



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK  
KAYIPLARINDA KADIN VE ERKEK FAKTÖRÜN  
OKSİDATİF STRES VE PSİKOLOJİK AÇIDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif YAMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2023





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK  
KAYIPLARINDA KADIN VE ERKEK FAKTÖRÜN  
OKSİDATİF STRES VE PSİKOLOJİK AÇIDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif YAMAN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Yaprak ENGİN ÜSTÜN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2023

## TEŞEKKÜR

Üniversiteye başladığım ilk günden itibaren hayalini kurduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Eğitim sürecimde engin bilgi ve birikimini tüm fedakarlığıyla paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğin yanı sıra ahlaki ve insani olarak da örnek aldığım tez hocam sayın Prof. Dr. Yaprak Engin Üstün'e,

Uzmanlık eğitimimin son döneminde devam ettiğim Etlik Şehir Hastanesi'nde çalışmaktan kıvanç duyduğum hocam Prof. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e,

Uzmanlık eğitimi süresince desteklerini esirgemeyen, bilgilerini cömertçe paylaşan kıymetli klinik şeflerim ve uzmanlarıma, bu zorlu süreçte güzel anılar kalmasına sebep olan, çalışmaktan keyif aldığım başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olup bana güç veren, bugüne gelmemi sağlayan, kızları olmaktan gurur duyduğum canım annem Gülay Güzey ve canım babam Erdal Güzey'e, gücünü hep arkamda hissettiğim canım abim Doğukan Güzey'e ve hayatımın her döneminde yanımda olan kardeşim Ece Güzey'e,

Üniversitenin ilk yılından itibaren hep sabırla ve sevgiyle yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Op. Dr. Alperen Kaan Yaman'a ve hayatıma girdiği ilk günden beri tarifi olmayan duygular yaşatan, varlığıyla içimi ısıtan canım kızım Arya Yaman'a

Teşekkür ederim.

Dr. Elif YAMAN

Ankara, 2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI.....	3
2.1.1. İnsidans.....	4
2.1.2. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Sıklığını Etkileyen Faktörler.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	6
2.1.4. Açıklanamayan TGK.....	13
2.1.5. Hasta Değerlendirme.....	14
2.1.6. Tedavi.....	18
2.2. GEBELİK VE OKSİDATİF STRES.....	21
2.2.1. Oksidatif Stresin TGK'deki Rolü ve Mekanizması.....	24
2.2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri .....	24
2.3. PSİKOLOJİK ETKİLER.....	26
3. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM .....	28
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....	28
3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜMLER.....	29
3.2.1. Oksidatif Stres Belirteçleri (Tiyol, Disülfid, İMA) Ölçülmesi.....	30
3.2.2. Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği (DASS-21) Değerlendirmesi .....	30
3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ.....	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA .....	44

6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. ÖZGEÇMİŞ .....	64
9. EKLER.....	67
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	67
EK-2: TEZ ARAŞTIRMA FORMU .....	68
EK-3: DEPRESYON-ANKSİYETE- STRES 21 ÖLÇEĞİ .....	71



## KISALTMALAR

<b>ACA</b>	: Antikardiyolipin antikorları
<b>AFC</b>	: Antral folikül sayısı
<b>AMH</b>	: Anti-müllerian hormon
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikorlar
<b>APS</b>	: Antifosfolipid sendromu
<b>ASRM</b>	: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Sağlığı Cemiyeti)
<b>aβ2GPI</b>	: Anti beta2 glikoprotein I
<b>DASS-21</b>	: Depresyon, anksiyete, stres skalası 21
<b>DFA</b>	: Doğrulayıcı Faktör Analizi
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>DOR</b>	: Azalmış over rezervi
<b>DTNB</b>	: 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>ESHRE</b>	: European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)
<b>FSH</b>	: Folikül uyarıcı hormon
<b>HbA1C</b>	: Glikozile hemoglobin
<b>HSG</b>	: Histerosalpingografi
<b>IvIg</b>	: İntravenöz immünglobülin
<b>İMA</b>	: İskemi modifiye albümin
<b>kg</b>	: Kilogram

<b>L</b>	: Litre
<b>LA</b>	: Lupus antikoagulan
<b>LH</b>	: Luteinize hormon
<b>LFY</b>	: Luteal faz yetmezliği
<b>M</b>	: Milyon
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MTHFR</b>	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>POF</b>	: Prematür overyan yetmezlik
<b>RCOG</b>	: Royal College Of Obstetrics And Gynecology (Obstetrisyenler ve Jinekologlar Kraliyet Koleji)
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TGK</b>	: Tekrarlayan gebelik kaybı
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör-alfa
<b>TPOAb</b>	: Tiroid peroksidaz antikoru
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>U</b>	: Ünite
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli
<b><math>\mu</math>mol</b>	: Mikromol

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Kılavuzların TGK Tanımlamaları.....	4
<b>Tablo 2:</b> Anne yaşı ile gebelik kaybı riski.....	5
<b>Tablo 3:</b> Kılavuzlar Tarafından Önerilen Değerlendirmeler.....	17
<b>Tablo 4:</b> Kılavuzların Tedavi Önerileri.....	21
<b>Tablo 5:</b> DASS-21 skortama tablosu.....	31
<b>Tablo 6:</b> Kadın Grubu Olguların Demografik Bilgileri ve Laboratuvar Sonuçları... 34	
<b>Tablo 7:</b> Erkek Grubu Olguların Demografik Bilgileri ve Spermioqram Sonuçları. 35	
<b>Tablo 8:</b> Çalışmaya Katılan Kadın Olguların Tiyol ve İlişkili Değerleri.....	36
<b>Tablo 9:</b> Çalışmaya Katılan Erkek Olguların Tiyol ve İlişkili Değerleri.....	37
<b>Tablo 10:</b> Çalışmaya Katılan Olguların DASS-21 Skorları.....	38
<b>Tablo 11:</b> Kadın Gruplarda Korelasyon Analizleri.....	41
<b>Tablo 12:</b> Erkek Gruplarda Korelasyon Analizleri.....	42
<b>Tablo 13:</b> Literatürde TGK ve Oksidatif Stresi Değerlendiren Çalışmalar.....	46

