebep aradıkları için saptanan bir trombofili mutasyonunu gebelik kaybının kesin nedeni olarak görebilmektedir. Bu durum TGK ile başvuran hastasına bu durumun nedenini açıklayamayan hekimler açısından da zaman zaman benzer olabilmektedir. Ancak bu durum gerçekten de böyle midir? Trombofilinin gebelik kaybı ile ilişkisi ne kadar kuvvetlidir?

Hastaları venöz tromboemboliye (VTE) yatkın hale getiren çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu genetik mutasyonlar sıklıkla tromboembolik bir olayla başvuran hastalar veya onların aile üyeleri arasında test edilir. Venöz tromboembolizm ortamında bile bu test ve tedavinin değeri tartışmalıdır. Genetik trombofili faktörleri, TGK'ya neden olan bir faktör oldukları ve ciddi obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği varsayıldığı için TGK'lı kadınlarda değerlendirilmiştir. Buna Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliği dahildir. TGK'lı kadınlarda kalıtsal trombofilinin prevalansı belirsizdir(110).

Ancak bazı çalışmalar, kalıtsal trombofilili gebe kadınların referans grupla karşılaştırıldığında daha yüksek TGK riski altında olabileceğini söylemektedir(119). Bununla birlikte, kalıtsal trombofili ve TGK arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar, yapılan birkaç çalışmadaki örneklem büyüklüğü, etnik köken ve diğer yönlerdeki sapmalar nedeniyle hala uyumsuzdur(120).

Son on yılda, herhangi bir coğrafi kısıtlama olmaksızın ilgili iki meta-analiz yapılmıştır. Her ikisi de, referanslarla karşılaştırıldığında kalıtsal trombofilili gebe kadınların TGK riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, her birinde yalnızca bir tür kalıtsal trombofili bildirildiğinden, bu analizler kapsamlı değildir. Örneğin Sergi ve ark. sadece faktör V Leiden

(FVL) geninin G1691A mutasyonuna sahip gebe kadınlarda erken TGK riskini değerlendirmişlerdir(121). Gao ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen meta-analizde ise yalnızca protrombin geninin (PGM) G20210A mutasyonu ile TGK arasındaki ilişki değerlendirilmiştir(122). Bu iki meta analiz sonrasında yapılan bazı çalışmalarda antitrombin (AT), protein C (PC) eksikliği ve protein S (PS) eksikliği gibi diğer kalıtsal trombofili türleri de TGK için risk faktörleri olarak bildirilmiştir(123).

Faktör V leiden mutasyonu : Bradley ve arkadaşları faktör V Leiden (F5 c.1691G>A) genotipi ile TGK arasında anlamlı bir ilişki tariflemişlerdir (OR 2.02; %95 GA 1.60-2.55). Leiden mutasyonu ve bir sonraki gebelikte gebelik kaybı riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. (OR 1.93; %95 GA 1.21–3.09; 4 prospektif kohort çalışmasına dayalı). Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla yeni bir kayıp yaşama olasılığını daha yüksek bulmuşlardır (OR 2.03; %95CI 1.29-3.17; sekiz kohort çalışmasına dayalı olarak)(111). Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonunun varlığı gebelik kaybı grubunda %12,5 bulunurken canlı doğum grubunda %13,7 bulundu, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,836$ ). Hastaların daha önceki gebelik kaybı sayısı ve Faktör V Leiden mutasyonu oranı karşılaştırıldığında; bir gebelik kaybı öyküsü olan grupta mutasyon oranı %8,7 , iki gebelik kaybı öyküsü olan grupta %13,3 , üç ve üzeri gebelik kaybı öyküsü olan grupta ise %15,38 olarak bulundu. Hastaların gebelik kaybı öyküsü sayısı arttıkça Faktör V Leiden mutasyon görülme sıklığının yükseldiği gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,721$ ).

Protrombin gen mutasyonu; Protrombini kodlayan gendeki 20210G→A mutasyonu, protrombinin plazma konsantrasyonlarını yükseltir ve böylece tromboz riskini artırır. Protrombin ile ilgili bazı çalışmalarda protrombin varyantı ve TGK arasında anlamlı bir ilişki bildirildi. 2015'te yapılan bir inceleme, G20210A'lı kadınlarda TGK riskinde genel olarak 2 kat artış olduğunu bildirdi (OR 1,81; %95 GA 1,26-2,60; 37 vaka kontrol çalışmasına dayalı)(113). Bradley ve arkadaşları da önemli bir ilişki bildirdiler (OR 2.07; %95CI 1.59-

2.70; 29 vaka kontrol çalışmasına dayalı olarak)(111). Rey ve arkadaşları 2003 teki çalışmalarında protrombin mutasyonu ile TGK arasında (OR 2.05; %95CI 1.18-3.54; 9 çalışma; n=2087) ve TGK ve 13 haftadan önce gebelik kaybı yaşayanlar arasında (OR 2.32; %95CI 1.12-4.79; 4 çalışma; n=979) bir ilişki bildirdiler. Bu ilişki, iki veya daha fazla gebelik kaybı olan kadınlar için mevcuttu(114). Bradley ve arkadaşları ayrıca protrombin G20210A mutasyon testinin önemini de analiz ettiler. Yine yeterli analitik geçerlilik buldular (duyarlılık %98,3, özgüllük %99,6). Varyant ile bir sonraki gebelik kaybı riski arasındaki ilişki anlamlı değildi (OR 3.29; %95CI 0.594- 18.19, 1 çalışma). Faktör V Leiden'e benzer şekilde, klinik fayda minimum olarak değerlendirildi ve testin zararları faydalarından daha fazla bulundu(111). Bizim çalışmamızda gebelik kaybı grubunda protrombin gen mutasyonu %7,5 iken canlı doğum grubunda bu oran %7,25 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=1,000). Bir gebelik kaybı öyküsü olan grupta protrombin gen mutasyonu oranı %4,35 , iki gebelik kaybı öyküsü olan grupta %6,67 ve üç ve üzeri gebelik kaybı öyküsü olan grupta %9,23 bulundu. Faktör V Leiden mutasyonuna benzer şekilde gebelik kaybı öyküsü sayısı arttıkça mutasyonun görülme sıklığı artmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,718).

Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR): MTHFR gen polimorfizmleri geçmişte kalıtsal bir trombofil faktörü olarak görülmüştür, ancak bu mutasyonlar artık tromboz riskinin rutin değerlendirmesinde dikkate alınmamaktadır(116). MTHFR geninin iki mutasyonu incelenmiştir. 677C→T mutasyonu, hafif ila orta şiddette hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Bir Çin meta analizinde 677C→T MTHFR ve TGK arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir(117). Ancak diğer çalışmalarda bu mutasyon ile TGK arasındaki ilişkiyi gösterebilecek bir kanıt bulunamamıştır(114). Daha az iyi çalışılmış olsa da, MTHFR geninin diğer mutasyonları ile TGK arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(117). Bizim çalışmamızda MTHFR C677T polimorfizmi gebelik kaybı grubunda %37,5 normal, %52,5 heterozigot, %10 homozigot olarak bulunmuştur; canlı doğum grubunda ise %43,48 normal, %45,65

heterozigot, %10,87 homozigot olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir( $p=0,743$ ). MTHFR C677T polimorfizminde bir gebelik kaybı, iki gebelik kaybı, üç ve üzeri gebelik kaybı grubunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p=0,403$ ). MTHFR A1298C mutasyonu gebelik kaybı grubunda %37,5 normal, %57,5 heterozigot, %5 homozigot bulunmuştur; canlı doğum grubunda ise %39,86 normal, %48,5 heterozigot, %11,6 homozigot bulunmuştur. Bu oranlar gebelik kaybı ve canlı doğum grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur( $p=0,939$ ). MTHFR C1298C mutasyonu gebelik kaybı sayısına göre her iki grup arasında karşılaştırıldığında bir kayıp, iki kayıp, üç ve üzeri kayıp gruplarında anlamlı bir fark izlenmedi( $p=0,844$ ) Günümüzde TKG ve tromboz etyolojisindeki yeri şüpheli olan ve popülasyonda çok sık karşılaşılan MTHFR polimorfizmlerinin TKG hastalarında tetkik edilmesi ve pozitif bulunması halinde tedavi verilmesi konusunda kar-zarar dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), üriner plazminojen aktivatörü ve temel doku inhibitörüdür. PAI-1'in ana işlevi, plazminojeni proteolitik enzim olan plazmine dönüştürmektir(124). Bir çalışmada PAI-1 4G/5G polimorfizmi, artan PAI-1 konsantrasyonları ve hipofibrinoliz ile ilişkilendirilmiş ve erken gebelik kaybına neden olabileceği savunulmuştur(125). Bir meta-analizde PAI-1 4G/5G polimorfizminin beyaz ırkta TKG gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonucu doğrulamak için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğundan bahsedilmiştir(126). Bizim çalışmamızda PAI 4G/5G polimorfizmi gebelik kaybı grubunda 4G/4G oranı %15 , 4G/5G oranı %60 ve 5G/5G oranı %25 iken canlı doğum grubunda 4G/4G oranı %26 , 4G/5G oranı %52 , 5G/5G %21 olarak bulundu. Her iki grup arasındaki mutasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p=0,347$ ). PAI 4G/5G polimorfizm oranı gebelik kaybı öyküsü sayısına göre bir kayıp, iki kayıp, üç ve üzeri kayıp olarak karşılaştırıldığında da 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı( $p=0,166$ ).