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> RCOG Tanı Algoritması .....	16
<b>Şekil 2:</b> ESHRE TGK Tanı ve Tedavi Algoritması.....	19
<b>Şekil 3:</b> Oksidatif Stresin Gebelik Üzerine Etkileri.....	23



## ÖZET

**Amaç:** Tekrarlayan gebelik kaybı sıklığı %1-2 arasında olan önemli bir sağlık sorunudur. Açıklanamayan TGK'nın etiyolojisinde oksidatif stres ve psikolojik faktörlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Psikolojik durum bozukluklarında oksidatif stresin etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu doğrultuda açıklanamayan TGK'ları olan çiftlerde oksidatif stresi hem kadın hem de erkekte değerlendirmeyi ek olarak psikolojik durumun etkilerini saptamayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Kasım 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne TGK nedeniyle başvuran toplam 51 çift (25 açıklanamayan TGK; hasta grubu, 26 uterin septum dışında başka bir açıklayıcı nedeni olmayıp TGK olan ve düzeltici operasyon sonrası gebe kalan; kontrol grubu) prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hem hasta hem de kontrol gruplarından alınan kan örnekleri ile tiyol-disülfid ve iskemi modifiye albümin (İMA) çalışıldı. Ek olarak çalışmaya katılan tüm olguların psikolojik durumları DASS-21 ölçeği ile değerlendirildi. Sonuçlar SPSS v.20.0 ile analiz edildi.

**Bulgular:** Kadın grupları tiyol, disülfid ve İMA açısından karşılaştırıldığında tiyol kadın kontrol grubunda, İMA kadın hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Erkek grupları tiyol, disülfid ve İMA açısından karşılaştırıldığında tiyol erkek kontrol grubunda, disülfid erkek hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). DASS-21 ölçeği hem kadın hem erkek gruplarda değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gösterilemedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında tiyol-disülfid dengesi hem erkek hem kadında disülfid yönünde artmaktadır. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında saptadığımız oksidatif stres tedavi stratejilerine yön verebilir gibi gözükmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları, tiyol, disülfid, DASS-21

## ABSTRACT

**Aim:** Recurrent pregnancy loss (RPL) is an important health problem with a frequency of 1-2%. Oxidative stress and psychological factors are thought to be involved in the etiology of unexplained RPL. Studies have shown that oxidative stress has an effect on psychological status disorders. Accordingly, we aimed to evaluate oxidative stress in both men and women in couples with unexplained recurrent pregnancy loss and to determine the effects of psychological status.

**Patients and Methods:** Between November 2021 and July 2022, a total of 51 couples (25 with unexplained RPL; patient group, 26 with RPL without any other explanatory cause other than uterine septum and conceived after corrective surgery; control group) who were admitted to University of Health Sciences Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital Polyclinic for recurrent pregnancy loss were prospectively included in the study. Blood samples obtained from both patient and control groups were analyzed for thiol disulfide and ischemia modified albumin (IMA). In addition, the psychological status of all patients participating in the study was evaluated with the DASS-21 scale. The results were analyzed with SPSS v.20.0.

**Results:** When the female groups were compared in terms of thiol, disulfide and IMA, thiol was significantly higher in the female control group and IMA was significantly higher in the female patient group ( $p<0.05$ ). When male groups were compared in terms of thiol, disulfide and IMA, thiol was significantly higher in the male control group and disulfide was significantly higher in the male patient group ( $p<0.05$ ). When the DASS-21 scale was evaluated in both male and female groups, no significant difference was found between the patient and control groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In unexplained recurrent pregnancy loss, thiol disulfide balance is increased in the disulfide direction in both men and women. The oxidative stress we found in unexplained recurrent pregnancy loss may guide treatment strategies.

**Key words:** Unexplained recurrent pregnancy loss, thiol, disulfide, DASS-21

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik kaybı, fetüsün canlılığını kazanmadan önce gebeliğin kendiliğinden sonlanması olarak tanımlanır. Bu nedenle 24. gebelik haftasına kadar olan gebelik kayıplarını içerir. Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), 24. gebelik haftasına kadar 2 veya daha fazla gebelik kayıpları olmasıdır. Gebelik kayıplarının ard arda olması gerekmemektedir. Kimyasal gebelikler ve molar gebelikler tanımın dışında tutulmaktadır (1).

TGK sıklığı %1-2 arasındadır. İleri anne yaşı, önceki düşük sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), uterin faktörler, endokrin faktörler, konjenital trombofililer ve genetik faktörler TGK'na neden olabilen faktörlerdir (1).

TGK çiftlerde psikolojik olarak önemli sorunlar yaratmaktadır. Depresyon, anksiyete gibi sorunlar oluşturarak evlilikte ilişki kalitesini düşürmektedir (2). Major depresyon indeks ve Cohen'in algılanan stres ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksek oranda depresyon görüldüğü belirtilmiştir (2). Beck depresyon ölçeği ile yapılan çift çalışmalarında kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda depresyon görüldüğü tespit edilmiştir (3). Oksidatif stresin psikoloji üzerine etkisini değerlendirmek üzere yapılan ve depresyon ile tiyol- disülfid dengesini araştıran bir çalışmada depresyon hastalarında oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (4).

TGK etiyolojisini açıklamak amacıyla kadın hastalarda oksidatif stres ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (5-7). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin farklı birçok belirticene bakılmış ve ortak sonuç olarak TGK'nda oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir.