Akkiz trombofili: Edinilmiş trombofili, antifosfolipid sendromunu (AFS) ifade eder. AFS, antifosfolipid antikollarının ve vasküler trombozun ve/veya gebelik komplikasyonunun kalıcı varlığına göre teşhis edilir. Klinik olarak iyi tanınan üç antifosfolipid antikoru (yani, trombozla ilişkili antikollar), lupus antikoagölan (LA), antikardiyolipin antikolları (ACA, IgG ve IgM) ve  $\beta$ 2 glikoprotein I antikollarıdır ( $\alpha\beta$ 2GPI, IgG ve IgM). Miyakis kriterleri 1999 Sapporo sınıflandırmasının bir güncellemesi olarak fikir birliği ile belirlenmiştir. Klinik kriter, “maternal anatomik anormallikler, hormonal anormallikler ve paternal ve maternal kromozomal nedenler dışlanmış, gebeliğin 10. haftasından önce üç veya daha fazla açıklanamayan ardışık spontan abortus”, AFS tanısına yol açabilecek klinik kriterlerden biridir (90). Miyakis kriterleri yayınlandıktan sonra yeni kanıtlar ortaya çıktı. Retrospektif bir kohort çalışmasında, TGK ve AFS'li kadınlar ile açıklanamayan TGK'lı kadınlar arasında gebelik kayıplarının sayısı, gebeliklerin sırası veya anne yaşı açısından fark yoktu. Bu nedenle yazarlar, iki veya daha fazla ardışık veya ardışık olmayan gebelik kaybı öyküsü olan tüm kadınlara APS testi önermenin haklı olduğu sonucuna varmışlardır(127). Bizim çalışmamızda 192 hastanın 7'sine(%3,6) AFS tanısı konmuştur. AFS tanısı olan grupta canlı doğum oranı %42,9 bulunurken AFS tanısı olmayan grupta bu oran %79,5 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0,021$ ). AFS tanısı alan tüm gebeler gebeliklerinde 150mg asetil salisilik asit ve düşük molekül ağırlıklı Heparin kullanmışlardır. Bu farkın oluşma sebebi hasta sayısının az olması olabileceği gibi, antikoagölan tedaviye rağmen AFS hastalarının canlı doğum oranlarının diğer popülasyon seviyelerine yükselmemesi ve AFS tanısı konulurken zaten gebelik kaybı için en önemli prediktif faktörlerden biri olan 3 gebelik kaybı öyküsü olan hastaların çok sayıda olması da olabilir. Bir meta-analizde, Lupus antikoagölanı (LA) ile geç TGK (gebeliğin 13- 24. Haftaları arasında) arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (OR 7.79; %95 GA 2.30-26.45; 9 vaka kontrol çalışmasına dayalı olarak; (n = 2195)(128). Bizim çalışmamızda lupus antikogaölan pozitifliği gebelik kaybı grubunda %12,5 iken canlı doğum grubunda %10,34 bulundu. Her iki grup arasında anlamlı bir fark

izlenmedi( $p=0,993$ ). Lupus antikoagülan seviyeleri de her iki grup arasında benzerdi ; gebelik kaybı 1,1, canlı doğum 1,1 ( $p=0,993$ ).

Opatryny ve arkadaşları(129) Antikardiyolipin IgG antikollarının (ACA), 13 haftalık gebelik öncesi TGK (OR 3.56; %95CI 1.48–8.59; 2 çalışma;  $n=907$ ) ve 24. gebelik haftası öncesi TGK ile ilişkili olduğu bulmuşlardır ( OR 3,57; %95 GA 2,26-5,65; 10 çalışma;  $n=3631$ ). Aynı meta-analizde, 24. gebelik haftasından önce ACA IgM ile TGK arasında bir ilişki bildirilmiştir (OR 5.61, %95CI 1.26-25.03; 4 çalışma;  $n=1822$ ). Yalnızca orta ve yüksek ACA IgM titreleri dahil edildiğinde bu ilişki gözlenmedi (OR 4.03; %95CI 0.84-19.34; 3 çalışma;  $n=1579$ ). Sadece ACA IgM pozitif olan kadınlar için herhangi bir veri yoktu. 24. gebelik haftasından önce pozitif ACA IgG VE IgM ile TGK arasında bir ilişki buldular (OR 5.39; %95CI 3.72-7.82; 10 çalışma;  $n=3534$ ). Santos ve arkadaşları da yapmış oldukları meta analizde benzer bir ilişki bulmuşlardır(130). Bizim çalışmamızda ACA IgM ve IgG pozitif hasta sayısı her ikisinden de birer hasta olmak üzere toplam iki hasta şeklindedir. ACA IgM ve IgG ortalama titrelerine bakıldığında ise, ACA IgM gebelik kaybı grubunda 0,7 MPL-U/ml iken canlı doğum grubunda 0,6 MPL-U/ml bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,758$ ). ACA IgG gebelik kaybı grubunda 1,1 GPL-U/ml bulunurken canlı doğum grubunda 1,4 GPL-U/ml bulunmuştur. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur( $p=0,286$ ). Çalışmamızda hem ACA IgG hem de ACA IgM titreleri tek gebelik kaybı öyküsü, iki gebelik kaybı öyküsü ve üç ve üzeri gebelik kaybı öyküsü grubunda benzer bulundu.

$\beta 2$  glikoprotein I antikorları: 2006'da bir meta-analizde yer alan beş çalışmaya dayanarak,  $\alpha\beta 2$ GPI antikorları ile TGK arasında 13. gebelik haftasından önce istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (OR 2.12; %95CI 0.69-6.53; 5 çalışma;  $n=1788$ )(129). Daha yeni bir meta-analizde, dahil edilen üç çalışmadan biri  $\alpha\beta 2$ GPI antikorları ile TGK arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur(130). Bizim çalışmamızda merkezimizde  $\beta 2$  glikoprotein I antikorları çalışılmadığı için bu konu hakkında sonucumuz yoktur.



Protein C, Protein S ve Antithrombin Eksikliği: Antikoagülan proteinlerin, örneğin protein C, protein S ve Antitrombin'in kalıtsal eksiklikleri daha az yaygın olmasına rağmen venöz tromboembolizm ile ilişkisi faktör V Leiden ve protrombin mutasyonundan daha güçlüdür. RCOG 2023 rehberinde Protein C için TGK ile ilişkisi gösterilemediğini söylerken. Protein S için ilk trimester kayıpları ile ilişkisi olmadığını ancak ikinci trimester kayıpları ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Antitrombin eksikliğininin trombojenik mutasyonlara göre daha az görüldüğünü ifade etmiştir. TGK ilişkisinden ziyade sporadik abortuslarla ilişkili olabileceğini söylemiştir(33,114,131). Bizim çalışmamızda ikinci trimester kaybı öyküsü olan hastaların ortalama protein S değeri 83,3 iken sadece birinci trimester kaybı yaşayan hastaların Protein S değeri 91,4 bulundu. İkinci trimester kayıp öyküsü olan hastaların protein S değerleri daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0,088$ ). Protein C değeri ikinci trimester kaybı olan grupta birinci trimester kaybı olan grupta benzerdi( $p=0,11$ ). Protein C seviyesinin canlı doğum ve gebelik kaybı grupları arasındaki farkı benzerdi( $p=0,282$ ). Protein S seviyesi de her iki grup arasında benzer bulundu( $p=0,577$ ). Antitrombin III seviyelerinde canlı doğum ve gebelik kaybı grubu arasında fark yoktu( $p=0,53$ ). Ancak hastalar bir gebelik kaybı öyküsü, iki gebelik kaybı öyküsü, üç ve üzeri gebelik kaybı öyküsü olarak gruplandırıldığında gebelik kaybı sayısı arttıkça düşen antitrombin III seviyeleri izlendi, sırasıyla 110,2 – 106,0 – 100,2. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,033$ ).

Yüksek plazma homosistein (Hcy) seviyeleri ile tanımlanan hiperhomosisteinemi, venöz tromboembolizm ve olumsuz gebelik sonuçları (nöral tüp defektleri, preeklampsi ve plasenta dekolmanı) için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Plazma homosistein seviyeleri, TGK ile ilişkili olduğu öne sürülen kandaki B6 vitamini seviyeleri, vitamin B12, folat, MTHFR mutasyonları, ileri yaş ve hipotiroidizm dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından belirlenir(132). Birkaç çalışma çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Küçük bir çalışmada, TGK'lı 20 kadında ( $19,2 \pm 6,14 \mu\text{M}$ ) ve açıklanamayan infertilitesi olan 20 kadında ( $21,05 \pm 8,78 \mu\text{M}$ ) açlık total plazma homosistein

düzeyleri, sağlıklı kontrollere ( $7,85 \pm 3,31 \mu\text{M}$ ;  $p < 0,05$ ) kıyasla daha yüksekti(133). Açıklanamayan TKG'sı olan 107 kadın ve 343 fertil kadın kontrol grubunu içeren bir vaka kontrol çalışmasında, Hiperhomosisteineminin TKG için önemli risk faktörü olduğu bulundu ( $\text{OR}=7.02$ ; %95CI 3.85-12.80). Bununla birlikte, bu çalışma aynı zamanda B12 vitamini eksikliği için TKG ile bir ilişki bulmuştur ( $\text{OR} 16.39$ ; %95CI 7.71-34.80), folat eksikliği TKG olan kadınlara (%2.56) kıyasla kontrollerde (%63.47) daha yaygındı ( $\text{OR}=0,015$ ; %95 GA 0,0036-0,064)(134). Bizim çalışmamızda gebelik kaybı grubunda homosistein seviyesi  $10,85 (6,60-24,80) \mu\text{M}$  bulunurken canlı doğum grubunda  $9,40 (4,90-37,00) \mu\text{M}$  bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,023$ ).

Gebelik kaybı öyküsü ve homosistein yüksekliği arasındaki ilişkiye bakıldığında bir gebelik kaybı öyküsü olan grupta homosistein seviyesi  $9,50(5,20-17,90) \mu\text{M}$ , iki gebelik kaybı olan grupta  $9,55(4,90-23,40) \mu\text{M}$ , üç gebelik kaybı olan grupta  $10,30(5,10-37,00) \mu\text{M}$  bulunmuştur. Gebelik kaybı öyküsü sayısı arttıkça homosistein seviyelerinin artışı söz konusu olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $0,279$ ). Aynı zamanda homosistein düzeyi ile 12 hafta altı gebelik kaybı sayısı arasında pozitif yönde ( $r=0,175$ ;  $p=0,032$ ) anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Konjenital Uterin Malformasyonlar: Konjenital uterin malformasyonlar ile tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) arasındaki ilişki iyi belgelenmiştir, ancak bu popülasyondaki kesin prevalans net bir şekilde tanımlanmamıştır(135). Bir meta-analizde, septat uterus ( $\text{RR} 2.65$ , %95CI 1.39-5.09,  $I^2=\%93$ ) ve bikornuat uterusu ( $\text{RR} 2.32$ ; %95CI 1.05-5.13,  $I^2=\%87$ ) olan kadınlarda birinci trimester gebelik kaybı olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Arkuat uterusu ( $\text{RR} 2,27$ ; %95CI 0,64-7,96,), septat uterusu ( $\text{RR} 2,95$ ; %95CI 1,51-5,77, ,  $I^2=\%39$ ) ve bikornuat uterusu ( $\text{RR} 2.90$ ; %95CI 1.56-5.41, 4 çalışmaya göre,  $I^2=\%0$ ), olan hastalarda kontrollerine kıyasla ikinci trimester gebelik kaybı olasılığında artış izlendi(136). Bizim çalışmamızda da uterin septum, arkuat uterus, uterus bikornus , asherman sendromu gibi uterin anomalilerin görülme sıklığı gebelik kaybı grubunda canlı doğum grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. ( $p=0,028$ )

#### Çalışmamızın Güçlü Yönleri:

- 1) Prospektif bir çalışma olması
- 2) Tekrar gebe kalan hasta sayısı açısından büyük örneklem hacmi
- 3) Ülkemizdeki TKG hastalarının trombofili başta olmak üzere diğer parametrelerin de görülme sıklığına ışık tutması
- 4) Tek gebelik kaybı olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve bu sayede gebelik kaybı sayısına göre hastaların karşılaştırılabilmesi
- 5) Hastalardan gebelik kaybı için risk faktörü olabileceği düşünülen çok sayıda parametrenin çalışılmış olması

#### Çalışmamızın Zayıf Yönleri:

- 1) Hiç gebelik kaybı yaşamamış sağlıklı kontrol grubumuz olmaması, bu sebeple sağlıklı grup ve gebelik kaybı grubunu karşılaştıramamış olunması
- 2) Tarafımıza başvuran hastalara yönetim algoritmamıza göre tedavi başlamış olmamız sebebi ile ilaç kullanımı olmayan kontrol grubumuzun olmaması. Buna sekonder olarak trombofili varlığında ilaç kullanımının (Asprin, DMAH gibi) canlı doğum üzerindeki etkisi hakkında yorum yapılamaması

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gebelik kaybı yönetimi oldukça tartışmalı ve bilinmeyi çok olan bir konudur. Uluslararası ve ulusal kurumlarca tekrarlayan gebelik kaybı tanısına dahi farklı yaklaşımlar mevcuttur. Tanısına dahi fikir birliği kurulamamış bir konu hakkında yönetim süreci ve tedavi hakkında fikir birliği kurulması beklenemez. İstenilecek tetkikler ve başlanacak tedavilerde oldukça farklı yaklaşımlar mevcuttur. Tekrarlayan gebelik kaybı hastalarının yönetimi bu konuda uzmanlaşmış kliniklerce yapılmalıdır. Gebelik kaybı yönetimi bir algoritma dahilinde yapılmadığı sürece oldukça karmaşık ve kolayca yanlışlar yapılabilen bir konudur, bu sebeple yönetimin bir algoritma dahilinde yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda gebelik kaybı yaşamış olan hastaların sonraki gebeliklerindeki canlı doğum oranlarını etkileyen en önemli faktörün önceki gebelik kaybı sayısı olduğu görülmektedir. Sonuçlarımıza göre maternal kromozomal anomali varlığının, uterin anomali varlığının, AFS varlığının, homosistein ve antitrombin-III seviyelerinin canlı doğum oranına etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda herediter trombofili varlığının canlı doğum üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmamızda herediter trombofilisi olan hastalarda antikoagülan tedavi verilmeyen kontrol grubumuz olmadığı için herediter trombofili varlığının antikoagülan tedavi kullanmayan hasta grubunda canlı doğuma olan etkisinden söz etmek ve antikoagülan tedavinin canlı doğum oranlarına etkisinden söz etmek mümkün değildir. Bu konunun daha net anlaşılabilmesi için daha çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca gebelik kaybı ve genetik ilişkisi, bilinmeyi çok olan ve üzerinde çalışılıp aydınlatılması gereken bir konudur. Array CGH, whole genome screening(WGS), whole exome screening (WES) gibi yeni nesil genetik tetkikler günümüzde çalışılabilirse dahi çıkan sonuçlarla gebelik kaybını ilişkilendirilebilmesi için gerekli veri havuzu henüz oluşmamış görünmektedir. Gelecekte trombofililer ile olan önerimiz gibi özellikle yeni nesil genetik testler ile ilgili de daha çok sayıda çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
TKG	Tekrarlayan Gebelik Kaybı
AMH	Anti Müllarian Hormon
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
RCOG	Royal College Obstetrics and Gynecology
VKI	Vücut Kitle İndeksi
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
NK	Natural Killer
IVF	In Vitro Fertilizasyon
AFS	Antifosfolipid Sendrom
PKOS	Polikistik Over Sendromu
VTE	Venöz Tromboemboli
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
AT3	Antitrombin III
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
PT	Protrombin
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PGT	Preimplantasyon Genetik Test

## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
Tablo 1	Hastaların genel özellikleri	29
Tablo 2	Hastalara ait genel özelliklerin iki grup arasında karşılaştırılması	30
Tablo 3	Hastalara ait gebelik kaybı sayısının iki grup arasında karşılaştırılması	31
Tablo 4	Tiroid parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması	31
Tablo 5	AFAS, akkiz trombofili ve otoantikör parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması	32
Tablo 6	Endokrin parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılmasıastaların demografik özellikleri	32
Tablo 7	Kromozomal anomalilerin ve kalıtsal trombofililerin iki grup arasında karşılaştırılması	33
Tablo 8	Kalıtsal trombofili varlığına göre iki grubun karşılaştırılması	34
Tablo 9	İlaç kullanım oranlarının iki grup arasında karşılaştırılması	34
Tablo 10	Kategorik değişkenlerin gebelik kaybı sayısı grupları arasında karşılaştırılması	35
Tablo 11	Nümerik değişkenlerin gebelik kaybı sayısı grupları arasında karşılaştırılması	36
Tablo 12	Toplam abortus sayısı, 12 hafta altı abortus sayısı ve 12 hafta üstü abortus sayısı ile diğer sayısal değişkenler arasındaki korelasyon	37
Tablo 13	Kadın yaş gruplarının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarındaki dağılımı	38
Tablo 14	Hastaların radyolojik özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
Şekil 1	Kadın yaşı ve gebelik kaybı ilişkisi	5
Şekil 2	Gebelik kaybı sayısı ve canlı doğuma ulaşma oranları	6
Şekil 3	Tekrarlayan gebelik kaybı için genetik risk faktörleri	12
Şekil 4	Uterin anormallikler ve tekrarlayan gebelik kaybı	14
Şekil 5	Bozulmuş endometriyal fonksiyon ve gebelik kaybı	17
Şekil 6	Kadın yaşının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı için ROC eğrisi	38
Şekil 7	Toplam abortus sayısının gebelik kaybı ve canlı doğum gruplarını ayırmadaki performansı için ROC eğrisi	39
Şekil 8	Kadın yaşı ve gebelik kaybı sayısının canlı doğumla ilişkisi	42

## 6. KAYNAKLAR

1. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*. 2015 Mar;30(3):495-8. doi: 10.1093/humrep/deu299.
2. Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: A consensus statement of nomenclature, definitions and outcome. *Fertil Steril*. 2011;95(3):857. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2010.09.006
3. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2). doi:10.1093/HROPEN/HOY004
4. Maternity and Births | Publications | Data Tables | Health Topics | ISD Scotland. Accessed April 5, 2023. <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Maternity-and-Births/Publications/data-tables.asp>
5. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ : British Medical Journal*. 2000;320(7251):1708. doi:10.1136/BMJ.320.7251.1708
6. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Human Reproduction*. 2016;31(11):4-24. doi:10.1093/humrep/dew169
7. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. Published online 2013. doi:10.1186/1741-7015-11-154
8. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. *Early Pregnancy Loss*. Published online 1988:9-17. doi:10.1007/978-1-4471-1658-5\_2
9. 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(4):777-82. doi:10.1093/humrep/dev014
10. Hedegaard S, Landersoe SK, Olsen LR, Krog MC, Kolte AM, Nielsen HS. Stress and depression among women and men who have experienced recurrent pregnancy loss: focusing on both sexes. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1172-1180. doi:10.1016/J.RBMO.2021.03.012
11. Brier N. Grief following miscarriage: A comprehensive review of the literature. *J Womens Health*. 2008;17(3):451-464. doi:10.1089/jwh.2007.0505



12. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, et al. A National Survey on Public Perceptions of Miscarriage HHS Public Access Author manuscript. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1313-1320. doi:10.1097/AOG.0000000000000859
13. Farren J, Jalnbrand M, Falconieri N, et al. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2021;57(1):141-8. doi:10.1002/uog.23147
14. Musters AM, Koot YEM, Van Den Boogaard NM, et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. doi:10.1093/humrep/des374
15. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. [www.eshre.eu/guidelines](http://www.eshre.eu/guidelines)
16. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidegaard Ø, Andersen AMN, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? *Obstetrics and Gynecology.* 2012;119(1):37-43. doi:10.1097/AOG.0B013E31823C0413
17. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *The BMJ.* 2019;364. doi:10.1136/BMJ.L869
18. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kuttah WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1. 2020;6(1):1-19. doi:10.1038/s41572-020-00228-z
19. 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 and Gynecology and Reproductive Biology.* 2010;150(1):24-7. doi:10.1016/J.EJOGRB.2010.02.015
20. Du Fossé NA, Van Der Hoorn MLP, Van Lith JMM, Le Cessie S, Lashley EELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis • Introduction • Methods Systematic search Eligibility criteria Data extraction Risk of bias assessment Statistical analysis • Results Study selection Study characteristics Definition of outcome Risk of bias Narrative synthesis Quantitative synthesis of paternal age effects Maternal age effects Additional analyses • Discussion. *Hum Reprod Update.* 2020;26(5):650-69. doi:10.1093/humupd/dmaa010
21. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard Ø, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: A nationwide, registry-based cohort study. *Human Reproduction.* 2021;36(4):1065-1073. doi:10.1093/humrep/deaa326

22. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167-76. doi:10.1016/J.AJOG.2019.12.006
23. Pathak R, Mustafa M, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Banerjee BD. Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels. *Clin Biochem.* 2010;43(1-2):131-5. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2009.09.019
24. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss Presented at the American Society for Reproductive Medicine Meeting, Honolulu, Hawaii, October 18 - 22, 2014. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927-31. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2015.06.044
25. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic Endometritis Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment. doi:10.1177/19337191113508817
26. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al Wattar BH, Quenby S. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):689-97. doi:10.1111/jog.14585
27. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. doi:10.1038/s42003-020-0763-1
28. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):654-667. doi:10.1038/NRENDO.2016.116
29. Leung LWS, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2015;37(9):791-7. doi:10.1016/S1701-2163(15)30149-3
30. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2010;108(2):135-8. doi:10.1016/J.IJGO.2009.09.019
31. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Chiu Li T. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 94:290-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.021

32. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*. 2007;114(2):170-86. doi:10.1111/J.1471-0528.2006.01193.X
33. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li T. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. *BJOG*. Published online June 19, 2023. doi:10.1111/1471-0528.17515
34. Avalos LA, Roberts SCM, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and Type of Alcohol during Early Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *Subst Use Misuse*. 2014;49(11):1437. doi:10.3109/10826084.2014.912228
35. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012;18(12):1754-67. doi:10.1038/NM.3012
36. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851-905. doi:10.1210/ER.2014-1045
37. Erkenbrack EM, Maziarz JD, Griffith OW, et al. The mammalian decidual cell evolved from a cellular stress response. *PLoS Biol*. 2018;16(8). doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.2005594
38. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. *Elife*. 2017;6. doi:10.7554/ELIFE.31274
39. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. *Commun Biol*. 2020;3(1). doi:10.1038/S42003-020-0763-1
40. Grewal S, Carver JG, Ridley AJ, Mardon HJ. Implantation of the human embryo requires Rac1-dependent endometrial stromal cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(42):16189-194. doi:10.1073/PNAS.0806219105
41. Weimar CHE, Kavelaars A, Brosens JJ, et al. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to discriminate between high- and low-quality human embryos. *PLoS One*. 2012;7(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0041424
42. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2007;25(6):445-53. doi:10.1055/S-2007-991042
43. Menkhorst EM, Van Sinderen ML, Rainczuk K, Cuman C, Winship A, Dimitriadis E. Invasive trophoblast promote stromal fibroblast decidualization via Profilin 1 and ALOX5. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-05947-0

44. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980;1(1):3-19. doi:10.1016/S0143-4004(80)80012-9
45. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983;4(4):397-413. doi:10.1016/S0143-4004(83)80043-5
46. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5. doi:10.1186/1477-7827-5-6
47. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2-3):303-11. doi:10.1387/IJDB.082764GB
48. James JL, Stone PR, Chamley LW. The effects of oxygen concentration and gestational age on extravillous trophoblast outgrowth in a human first trimester villous explant model. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2699-2705. doi:10.1093/HUMREP/DEL212
49. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Bulmer JN, Searle RF, Robson SC. Low oxygen concentrations inhibit trophoblast cell invasion from early gestation placental explants via alterations in levels of the urokinase plasminogen activator system. *Biol Reprod*. 2006;74(2):403-9. doi:10.1095/BIOLREPROD.105.047332
50. Murakami K, Lee YH, Lucas ES, et al. Decidualization induces a secretome switch in perivascular niche cells of the human endometrium. *Endocrinology*. 2014;155(11):4542-53. doi:10.1210/EN.2014-1370
51. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):479-94. doi:10.1038/S41574-020-0372-6
52. Menkhorst EM, Van Sinderen M, Correia J, Dimitriadis E. Trophoblast function is altered by decidual factors in gestational-dependant manner. *Placenta*. 2019;80:8-11. doi:10.1016/J.PLACENTA.2019.03.013
53. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S6.e1-S6.e4. doi:10.1016/J.AJOG.2015.07.050
54. Kelleher AM, Milano-Foster J, Behura SK, Spencer TE. Uterine glands coordinate on-time embryo implantation and impact endometrial decidualization for pregnancy success. *Nat Commun*. 2018;9(1). doi:10.1038/S41467-018-04848-8
55. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta*. 2017;60:134-9. doi:10.1016/J.PLACENTA.2017.06.007