Tiyol disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Tiyoller, oksidatif stres durumunda disülfür moleküllerine oksitlenebilen fonksiyonel sülfhidril gruplarına sahip moleküllerdir. Bu çift taraflı olan dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebiliyorken, geliştirilen yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir (8). Bu moleküller sadece antioksidan savunma sistemi için değil, aynı zamanda apoptozda, enzimatik yollarda, transkripsiyon ve hücrel

transdüksiyon gibi hayati hücre fonksiyonları için de gereklidir. Anormal tiyol-disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında psikolojik ve oksidatif stresin hem erkek hem de kadın faktör üzerinde etkili olduğunu göstermektir. Bu bağlamda oksidatif stresi değerlendirmede serum tiyol, disülfid ve İMA seviyeleri ve psikolojik stresi değerlendirmede DASS-21 ölçeği kullanıldı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

Gebelik kaybı, fetüs canlılığa erişmeden gebeliğin kendiliğinden sona ermesi olarak tanımlanır bu nedenle kontrasepsiyondan 24. gebelik haftasına kadar olan tüm gebelik kayıpları kapsar. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE- *European Society of Human Reproduction and Embryology*) (9) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (ASRM- *American Society for Reproductive Medicine*) (10) kılavuzları, tekrarlayan gebelik kaybını (TGK) klinik olarak tanınan iki veya daha fazla gebeliğin başarısızlığı olarak tanımlar (9). RCOG (*Royal College Of Obstetrics And Gynecology*) 3 ve daha fazla gebelik kaybını TGK olarak tanımlamaktadır (11). Bu hastaların tedavi edilebilir nedenlerinin atlanmasına ve çiftlerdeki psikolojik stres düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Tanımlama hem spontan gebelik hem de yardımcı üreme teknikleri sonrası gebelik kayıplarını içerir, ancak ektopik gebelik, molar gebelikler ve implantasyon başarısızlıkları tanıma dahil edilmez. Tablo-1'de RCOG, ASRM ve ESHRE'nin TGK tanımlamaları detaylı gösterilmiştir.

TGK'nın ardışık ve ardışık olmayan kayıplar tartışmasında yeterli kanıt yoktur. Egerup ve ark. tarafından yapılan bir gözlemsel çalışmada, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarının ardışık olup olmamasının prognozu etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır (12). Yapılan bir çalışmada ise TGK yaşayan çiftlerinin yalnızca küçük bir kısmı (%10'dan daha az olduğu tahmin edilmektedir) iki veya daha fazla ardışık olmayan gebelik kaybı yaşamaktadır (13,14).

**Tablo 1:** Kılavuzların TGK Tanımlamaları

	<b>RCOG</b>	<b>ASRM</b>	<b>ESHRE</b>
<b>Gebelik</b>	Tüm gebelik kayıpları	Gebelik USG/histolojik olarak tanımlanmış	Serum/idrar HCG + ektopik veya molar gebelikler tanımlamaya dahil değil
<b>Gebelik haftası</b>	24. haftaya kadar	Çoğunlukla 10. haftadan önce kaybedilir	24. haftaya kadar
<b>Rekürrens</b>	3	2	2
<b>Ardışık</b>	Ardışık	Ardışık	Ardışık veya ardışık olmayan

*RCOG: Royal College Of Obstetrics And Gynecology, ASRM: American Society for Reproductive Medicine, ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology*

### 2.1.1. İnsidans

Spontan gebelik kaybı bir gebeliğin en sık komplikasyonudur. Bildirilen erken gebelik kaybı insidansı, gebeliği saptamak için kullanılan yöntemle bağlıdır. Erken gebeliklerin yaklaşık yarısı ilk adet öncesinde konsepsiyon evresinde kaybedilmektedir. Bu gebelik birçoğu biyokimyasal kayıp veya implantasyon başarısızlığı nedeniyle kaybedilmektedir (12). Klinik olarak tanımlanan gebeliklerin %9-20'i düşükle sonuçlanır. İlk üç aylık dönemde haftalık olarak bildirilen düşük oranları değişse bile, çalışmalar sürekli olarak 12. gebelik haftasından sonra insidansın %1'e kadar keskin bir şekilde azaldığını göstermektedir (12).

TGK görülme sıklığı yaklaşık %1-2'dir. Yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan 1000 ve üzerindeki hastada, kanıta dayalı ve araştırmacı tanısal testler iki kayıp veya üç ve üzeri kayıptan sonra yapıldığında anormal sonuç prevelansında farklılık saptanmamıştır (15). TGK öyküsü olan kadınlarda, bir sonraki gebelikteki düşük oranı önceden iki düşük varsa %24, üç düşük varsa %30, dört düşük varsa %40-50'dir (16).

### 2.1.2. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Sıklığını Etkileyen Faktörler

TGK'na; genetik, yaş, antifosfolipid sendromu, uterin anomaliler, trombofililer, hormonal veya metabolik bozukluklar, enfeksiyon, otoimmünite, sperm kalitesi, önceki düşük sayısı, VKİ gibi faktörler neden olmaktadır (17) .

İleri kadın yaşı, kadın infertilitesi, fetal anomaliler, ölü doğum ve obstetrik komplikasyonlar için iyi bilinen bir risk faktörüdür (18). Kadınların %50'sinden fazlasında gebelik kaybı için hiçbir risk faktörü belirlenmemiştir. Yaşa bağlı gebelik kaybı esas olarak konseptustaki kromozom hatalarından (anöploidi) kaynaklanır ve anöploidi düşüklerin >%90'ı mayoz bölünmedeki hatalardan kaynaklanır. 20-35 yaş arası kadınlarda gebelik kaybı riski en düşüktür. 40 yaş üstü kadınlarda TGK riski daha yüksektir ve genç kadınlara göre daha kötü prognoza sahiptir (9). Yapılan çalışmalarda ilerlemiş kadın yaşı ile TGK arasındaki ilişki tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (19) (Tablo-2).