56. McCloskey C, Rada C, Bailey E, et al. The inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel KIR7.1 controls uterine excitability throughout pregnancy. *EMBO Mol Med*. 2014;6(9):1161-74. doi:10.15252/EMMM.201403944
57. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):769-84. doi:10.1093/HUMUPD/DML029
58. Csapo A. The luteo-placental shift, the guardian of pre-natal life. *Postgrad Med J*. 1969;45(519):57-64. doi:10.1136/PGMJ.45.519.57
59. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod*. 2002;17(2):446-51. doi:10.1093/HUMREP/17.2.446
60. Robberecht C, Pexsters A, Deprest J, Fryns JP, D'Hooghe T, Vermeesch JR. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):933-42. doi:10.1002/PD.3936
61. Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss-approaches and outcomes. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2). doi:10.1016/J.EJMG.2019.04.001
62. Goldstein M, Svirsky R, Reches A, Yaron Y. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2956-60. doi:10.1080/14767058.2016.1269317
63. Starosti MR, Sosin OA, McCo RC. Single-cell analysis of human embryos reveals diverse patterns of aneuploidy and mosaicism. *Genome Res*. 2020;30(6):814-26. doi:10.1101/GR.262774.120
64. Hahnemann JM, Vejerslev LO. European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC)-Fetal and Extrafetal Cell Lineages in 192 Gestations With CVS Mosaicism Involving Single Autosomal Trisomy. *J Med Genet*. 1997;70:179-87. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19970516)70:2
65. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):143-54. doi:10.1016/J.OGC.2017.10.007
66. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(6):379-85. doi:10.1093/MOLEHR/GAR003
67. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod*. 2012;27(7):1882-86. doi:10.1093/HUMREP/DES102
68. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome

segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):706-22.  
doi:10.1093/HUMUPD/DMX026

69. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):143-54.  
doi:10.1016/J.OGC.2017.10.007

70. Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, Lewallen K, Hassold TJ. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2671-80.  
doi:10.1002/AJMG.A.37795

71. Wang H, Yuan D, Wang S, et al. Cytogenetic and genetic investigation of miscarriage cases in Eastern China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(20):3385-90. doi:10.1080/14767058.2019.1572738

72. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1076-82.  
doi:10.1093/HUMREP/DEI417

73. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod*. 2018;33(4):579-87. doi:10.1093/HUMREP/DEY021

74. Ibrahim Y, Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss. *Transl Androl Urol*. 2018;7(Suppl 3):S317-27.  
doi:10.21037/TAU.2018.05.14

75. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(1):58-65. doi:10.1016/J.RBMO.2016.09.014

76. McCoy RC, Demko ZP, Ryan A, et al. Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development. *PLoS Genet*. 2015;11(10). doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1005601

77. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71. doi:10.1093/HUMUPD/DMR028

78. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):416-22. doi:10.1016/J.RBMO.2009.11.021

79. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019;43(2):74-9. doi:10.1053/J.SEMPERI.2018.12.003

80. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):103-12. doi:10.1016/J.OGC.2013.10.003
81. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21). doi:10.3390/IJMS20215332
82. Marron K, Walsh D, Harrity C. Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(2):199-210. doi:10.1007/S10815-018-1300-8
83. Fu B, Zhou Y, Ni X, et al. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity.* 2017;47(6):1100-13.e6. doi:10.1016/J.IMMUNI.2017.11.018
84. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):601-10. doi:10.1111/J.1600-0897.2010.00852.X
85. Liu S, Wei H, Li Y, et al. Downregulation of ILT4+ dendritic cells in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(4). doi:10.1111/AJI.12998
86. Salamonsen LA, Hannan NJ, Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):437-44. doi:10.1055/S-2007-991041
87. Papas RS, Kutteh WH. A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(5):371-79. doi:10.1097/GCO.0000000000000647
88. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriage Green-Top Guideline No. 17.; 2011.
89. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(4):260-5. doi:10.1097/GCO.0000000000000086
90. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/J.1538-7836.2006.01753.X
91. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(7):433-40. doi:10.1038/S41584-018-0032-6

92. Chamley LW, Duncalf AM, Michell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet*. 1998;352(9133):1037-8. doi:10.1016/S0140-6736(05)60080-3
93. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(6):1514-21. doi:10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0F
94. Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*. 2015;67(1):56-70. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.030
95. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus*. 2003;12(7):535-8. doi:10.1191/0961203303LU397OA
96. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(1). doi:10.1111/AJI.13200
97. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71(5):843-8. doi:10.1016/S0015-0282(99)00091-6
98. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(3):587-600.e1. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2019.11.003
99. Kakita-Kobayashi M, Murata H, Nishigaki A, et al. Thyroid Hormone Facilitates in vitro Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells via Thyroid Hormone Receptors. *Endocrinology*. 2020;161(6). doi:10.1210/ENDOCR/BQAA049
100. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevc YB, Maheshwari A, Coomarasamy A. Subclinical hypothyroidism and antithyroid autoantibodies in women with subfertility or recurrent pregnancy loss: Scientific Impact Paper No. 70 June 2022: Scientific Impact Paper No. 70 June 2022. *BJOG*. 2022;129(12):e75-e88. doi:10.1111/1471-0528.17187
101. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92. doi:10.1210/JC.2013-2350
102. Boomsma CM, Fauser BCJM, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):72-84. doi:10.1055/S-2007-992927



103. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):572-6. doi:10.1016/J.RBMO.2009.06.003
104. Sugiura-Ogasawara M, Sato T, Suzumori N, Kitaori T, Kumagai K, Ozaki Y. The polycystic ovary syndrome does not predict further miscarriage in Japanese couples experiencing recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61(1):62-7. doi:10.1111/J.1600-0897.2008.00662.X
105. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2014;102(2):455-9. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.05.005
106. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1315-26. doi:10.1093/HUMREP/DEW048
107. Murakami K, Bhandari H, Lucas ES, et al. Deficiency in clonogenic endometrial mesenchymal stem cells in obese women with reproductive failure--a pilot study. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0082582
108. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod*. 2018;33(4):654-65. doi:10.1093/humrep/dey029
109. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod*. 2014;29(2):208-19. doi:10.1093/HUMREP/DET424
110. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128. doi:10.1007/S11239-015-1309-0
111. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med*. 2012;14(1):39-50. doi:10.1038/GIM.0B013E31822E575B
112. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171-196. doi:10.1111/J.1365-2141.2005.05847.X

113. Gao H, Tao F biao. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339-46. doi:10.1016/j.thromres.2014.12.001
114. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-8. doi:10.1016/S0140-6736(03)12771-7
115. Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, et al. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:90-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.01.056
116. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns.* 2016;25(5):901-11. doi:10.1007/S10897-016-9956-7
117. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):283-90. doi:10.1007/S00404-015-3894-8
118. The Lancet. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *The Lancet.* 2021;397(10285):1597. doi:10.1016/S0140-6736(21)00954-5
119. Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep.* 2019;92(2):106-10. doi:10.15386/CJMED-1097
120. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1269-73. doi:10.3109/14767058.2015.1044431
121. 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.* 2015;291(3):671-79. doi:10.1007/S00404-014-3443-X
122. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339-46. doi:10.1016/J.THROMRES.2014.12.001
123. Hansda J, Roychowdhury J. Study of thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(5):536-40. doi:10.1007/s13224-012-0197-x
124. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):631-40. doi:10.1160/TH05-01-0033

125. 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(2):77-82. doi:10.1007/BF03346557
126. Liu Y. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1051-6. doi:10.12659/MSM.892898
127. Van Den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188-92. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.09.002
128. Galli M. Clinical Utility of Laboratory Tests Used to Identify Antiphospholipid Antibodies and to Diagnose the Antiphospholipid Syndrome. doi:10.1055/s-0028-1085474
129. Opatrny 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(11):2214-21.
130. Santos T da S, Ieque AL, de Carvalho HC, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78-87. doi:10.1016/J.JRI.2017.09.007
131. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348(9032):913-6. doi:10.1016/S0140-6736(96)04125-6
132. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):459-69. doi:10.1016/s1521-6934(03)00009-9
133. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, et al. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thromb J*. 2007;5. doi:10.1186/1477-9560-5-10
134. Puri M, Kaur L, Walia GK, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med*. 2013;41(5):549-54. doi:10.1515/jpm-2012-0252
135. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-29. doi:10.1093/humupd/dmn018

136. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):665-83. doi:10.1016/j.rbmo.2014.09.006