**Tablo 2:** Anne yaşı ile gebelik kaybı riski

Anne yaşı (yıl)	Gebelik kaybı riski (%)
12-19 arası	13
20-24 arası	11
25-29 arası	12
30-34 arası	15
35-39 arası	25
40-44 arası	51
≥45	93

Gebelik sırasındaki stresin olumsuz gebelik ve doğum sonuçlarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir ancak düşük veya TGK riski üzerindeki net etkisi belirsizdir. Genel olarak, çalışmalar stres ve gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak stresin TGK'nın bir sonucu olup olmadığı veya stresin TGK'da nedensel bir faktör olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir (20,21).

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO- *World Health Organization*) göre VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> normal, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> kilolu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu değerlerde üreme ve gebelik kaybı üzerindeki etkiler en az düzeyde kabul edilmektedir. VKİ < 18.5 kg/m<sup>2</sup> olması kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Yine VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> olması kadınlar için TGK'nda bir risk faktörüdür (22). Yapılan bir çalışmada artan VKİ'nin erken gebelik kaybını öngören ileri kadın yaşından sonra ikinci en önemli faktör

olduğu gösterilmiştir (23,24). Bununla birlikte, kilo kaybı doğurganlık sonuçları üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve azalan kilo, gebelik ve doğum sırasında azalan komplikasyonlar ve azalan kardiyovasküler ve diyabetik morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Sigara içmenin TKG etiolojisindeki etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Ancak sigaranın kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle TKG ile gelen hastalara sigaranın canlı doğum üzerinde olumsuz etkileri olduğu anlatılmalı ve sigarayı bırakması önerilmelidir.

Alkol tüketiminin gebelik kaybı dahil olmak üzere, gebelik ve yenidoğan sonuçları üzerine olumsuz bir etkisi vardır. Erkeklerin alkol kullanımının sperm sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (25). Çiftlere alkol tüketiminin sınırlandırılması önerilmelidir.

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

Tekrarlayan gebelik kayıplarının araştırılmasında vakaların %50'ye yakınında herhangi bir neden bulunamamaktadır. Açıklanabilen kısımda ise genetik, trombofililer, uterin anomaliler, hormonal veya metabolik bozukluklar, enfeksiyon, otoimmünite, sperm kalitesi gibi faktörlerin neden olduğu saptanmıştır (17).

### **Genetik Faktörler**

Embriyonik anöploidi, TKG olan kadınlarda en sık görülen gebelik kaybı nedenidir. Anöploidiler sporadik veya TKG olan kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir (12). 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 (26). Anne yaşı, embriyonik anöploidi için ana risk faktörüdür. Anöploid embriyoların oranı 35 yaş altındaki kadınlarda %25-35'ten 40-45 yaşındaki kadınlarda %55-85'e yükselir (27,28).

Erken gebelik kaybının genetik olarak anormal fetüsten kaynaklanıp kaynaklanmadığı fetal doku analiz edilerek belirlenebilir (29). Gebelik dokusunun genetik analizi rutin olarak tavsiye edilmez, ancak mevcut kaybı açıklama amacıyla

gerçekleştirilebilir. Fakat altta yatan diğer nedenleri dışlamaz. Şimdiye kadar gebelik dokusunun genetik testinin sonraki canlı doğum üzerinde net bir etkisi açıklanmamıştır (9). RCOG, üç düşükten sonra düşük materyalinin genetik olarak araştırılmasını önerir.

Ebeveyn translokasyonları, inversiyonları ve kopya sayısı varyasyonları, TGK olan çiftlerde (%2-5) genel popülasyona (%0,7) göre daha yaygındır (22). Büyük bir veri tabanı çalışmasında birinci düşükten sonra ebeveynlerin %2.2'sinde, ikinci düşükten sonra %4.8'inde ve 3 düşükten sonra %5.7'sinde dengeli translokasyon gösterilmiştir (30). Ebeveyn karyotiplemesi, tanı amaçlı bireysel risk değerlendirmesinden sonra yapılabilir. Genetik geçmişe bağlı olarak önerilebilir (örneğin, doğuştan anomalileri olan bir çocuğun önceki doğumu, ailede dengesiz kromozom anormallikleri olan çocuklar veya gebelik dokusunda bir translokasyon saptanması durumunda). Diğer çiftler için, bir anormallik bulma şansı çok düşük olduğu için testin faydası sınırlıdır.

### **Trombofili**

Trombofili, pıhtılaşmaya neden olan kalıtsal veya edinsel koagülasyon sistemi bozukluğudur. Kalıtsal trombofili faktörlerinin TGK'na neden olabileceği ve ciddi obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği varsayıldığı için TGK olan kadınlarda çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin mutasyonu, Protein C, Protein S ve antitrombin eksikliği değerlendirilmiştir. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında daha sonra bir gebelik kaybı yaşama olasılığı daha yüksekti. Klinik yararlar ilgili olarak, incelemeyi yapanlar, tedavilerin hamilelik sonuçları üzerinde bir etkisinin olmamasına ve sağlık dışı durumlara dair kanıt bulunmamasına dayanarak, pozitif bir test sonucunun çiftler için daha iyi sonuçlarla ilişkili olmadığı sonucuna vardılar (31–36). Bu nedenle TGK olan kadınlar için, araştırma kapsamında olmadıkça veya trombofili için ek risk faktörleri (daha önce venöz tromboemboli geçirmiş olanlar veya ailede kalıtsal trombofili öyküsü olanlar) olmayan kadınlarda kalıtsal trombofili taraması yapılmaması önerilmektedir (9). Tarama yapılacak olan hastalara gebelik kaybından 6 hafta sonra yapılması önerilir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmleri geçmişte kalıtsal bir trombofili faktörü olarak sınıflandırılmıştır ancak mutasyonlar artık tromboz riskinin rutin değerlendirmesinde dikkate alınmamaktadır (37).