## 7. EKLER

Gebelik kaybı yönetim algoritmamızın tamamı bu bölümde paylaşılmıştır

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	TÜM GEBELİK KAYIPLARINDA
Yaş	-Çifte hem erkek hem kadın yaşının ileri olmasının anoploidi oranını çok artırdığı bilgisi verilir
VKI	-Çifte ideal VKI'sinin 25 altı olduğu, özellikle 30 ve üzerine çıktığında kayıp olasılığının yükseldiği anlatılır. -VKI 40 ve üzeri olana gebe kalmaması gerektiği ifade edilir. -VKI 35 üzeri olan mutlaka diyetisyene refere edilir.
Alkol Tüketimi	-Maternal/Paternal Alkol tüketimi olana haftada 4'ten fazlasının düşük oranını artırdığı ifade edilir, bırakması önerilir.
Sigara Kullanımı	-Maternal/Paternal sigara kullanımının düşük olasılığını artırdığı ve bırakması gerektiği ifade edilir. Sigara bırakma polikliniğine yönlendirilir.
Stress	-Stresin düşük için önemli bir neden olduğu ve bu anlamda yaşam şekli değişiklikleri yapması gerektiği anlatılır. Düzenli egzersiz, stres yaratan faktörlerden uzak durma, yoga vs....önerilir
Fizik Muayene	-Her GK hastasına eksiksiz fizik ve jinekolojik muayene yapılmalıdır
Tam Kan Sayımı	-Tüm GK hastalarına Tam Kan Sayımı yapılmalı ve anormal bulgu var ise araştırılmalı ve düzeltilmelidir. ( Anemi, trombositopeni...)
Geniş Rutin	-Tüm GK hastalarına elektrolitler, renal ve karaciğer fonksiyonları ve lipid profili çalışılmalıdır.
Tiroid Fonksiyonları	-Serum TSH ve Anti-tiroid antikorlar bakılır. -Serum TSH düzeyinin 2.5 ve altında olması, antitiroidlerin negatifliği idealdir. -Serum TSH 4 üzeri ise mutlaka levotiroksin replasmanı başlanır, TSH 4'ün altına inen doz bulunur ve idameye geçilir. -Otoantikörler pozitif ve serum TSH 2.5 altında ise replasman yapılmaz. -Otoantikörler pozitif ve serum TSH düzeyi 2.5 - 4 arası ise düşük doz levotiroksin replasmanı yapılır .
Karbonhidrat Entoleransı	-PCOS olgularında TGK konusu tartışmalı olmakla birlikte gebelik komplikasyonlarının yüksek olması, PCOS olgularında insülin direnci varlığını araştırmayı gerekli kılmaktadır. -VKI 30 ve üzerine 75 g OGTT yapılmalıdır. -İnsülin direnci saptandığında diyet - metformin-d chiaroinositol başlanabilir. Gebelikte devam edilir
Vitaminler	-Vitamin D düzeyi ölçülmelidir. 20'nin altında ise replasman yapılmalıdır. -Vit D replasmanı IM veya Oral yapılabilir. 50000 ünite/hafta IM , 6 hafta.. yüklemeyi takiben 10 damla/gün oral idame ya da 300000 Ü/ hafta oral 6 hafta yüklemeyi takiben 10 damla/gün oral idame olarak yapılabilir. Vitamin B6, B12 düzeyleri ölçülmelidir ve eksik ise tamamlanmalıdır.

## 12 HAFTADAN KÜÇÜK TEK KAYIP (GENETİK NEDENLER)

- 12 haftadan önce ilk kayıpta abort olmamış ve intrauterin gebelik kesesi ve / veya fetal nod var ise hastaya D/C yapılır.
- Fetal materyal array CGH (14) veya SNP ile incelenir. Amaç maternal kontaminasyonun ekarte edilmesidir\*. Fetusta trizomi / monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.
- Maternal / Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yok ise folic asid ile gebeliğe izin verilir. Gebelikte başka tedavi gerekmez.
- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT - A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.

## 12 HAFTADAN KÜÇÜK 2 KAYIP (GENETİK NEDENLER)

<b>12 haftadan önce ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edecek şekilde genetik analiz yapılmış ve anormal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Gebelik cerrahi veya medikal olarak sonlandırılır. 2. kayıpta genetik analiz yapılması gerekmez.</li><li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır. Maternal / Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yok ise folic asid ile gebeliğe izin verilir.</li><li>- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li><li>- Tercih IVF PGT-A yapılma yönündedir.</li></ul>
<b>12 haftadan önce ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edemeyecek şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa veya yapılmadıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Gebelik cerrahi olarak sonlandırılır ve fetal materyal array CGH veya SNP ile incelenir.</li><li>- Fetusta trizomi/monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li><li>- Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yok ise folic asid ile gebeliğe izin verilir. Gebelikte başka tedavi gerekmez.</li><li>- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li></ul>
<b>12 haftadan önce ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Materyalden genetik inceleme yapılmaz ve diğer nedenlere odaklanılır. (24)</li><li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li></ul>

<b>12 HAFTADAN KÜÇÜK 3 VE DAHA FAZLA KAYIP (GENETİK NEDENLER)</b>	
<b>12 haftadan önceki kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve anormal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi veya medikal olarak sonlandırılır. Sonraki kayıplarda genetik analiz yapılması gerekmez.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır. Maternal /Paternal karyotip normalise doğal seleksiyon olarak kabul edilir.</li> <li>- Maternal/Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır. Tercih IVF PGT-A yapıma yönündedir.</li> </ul>
<b>12 haftadan önceki kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edemeyecek şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa veya yapılmadıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi olarak sonlandırılır ve fetal materyal array CGH veya SNP ile incelenir. Fetusta trizomi/monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kankaryotiplendirme yapılır.</li> <li>- Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yok ise folic asid ile gebeliğe izin verilir. Gebelikte başka tedavi gerekmez. Bu özelliklerde bir çifte yapılacak IVF PGT-A sonraki abortus riskini azaltmayacaktır</li> <li>- Maternal/Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li> </ul>
<b>12 haftadan önceki kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Materyalden genetik inceleme yapılmaz ve diğer nedenlere odaklanılır.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> </ul>

<b>12 HAFTADAN BÜYÜK TEK KAYIP (GENETİK NEDENLER)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 haftadan sonraki ilk kayıpta abort olmamış ve intrauterin gebelik var ise gebelik planlı olarak sonlandırılır. (25)</li> <li>- Fetus kromozom anomalisi açısından incelenir.</li> <li>- Fetusta trizomi/monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> <li>- Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yok ise folic asid ile gebeliğe izin verilir. Gebelikte başka tedavi gerekmez.</li> <li>- Maternal/Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li> </ul>

<b>12 HAFTADAN BÜYÜK 2 KAYIP (GENETİK NEDENLER)</b>	
<b>12 haftadan büyük ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve anormal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi veya medikal olarak sonlandırılır. 2. kayıpta genetik analiz yapılması gerekmez.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> <li>- Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir. Diğer sistemlerde sorun yoksa folic asid ile gebeliğe izin verilir.</li> <li>- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır. Tercih IVF PGT-A yapılma yönündedir.</li> </ul>
<b>12 haftadan büyük ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edemeyecek şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa veya yapılmadıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi olarak sonlandırılır ve fetal materyal CGH ile incelenir.</li> <li>- Fetusta trizomi / monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> <li>- Maternal / Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir ve diğer nedenlere odaklanılır.</li> <li>- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT- A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li> </ul>
<b>12 haftadan önce ilk kayıpta maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Materyalden genetik inceleme yapılmaz ve diğer nedenlere odaklanılır.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> </ul>

<b>12 HAFTADAN BÜYÜK 3 VE DAHA FAZLA KAYIP (GENETİK NEDENLER)</b>	
<b>12 haftadan sonraki kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve anormal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi veya medikal olarak sonlandırılır. Sonraki kayıplarda genetik analiz yapılması gerekmez.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır. Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir.</li> <li>- Maternal / Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır. Tercih IVF PGT-A yapılma yönündedir.</li> </ul>
<b>12 haftadan sonraki kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edemeyecek şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa veya yapılmadıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebelik cerrahi olarak sonlandırılır ve fetal materyal array CGH veya SNP ile incelenir.</li> <li>- Fetusta trizomi/monozomi saptanırsa maternal ve paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> <li>- Maternal /Paternal karyotip normal ise doğal seleksiyon olarak kabul edilir.</li> <li>- Bu özelliklerde bir çifte yapılacak IVF PGT-A sonraki abortus riskini - azaltmayacaktır</li> <li>- Maternal/Paternal translokasyon saptandığında çift ile görüşülür ve olasılık anlatılarak IVF PGT-A yapılabilir ya da spontan gebeliğe bırakılır.</li> </ul>
<b>Önceki 12 haftadan büyük kayıplarda maternal kontaminasyonu ekarte edecek* şekilde genetik analiz yapılmış ve normal saptandıysa;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Materyalden genetik inceleme yapılmaz ve diğer nedenlere odaklanılır.</li> <li>- Maternal ve Paternal periferik kan karyotiplendirme yapılır.</li> </ul>



HEREDİTER TROMBOFİLİ	12 haftadan küçük tek kayıp	12 haftadan küçük 2 kayıp	12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp	12 haftadan büyük tek kayıp	12 haftadan büyük 2 kayıp	12 haftadan büyük 3 ve üzeri kayıp
<b>İzole PAİ -1 4G/5G Mutasyon varlığı</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar	, 400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin - Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH doğuma kadar kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin - Doğuma kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar .	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin - Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH -doğuma kadar kadar.
<b>İzole FV</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin- Doğuma kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar .	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin - Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH doğuma kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin - Doğuma kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında - 16. Haftaya kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin - Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH -doğuma kadar kadar.
<b>İzole PT</b>	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.
<b>İzole MTHFR 677 homozigot</b>	1200 mcg FA	1200mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.	1200 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar	1200 mcg FA	1200mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.	1200 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH.
<b>İzole MTHFR 677 heterozigot</b>	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.
<b>İzole AT3</b>	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA Gebelik başlangıcında LMWH - 16. Haftaya kadar .	400 mcg FA	400 mcg FA	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar.
<b>PT, MTHFR, AT3 lerin ikisi birarada</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin - Doğuma kadar.	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin - Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar .	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH doğuma kadar kadar .	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin- Doğuma kadar.	Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH 16. Haftaya kadar .	Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin– Doğuma kadar. Gebelik başlangıcında LMWH doğuma kadar kadar .