Edinsel trombofililer genel olarak antifosfolipid sendromunu (APS) ifade eder. APS, tanısı Sapporo kriterleri ile konulur. Bu kriterler klinik olarak; tromboz öyküsü ve/veya gebelik komplikasyonları (bir veya daha fazla 10 hafta üzerinde gebelik kaybı, üç veya daha fazla 10 hafta altında gebelik kaybı, preeklampsi, eklampsi, plasental yetersizlik nedeniyle 34 hafta üzerinde preterm doğum olması) laboratuvar kriterleri olarak lupus antikoagülan pozitifliği ve/veya antikardiolipin antikörlerinin (ACA, IgG ve IgM) orta-yüksek titrede pozitif olması ve/veya çok yüksek titrede  $\beta$ 2 glikoprotein I antikörleri ( $\alpha\beta$ 2GPI, IgG ve IgM) pozitifliğidir. Tanı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterinin olması gerekir. Antikor testlerine gebelik kaybından en az 6 hafta sonra bakılmalı ve tanı için 12 hafta arayla iki pozitif değer görülmelidir. Yapılan çalışmalarda LA, ACA ve  $\alpha\beta$ 2GPI antikörleri ile TGK ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (38–41). Bu nedenle iki gebelik kaybından sonra antifosfolipid antikörlerinin taranması önerilmektedir (9). TGK olan kadınlarda tarama, onlara olası bir neden sağlama açısından değerlidir ve muhtemelen APS ile ilişkili gebelik komplikasyonlarını (preeklampsi, plasenta aracılı komplikasyonlar, neonatal mortalite) önleyebilir (38).

### **İmmünolojik Faktörler**

Fetüs, ana konakçıya yarı allogreft olduğundan dolayı başarılı bir gebelik için immün tolerans şarttır. Endometrium, maternal immün ve fetal plasenta hücreleri arasındaki ilk doğrudan temas bölgesidir. Endometriumda yerleşik immün hücreler, birinci trimester desidüadaki tüm hücrelerin yaklaşık %40'ını oluşturur. Endometriumdaki immün hücreler fetal plasentaya maternal tolerans sağlamak için embriyo implantasyonundan önce ve sonra modülasyona tabi tutulur (42).

Desidual lenfositler erken gebelikte; desidualizasyonun kontrol edilmesi ve sürdürülmesi, trofoblast invazyonunun desteklenmesi, lokal anjiyogenez ve desidual spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, apoptotik ve hücre kalıntılarının temizlenmesi ve patojen tanınması dahil olmak üzere temel bir işleve sahiptir.

Yetersiz desidualizasyon ve sistemik inflamasyon (örneğin, obez kadınlarda), gebeliğin erken döneminde uterusu yerleşik lenfositlerin sayısını ve işlevini etkileyen proinflamatuvar bir endometrium oluşturabilir (43).

Yüksek plazma tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri kadınlarda düşük yapma riskini arttırmaktadır (44). Yapılan bir çalışmada periferik kan lenfositlerinde hücre içi TNF- $\alpha$  salgılayan Th1 hücrelerinin yüzdesinin önemli ölçüde arttığını ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda gebelik kaybı olmayan kadınlara göre önemli ölçüde artmış TNF- $\alpha$  /IL10 oranı bulunmuştur (45). Ancak klinik uygulamalarda tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda sitokin bakılması önerilmemektedir (9).

Antinükleer antikolar (ANA), hücre çekirdeğinin çeşitli bileşenlerine yönelik antikordur. Otoimmün hastalıkları olan hastalarda sıklıkla tespit edilir. Yapılan birçok çalışmada ANA pozitifliği olan kadınlarda tekrarlayan gebelik kayıplarının daha sık olduğu gösterilmiştir (46–48). Bu nedenle ANA testi TGK olan hastalara tanımlama amacıyla bakılabilir.

### **Metabolik ve Hormonal Faktörler**

Gebelik kayıplarının yaklaşık %8-12'si endokrinolojik bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Tiroid hormon bozuklukları, luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus (DM), polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik bozukluklar TGK'na neden olmaktadır (49).

### **Diabetes Mellitus**

Konsepsiyon ve erken gebelik döneminde glisemik kontrol gebeliğin seyri açısından çok önemlidir. Glikozile hemoglobin ile arasında doğrudan bir ilişki vardır. İlk trimesterde HbA1C düzeyleri yüksek olan diyabetli kadınlar, düşük ve fetal malformasyon riski altındadır. Ancak normal veya normale yakın glisemik kontrolü olan insüline bağımlı diyabetli hastalar tekrarlayan gebelik kaybı açısından yüksek risk altında değildir.

## **Tiroid Hormon Bozuklukları**

Tiroid hormonları fetal gelişim için gereklidir. Tiroid fonksiyonu ve üremesi üzerine yapılan bir inceleme, tiroid hormonu bozukluklarının ve artan Tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının (TPOAb) bozulmuş folikülogenez, spermatogenez, fertilizasyon ve embriyogenez ile ilişkili olduğu ve bu durumun tiroid hormonu bozuklukları ve tiroid otoimmünesinin fertilitede önemli bir rol oynadığı sonucuna varmıştır (50).

Çoğu zaman Graves hastalığı olan hipertiroidizm, hamile kadınların %0,1-0,4'ünde bulunur. Bu kadınlarda sporadik gebelik kaybı, preeklampsi, erken doğum ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli gebelik komplikasyonları riski daha yüksektir (51). Ancak hipertiroidizm ile TGK arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır.

Otoimmün tiroid hastalığının üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı %8-14'tür. Tiroid peroksidaz antikorları, hipotiroidizme yatkınlık yaratır. Ancak TPOAb pozitif olan kadınların çoğu ötiroiddir. Tiroid fonksiyonları normal olup tiroid otoantikorları pozitif olan kadınlarda düşük yapma ihtimali artmıştır (50). TGK olan kadınlar arasında, tiroid otoantikorları pozitif olan kadınların %91,3'ü diğer otoantikorlar (çoğunlukla ANA) için de pozitifdir (52).

Tiroid hormon bozukluklarının (hipo veya hipertiroidizm) tedavi edilmesi tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda bir sonraki gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir (53,54). Bu nedenle TGK öyküsü olan kadınlarda tiroid taraması (TSH, TPOab) önerilir. Anormal tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri tiroksin (T4) testi ile takip edilmelidir.

## **Polikistik Over Sendromu (PKOS)**

Polikistik over sendromu (PKOS), fetal kayıp, gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampsi gibi bir dizi gebelik komplikasyonu ile ilişkilendirilmiştir; ancak, bu komplikasyonlar doğrudan PKOS'tan ziyade PKOS'un komorbiditeleriyle (obezite, metabolik sendrom, hiperinsülinemi veya hiperandrojenizm) ilişkilidir (55,56).

PKOS tekrarlayan gebelik kayıpları için bağımsız bir risk faktörü değildir. Hastalarda PKOS olması tekrarlayan gebelik kaybının prognozunu etkilemez (57).

## **Hiperprolaktinemi**

Prolaktin, kadın üremesi için gerekli olan bir hormondur. Prolaktin, korpus luteum fonksiyonunun ve progesteron salgılanmasının sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (58). Prolaktin yüksekliği erken hafta gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda prolaktin bozukluklarının muhtemelen PKOS, luteal faz eksikliği, stres ve obezite ile ilişkili olması, prolaktin ile TGK arasında doğrudan bir bağlantı bulmaya çalışan çalışmaları daha da karmaşık hale getirmektedir, sonuçlarda TGK ile prolaktin yüksekliğinin etkisi tutarsızdır (59,60). Prolaktin ile TGK arasında bir ilişki olduğuna dair tutarlı kanıtların bulunmaması nedeniyle prolaktin testinin rutin olarak önerilmediği sonucuna varılmıştır.

Bu nedenle klinik olarak hiperprolaktinemi semptomları (oligomenore/amenore) olmayan kadınlarda prolaktin testi önerilmemektedir.

## **Over Rezervi**

İleri anne yaşı ile TGK arasındaki ilişkiden, azalmış over rezervinin (DOR) TGK'nda nedensel veya prognostik bir faktör olabileceği öne sürülmektedir. Over rezervi folikül uyarıcı hormon (FSH), estradiol (E2), inhibin B ve anti-Müllerian hormon (AMH) ölçümleriyle veya antral folikül sayısını (AFC) ve over hacmini belirlemek için ultrason incelemesiyle değerlendirilebilir. Çeşitli çalışmalar DOR ile TGK arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye amaçlamıştır, ancak bu çalışmaların yaşa göre yeterince ayarlama yapmadığı ve çelişkili sonuçlar bildirdiği görülmektedir (61). Bu konuda net bilgi olmaması nedeniyle TGK olan kadınlarda over rezerv testi rutin olarak önerilmemektedir.

## **Luteal Faz Yetmezliği**

Progesteron, implantasyon ve erken gebeliğin korunması için endometriumun salgısal dönüşümü sağlayan en önemli faktördür. Luteal faz yetmezliği (LFY), adet döngüsünün luteal fazı sırasında düşük progesteron üretimidir. Luteal faz yetmezliğine stres, PKOS ve prolaktin bozuklukları dahil olmak üzere birçok endokrinopati neden olabilir (62). Luteal faz yetmezliğinin belirlenmesi için önerilen

test, orta luteal fazda tek serum progesteron (P) seviyesinin <10 ng/mL olması veya üç serum P seviyesinin toplamının <30 ng/ml olmasıdır.

LFY yaygın olarak düşüklerin önemli nedeni olarak algılanmaktadır (63). Ancak yapılan çalışmalardaki sonuçlar karşılaştırıldığında TGK ve LFY arasındaki tutarsız bir ilişki ortaya çıkmaktadır (64–67). Bu nedenle TGK'lı kadınlarda luteal faz yetmezlik testi önerilmemektedir (9).

### **Vitamin D**

D vitamini eksikliği, gestasyonel diyabet, gebelik yaşına göre küçük bebekler ve preeklampsi için bir risk faktörüdür (68). Ancak D vitamini ile düşük arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur ve bu nedenle TGK'lı kadınlar için D vitamini test edilmesi önerilmez (9).

### **Uterin Anomaliler**

Konjenital uterin anomalilerin insidansı, gelişmiş tanısal görüntüleme yöntemleri sayesinde önceden düşünülenenden daha yüksek görünmektedir (12). Üreme sonuçları açısından yapılan çalışmalar konjenital uterin anomalisi olan kadınlarda birinci ve ikinci trimester düşüklerinin genel/doğurgan popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (69).

Edinilmiş uterin malformasyonların (submüköz miyomlar, endometrial polipler ve uterin adezyonlar) gebelik kaybı yaşayan kadınlarda yaygın olduğu bulunmuştur, ancak klinik önemi belirsizdir. Giderek artan kanıtlar, adenomiyozun gebelik kaybıyla ilişkili olduğunu ve TGK olan tüm kadınlarda dışlanması gerektiğini göstermiştir (70).