<b>ANTİFOS-FOLİPİD SENDROM</b>	<b>12 haftadan küçük tek kayıp</b>	<b>12 haftadan küçük 2 kayıp</b>	<b>12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp kayıp</b>	<b>12 haftadan büyük tek kayıp</b>	<b>12 haftadan büyük 2 kayıp</b>	<b>12 haftadan büyük 3 ve üzeri kayıp</b>
<b>ACA Ig G Pozitif</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH
<b>ACA Ig M Pozitif</b>	400 FA	400 FA	400 FA	400 FA	400 FA	400 FA
<b>ACA Ig G ve M Pozitif</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH
<b>LA Pozitif (6 Hafta arayla 2 kez)</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH
<b>Anti beta 3 glikoprotein</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH
<b>Parametrelerden 2 tanesi pozitif</b>	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyon el 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcında 16. Haftaya kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspirin – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH	400 mcg FA Prekonsepsiyonel 150 mg Aspiri – Doğuma kadar Gebelik başlangıcından doğuma kadar LMWH

UTERİN FAKTÖRLER	12 haftadan küçük tek kayıp	12 haftadan küçük 2 kayıp	12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp kayıp	12 haftadan büyük tek Kayıp	12 haftadan büyük 2 kayıp	12 haftadan büyük 3 ve üzeri kayıp
<b>Arkuat</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz
<b>Septum</b>	Cerrahi Yapılmaz	Total septumda cerrahi yapılır. Subtotal septum da cerrahi yapılmaz	Total/Parsiyel septum cerrahi yapılır	Total septum cerrahi yapılır Parsiyel septum cerrahi yapılmaz	Total/Parsiyel septum cerrahi yapılır	Total/Parsiyel septum cerrahi yapılır
<b>T / Y Shape</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	T / Y shape cerrahi yapılır. Adezyon olasılığı hakkında hastaya bilgi verilir	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi yapılmaz	T / Y shape cerrahi yapılır. Adezyon olasılığı hakkında hastaya bilgi verilir
<b>Bikornus</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz. Fakat hasta ile artı ve eksileri konuşulur. Datası yoktur. Postoperatif adezyon ve yeniden cerrahi olasılığı vardır.	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz. Fakat hasta ile artı ve eksileri konuşulur. Datası yoktur. Postoperatif adezyon ve yeniden cerrahi olasılığı vardır.
<b>Didelfis</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz. Fakat hasta ile artı ve eksileri konuşulur. Datası yoktur. Postoperatif adezyon ve yeniden cerrahi olasılığı vardır.	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz. Fakat hasta ile artı ve eksileri konuşulur. Datası yoktur. Postoperatif adezyon ve yeniden cerrahi olasılığı vardır.
<b>Unikornus</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz
<b>Myom</b>	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5 ise basıya göre cerrah karar verir. Tip 5,6,7 de cerrahi yapılmaz.	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5 ise basıya göre cerrah karar verir. Tip 5,6,7 de cerrahi yapılmaz.	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5,5 ise basıya ve büyüklüğe göre cerrah karar verir. Genel eğilim cerrahi yönündedir. Tip 6,7 de cerrahi yapılmaz.	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5 ise basıya göre cerrah karar verir. Tip 5,6,7 de cerrahi yapılmaz.	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5 ise basıya göre cerrah karar verir. Tip 5,6,7 de cerrahi yapılmaz.	Tip 0 ve 1 ise Histeroskopik Myomektomi Tip 2,3,4,2-5,5 ise basıya ve büyüklüğe göre cerrah karar verir. Genel eğilim cerrahi yönündedir. Tip 6,7 de cerrahi yapılmaz.
<b>Polip</b>	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz	Cerrahi Yapılmaz

OVER REZERVİ YÖNETİMİ	12 haftadan küçük tek kayıp	12 haftadan küçük 2 kayıp	12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp	12 haftadan büyük tek kayıp	12 haftadan büyük 2 kayıp	12 haftadan büyük 3 ve üzeri kayıp
	<p>Ultrasonografik değerlendirmede her 2 overde toplam AFC sayılır.</p> <p>Toplam AFC 10 ve üzerinde ise ileri değerlendirme yapılmaz.</p> <p>Toplam AFC 9 ve altında ise serum AMH ölçülür. Serum AMH 1.2 nin altında ise çifte bilgi verilir ve gebelik önerilir. (51)</p> <p>Toplam AFC 6 ve altında ve serum AMH 0.5 in altında ise düşük over rezervinde kullanılan adjuvanlar başlanır, 3 siklus spontan gebelik beklenir, olmadığı takdirde başvurusu söylenir.</p>	<p>Ultrasonografik değerlendirmede her 2 overde toplam AFC sayılır.</p> <p>Toplam AFC 10 ve üzerinde ise ileri değerlendirme yapılmaz.</p> <p>Toplam AFC 9 ve altında ise serum AMH ölçülür. Serum AMH 1.2 nin altında ise çifte bilgi verilir ve gebelik önerilir.</p> <p>Toplam AFC 6 ve altında ve serum AMH 0.5 in altında ise düşük over rezervinde kullanılan adjuvanlar başlanır, 3 siklus spontan gebelik beklenir, olmadığı takdirde başvurusu söylenir.</p>	<p>Ultrasonografik değerlendirmede her 2 overde toplam AFC sayılır.</p> <p>Toplam AFC 10 ve üzerinde ise ileri değerlendirme yapılmaz.</p> <p>Toplam AFC 9 ve altında ise serum AMH ölçülür. Serum AMH 1.2 nin altında ise çifte bilgi verilir ve gebelik önerilir.</p> <p>Toplam AFC 6 ve altında ve serum AMH 0.5 in altında ise düşük over rezervinde kullanılan adjuvanlar başlanır, 3 siklus spontan gebelik beklenir, olmadığı takdirde başvurusu söylenir.</p>	<p>12 haftanın üzerinde gebelik kaybı nedeni değildir</p>	<p>12 haftanın üzerinde gebelik kaybı nedeni değildir</p>	<p>12 haftanın üzerinde gebelik kaybı nedeni değildir</p>

TÜM GEBELİK KAYIPLARINDA	
ERKEK FAKTÖRÜ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hafif OAT ve sperm DNA fragmantasyonu ile ilgili ileri tetkik yapılmaz.</li> <li>- Erkekte stres, sigara/alkol tüketimi , obezite gibi faktörler var ise bu alışkanlıklarından uzaklaştırılır.</li> </ul>

SERVİKAL YETMEZLİK			
12 HAFTA ÖNCESİ KAYIPLAR	12 HAFTADAN BÜYÜK TEK KAYIP	12 HAFTADAN BÜYÜK 2 KAYIP	12 HAFTADAN BÜYÜK 3 VE ÜZERİ KAYIP
12 HAFTA ÖNCESİ ABORTUS NEDENİ DEĞİLDİR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serviks transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir.</li> <li>- Opsiyonel olarak büyükten küçüğe olmak üzere Hegar buji ile değerlendirme de yapılabilir.</li> <li>- Serviks uzunluğu 35 mm altında ve Hegar 7 kolay geçiyor ise servikal yetmezlik değerlendirmeye alınır.</li> <li>- Gebeliğe izin verilir. Gebelik erken döneminde serviks boyu kısalıyor ise McDonald ya da Shirodkar Serklaj konulur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serviks transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir.</li> <li>- Opsiyonel olarak büyükten küçüğe olmak üzere Hegar buji ile değerlendirme de yapılabilir.</li> <li>- Serviks uzunluğu 35 mm altında ve Hegar 7 kolay geçiyor ise servikal yetmezlik değerlendirmeye alınır.</li> <li>- Gebeliğe izin verilir. Gebelik erken döneminde serviks boyu kısalıyor ise McDonald ya da Shirodkar Serklaj konulur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serviks transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir.</li> <li>- Opsiyonel olarak büyükten küçüğe olmak üzere Hegar buji ile değerlendirme de yapılabilir.</li> <li>- Serviks uzunluğu 35 mm altında ve Hegar 7 kolay geçiyor ise servikal yetmezlik değerlendirmeye alınır.</li> <li>- Gebeliğe izin verilmez. Laparoskopik Serklaj ameliyatı yapılır. Ameliyattan 2 ay sonra gebeliğe izin verilir.</li> </ul>