İki boyutlu ultrason ve histerosalpingografi (HSG) invaziv değildir ve yaygın olarak mevcuttur. İki boyutlu ultrasonun malformasyonların tanısında duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir. HSG, daha belirgin uterus malformasyonlarının teşhisinde iyi bir duyarlılığa sahiptir, ancak malformasyon türleri arasında ayırım yapma konusunda sınırlıdır. Üç boyutlu (3D) ultrason, uterusun iç ve dış konturunun görüntülenmesine olanak sağlayan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, invaziv olmayan bir yöntemdir. ESHRE öncelikle 3D ultrason ve sonrasında MRG ile görüntüleme

önermektedir. 3D ultrason kullanılmadığı durumlarda HSG ile değerlendirme yapılmalıdır (12). Ayrıca tüm kadınlara adenomyozisi ekarte etmek için iki boyutlu ultrason yapılmalıdır.

### **Erkek Faktör**

TGK olan çiftlerde, erkek partnerdeki yaşam tarzı faktörlerinin (baba yaşı, sigara kullanımı, alkol tüketimi, egzersiz düzeni ve vücut ağırlığı) değerlendirilmesi önerilir.

Gebeliğin ilk trimesterinde ileri baba yaşı ile spontan düşük arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analiz, 30-34, 35-39 ve 40-44 yaş kategorilerindeki erkeklerin; 30-34 yaş grubunda düşük yapma riskinin arttığını ve bu riskin  $\geq 45$  yaş kategorisinde daha yüksek olduğunu göstermiştir (71).

Ayrıca, erkek semen kalitesinin, mesleki maruziyetin ve yaşam tarzının TGK üzerindeki etkileri incelenmiştir (72). TGK grubundaki erkeklerden alınan semenin canlılığı, normal morfolojisi ve toplam ilerleyen sperm hareketliliği önemli ölçüde azalmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek ortalama DNA hasarlı sperm yüzdesi saptanmıştır. TGK hastalarının partnerlerinin, doğurgan kadınların partneri de dahil olmak üzere kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek toplam sperm anöploidi oranlarına sahip olduğunu gösterilmiştir (73).

Sigara içme, alkol tüketimi ve çevresel faktörlere mesleki maruziyet TGK riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (74,75). Sperm DNA hasarı ileri baba yaşıyla ilişkilidir ve sağlıksız yaşam tarzlarından (sigara, obezite ve aşırı egzersiz gibi) kaynaklanır (66). Kanıtlar, erkek partnerin yaşam tarzı değişikliklerinin (sigarayı bırakma, normal vücut ağırlığı, sınırlı alkol tüketimi, fiziksel aktivite) TGK yaşayan çiftlerin klinik sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (12).

#### **2.1.4. Açıklanamayan TGK**

TGK nedeniyle kliniğe başvuran hastalara kılavuz önerileriyle tetkikler yapılmaktadır. Hastaların  $>50$ 'si fizik muayenesi ve tüm tetkikleri normal, uterin anomalisi olmayan genetik olarak normal karyotipe sahiptirler (11). Hastaların partnerlerinden alınan semen örneklerinde normal spermiogram sonucu ve genetik

analizleri normal tespit edilmektedir. Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğuna açıklanamayan TKG tanısı konulmaktadır. Açıklanamayan TKG'lı kadınların çoğu olumlu sonuçlara sahip olsa da bir kısmı gebelik kayıpları yaşamaya devam edecektir. Altta yatan herhangi bir neden bulunamaması kadınların bu durumu kabullenmesinde zorluk yaşamalarına sebep olmaktadır. Ayrıca hastalara kanıta dayalı bir tedavi sağlanamayacağı için bu kadınlar klinik açıdan yönetilmesi en zor hastalardır.

Açıklanamayan TKG'nda son çalışmalar implantasyon bozukluğu, oksidatif stres ve erkek faktör üzerinde spermatozoal özelliklere odaklanmıştır. Açıklanamayan TKG'lı kadınların hem klinik hem de araştırma bağlamında daha ileri araştırmalar ve gelecekteki potansiyel tedavi için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.1.5. Hasta Değerlendirme**

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin değerlendirilmesinde ve prognozu belirlemede anamnez en önemli ilk basamaktır. Hastanın yaşı, VKİ, önceki gebelikleri, tıbbi, obstetrik, genetik ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Önceki gebelik kayıplarının sayısı, gelecekteki canlı doğum şansı açısından prognostik öneme sahiptir. Bu nedenle önceki gebelik yaşı, haftası, gebelik sonuçları (ör. anembriyonik gebelik, canlı embriyo, intrauterin ölüm) detaylı olarak sorgulanmalıdır.

Hastalarda mutlaka tiroid taraması yapılmalıdır. Ötiroid kadınlarda TPO antikorlarının varlığı tedaviyi gerektirmese de antikor durumunun bilinmesi kadınların ve hamilelik sırasında tiroid fonksiyonunun izlenmesine ihtiyaç duyan kişilerin saptanmasına yardımcı olur. TSH yüksekliği olan hastalarda izlem T4 ile yapılmalıdır.

APS tanısı koymak için hastanın, orta veya yüksek titrede mevcut IgG ve/veya IgM sınıfının lupus antikoagülanı ve/veya antikardiyolipin antikorları için en az 12 hafta arayla iki test pozitifliği görünmesi gerekmektedir. Testler gebelik kaybindan 6 hafta sonra yapılmalıdır.

Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliği ikinci trimester düşüklerinde, doğumdan en az 6 hafta sonra ve hormonal ilaç tedavisinin yokluğunda test önerilebilir.

Sistemik inceleme ve meta-analizlerde tekrarlayan ve/veya ikinci trimester düşükleri ile protein C eksikliği, antitrombin eksikliği ve MTHFR mutasyonu arasında geçerli bir ilişki bulunmadığından dolayı test önerilmemektedir.