NEDENİ AÇIKLANAMAYAN KAYIPLAR – TANIM İÇİN GEREKLİ DURUMLAR
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kadın 40, erkek 50 yaş altında olmalıdır.</li> <li>- Kadının fizik ve jinekolojik muayenesi normal olmalıdır.</li> <li>- Her iki cinsi için geçerli olmak üzere VKI'leri 30'un altında olmalıdır.</li> <li>- Her 2 cins sigara, alkol tüketmiyor, düzenli egzersiz yapıyor, sistemik hastalıkları yok ve vitamin düzeyleri normal olmalıdır.</li> <li>- Kadının tam kan sayımı, tam idrar ve geniş rutini normal olmalıdır.</li> <li>- Her 2 cinsin sistemik sorunları ( metabolik hastalıklar vs...) var ise aydınlatılmış, çözülmüş, eksikleri tamamlanmış ( vitaminler....) olmalıdır.</li> <li>- Kaybedilen gebeliklerin en az bir tanesinin maternal kontaminasyonu ekarte edecek güvenilir bir yöntemle değerlendirilmiş ve normal olarak bulunmuş olmalıdır.</li> <li>- Uterus konturlarının, myometriyumunun ve kavitenin normal olduğu dökümante edilmelidir.</li> <li>- Herediter trombofili taramasında FV, PAI-1 negatif olmalı ve PT, AT3, MTHFR homozigot/heterozigotların ikisi bir arada olmamalıdır.</li> <li>- APS taramasında ACA IgG , ACA IgM, antibeta2 glikoprotein, LA (6 hafta arayla bakılan) negatif olmalıdır.</li> <li>- Over Rezervi normal olmalıdır.</li> </ul>

## NEDENİ AÇIKLANAMAYAN KAYIPLAR – TEDAVİ YAKLAŞIMLAR

ÖZELLİKLE GENETİK NEDEN BAŞTA OLMAK ÜZERE TÜM BİLİLEN NEDENLER EKARTE EDİLMİŞ, PATERNAL VE MATERNAL KİŞSEL ÖZELLİKLER DÜZELTİLMİŞ, METABOLİK SORUN ÇIKARAN EKŞİKLER TAMAMLANMIŞ OLDUKTAN SONRA						
	12 haftadan küçük tek kayıp	12 haftadan küçük 2 kayıp	12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp kayıp	12 haftadan büyük tek kayıp	12 haftadan büyük 2 kayıp	12 haftadan küçük 3 ve üzeri kayıp kayıp
<b>FOLIC AİD</b>	400 mcg	400 mcg	400 mcg	400 mcg	400 mcg	400 mcg
<b>ASPIRİN</b>	150 mg / gün	150 mg / gün	150 mg / gün	150 mg / gün	150 mg / gün	150 mg / gün (56)
<b>LMWH</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	3. gebelikte gebelik başlangıcından itibaren 16. Haftaya kadar devam edilir. Gebelik kaybedilirse 4. Gebelikte kullanılmaz.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	3. gebelikte gebelik başlangıcından itibaren 16. Haftaya kadar devam edilir. Gebelik kaybedilirse 4. Gebelikte kullanılmaz.
<b>PROGESTERON</b>	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.	3 X 200 mg / gün 12. haftanın sonuna kadar.
<b>STEROİD</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	3. gebelikte gebelik saptandığında 16 mg/predizolon başlanır. FKH görüldüğünde ( 6-7 hafta) kesilir. Gebelik kaybedilirse 4. Gebelikte kullanılmaz.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	3. gebelikte gebelik saptandığında 16 mg/predizolon başlanır. FKH görüldüğünde ( 6-7 hafta) kesilir. Gebelik kaybedilirse 4. Gebelikte kullanılmaz.
<b>IVIG</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.
<b>IV LİPID</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.
<b>TNF ALFA ANT</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. FKH görülmesi sonrası kesilmelidir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. FKH görülmesi sonrası kesilmelidir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.
<b>TAKROLİSMUS</b>	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. FKH görülmesi sonrası kesilmelidir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.	KULLANIL MAZ	KULLANIL MAZ	4. gebelikte kullanılabilir. FKH görülmesi sonrası kesilmelidir. Deneyseidir. Hastaya açıklanmalıdır.
<b>PGT-A</b>	<b>TEDAVİDE YERİ YOKTUR</b>					
<b>10 GÜNDE BİR KONTROL</b>	Mutlaka bebek sahibi olacağına dair bilgileri aktarmak, hastaya güven vermek, yakın ilgi göstermek ve bunun için 7 - 10 günde bir görmek gerekir					

## 8.TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 4. Sınıfta kendisinin öğrencisi olma şansını yakalayıp bana Kadın Hastalıkları ve Doğumu sevdiren bu sayede Kadın Hastalıkları ve Doğum araştırma görevlisi olmama yol açan, araştırma görevlisi olduğum yıllarda bana hem mesleği hem hayatı öğreten her zaman örnek aldığım; enerjisine, eğitici ve akademik kişiliğine, disiplinine hayranlık duyduğum, üzerimde sayısız emeği bulunan anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya

Cerrahi ve teorik bilgisi ile tıp fakültesi 4. Sınıftan beri kendime örnek aldığım, eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, her zaman desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a,

Özellikle obstetrik bilgi ve tecrübeleriyle, net endikasyonları ve hasta yönetimi ile kendisinden çok şey öğrendiğimiz, rahatça konuşabildiğim ve kendisi ile konuştuğumda ilgiyle dinleyip fikirlerimize değer veren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e

Kendisiyle çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, saatlerce süren operasyonlarda dahi hiç sıkılmadan ve yorulmadan çalıştığım, hasta yönetimini ve akademik kişiliğini kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU'na

Her zaman bana ve tüm araştırma görevlilerine karşı pozitif enerjisi ve neşesi ile destek olan, bize güvenen, çalışkanlığı cerrahisi ile örnek olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Adnan ORHAN'a

Kendisini tanıma fırsatım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim, jinekolojik onkolojiyi bana sevdiren, operasyonlarına keyifle eşlik etme fırsatı bulduğum, kendisiyle konuşmaktan her zaman çok keyif aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yakup YALÇIN'a

Kendi abim gibi sevdiğim saydığım, her zaman kendime örnek ve rol model aldığım, özel hayatımdan mesleki hayatıma her zaman yol gösteren ve destek olan, çok başarılı bir cerrah, hoca ve akademisyen olan abim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kiper ASLAN'a

Meslek hayatımda bana çok şey katan kıdemlilerim, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım eşkıdemlerim, bana hiçbir zaman saygı ve sevgide kusur etmeyen çok sevgili alt kıdemlerim, iş arkadaşlığından ileriye geçip kendileriyle gerçek dostluklar kurma şansım olan tüm arkadaşlarıma

İş yerini iş yerinden daha fazlası yapan, çalıştığım her anda keyif almamı sağlayan kendilerinden de çok şey öğrendiğimiz, desteklerini her zaman hissettiğim sorumlu hemşirelerim Pervin MUTLU, Gökçen ALADAĞ, Tülay KARATAŞ, Ebru ALAN, Sayfe BİÇER, Hanife İZMİRLİ başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire, tıbbi sekreter ve personelimize

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, karşılıksız desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiren sevgili anne, baba ve kardeşime

Son olarak en yakın arkadaşım, bana her zaman sevgi ve sabırla yaklaşan sonsuz destekçim, yol arkadaşım sevgili eşim Seda ÜNAL MESUT'a teşekkür ederim.

Dr. Ömer Çağatay MESUT

BURSA – 2023



## 9. ÖZGEÇMİŞ

11/05/1994 tarihinde Bursa'da doğdum. İlköğretimimi Bursa Vahide Aktuğ İlkokulu'nda; lise eğitimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp eğitimimi 2018 yılında tamamladım. Tıp fakültesi eğitimim esnasında 2016 yılında 2 ay Barcelona Mutua Terrasa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde stajyer öğrenci olarak bulundum. 2018 yılında mezun olduktan sonra 2 ay boyunca Bursa Orhaneli Devlet Hastanesinde Pratisyen hekim olarak çalıştım. 2018 Kasım ayında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.