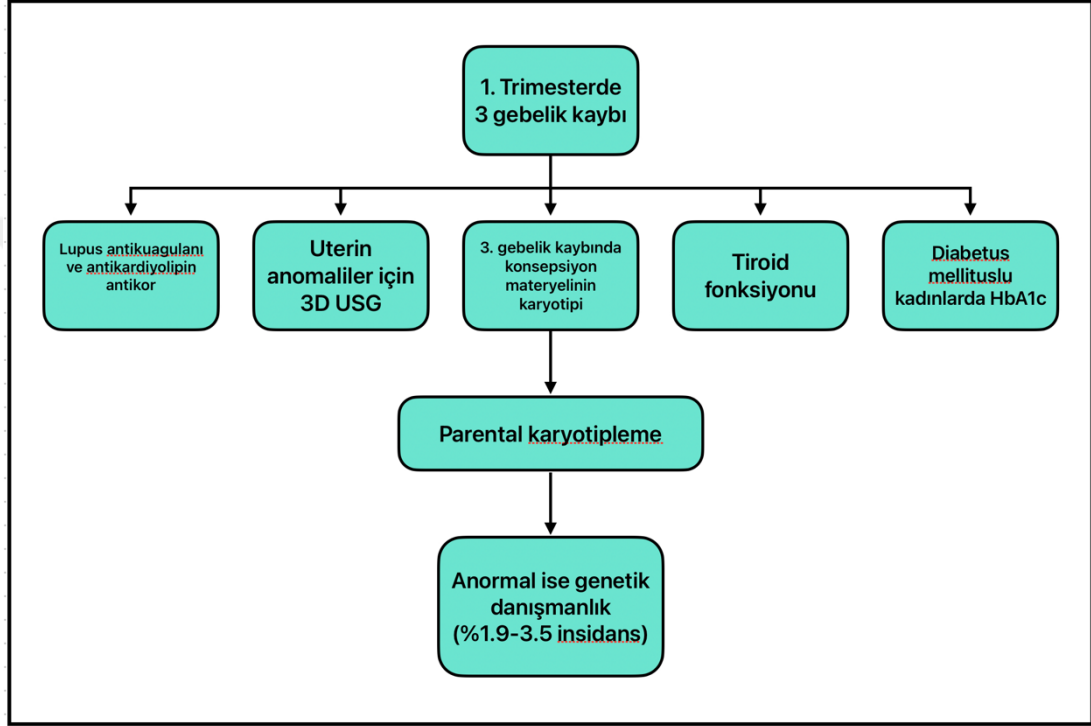
Gebelik kayıpları ile ilişkili Müllerian uterus malformasyonlarının tespiti için 3D ultrason önerilir. 3D ultrason ile başka birçok rahim anormalliği de görülebilir. Müllerian uterin malformasyonu olan hastalara üriner anomali ihtimali akılda olmalı ve hastalardan MRG istenmelidir.

Tekrarlayan gebelik kaybının değerlendirilmesi ve tedavisi, değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik olmalıdır. Etkili tedavileri olmayan risk faktörlerine yönelik girişimsel testlerden kaçınılmalıdır.

### **Klinik Kılavuzların Hasta Değerlendirme Önerileri**

ASRM kılavuzu, değerlendirme her iki ebeveynin karyotiplemesini, uterus anatomisinin değerlendirilmesini ve APS, tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin anormalliklerinin taranmasını içerir. Anormal bir karyotip tespit edilirse tedavi edilebilir risk faktörleri için diğer testlerin durdurulması eğilimi olabileceğinden, TGK için devam eden tedavi ortamı dışında karyotip analizi önerilmez. Bununla birlikte, ASRM kılavuzları, tedavi edilmiş tanımlanmış bir risk faktörüne sahip olan ve bunu takip eden kaybın (veya kayıpların) takip ettiği kişilerde sitogenetik analizin yapılabileceğini belirtmekte ve böyle bir durumu olmayan çiftlerde karyotipleme yapmanın psikolojik bir fayda sağlayabileceğini kabul etmektedir (Tablo-3).

RCOG tanı algoritmasının ESHRE ve ASRM'den en büyük farkı 3 ve üzeri gebelik kaybından sonra tanımlamaya başlamasıdır. Diğer kılavuzlarla ortak olarak tiroid fonksiyonlarını ve APS taramaya öncelik vermektedir. HbA1c düzeyini ölçmeyi ilk aşamada önerir. Ve aile öyküsünden bağımsız olarak konsepsiyon materyalinin genetik incelenmesini eğer bir anormallik varsa parental karyotip analizini önermektedir (Şekil-1).



Şekil 1: RCOG Tanı Algoritması

**Tablo 3:** Kılavuzlar Tarafından Önerilen Değerlendirmeler

	<b>RCOG</b>	<b>ASRM</b>	<b>ESHRE</b>	
<b>Genel Değerlendirme</b>	-	Tıbbi geçmiş, yaşam tarzı	Tıbbi, obstetrik, aile öyküsü, yaşam tarzı, erkek faktörün yaşam tarzı	
<b>Hereditör Trombofili</b>	Net veri yok	Kendisinde veya ailesinde tromboemboli öyküsü olan kadınlar	Tromboemboli için ek risk faktörü yoksa tarama önerilmez	
<b>Genetik</b>	Parental kromozom analizi	Yalnızca düşük materyalinde yapısal kromozomal anomali varsa önerilir	Parental genetik analiz önerilir	Sadece artmış risk faktörü olanlar
	Düşük materyalinin kromozom analizi	3 düşükten sonra önerilir	-	Önerilmez
<b>Anatomik</b>	3D USG	-	3D USG, adenomiyozis için 2D USG, uterin anomali varsa MRG	
<b>Endokrin</b>	Tiroid	Tiroid fonksiyon testi ve TPO antikorları	TSH	TSH, AntiTPO
	Prolaktin	-	Hiperprolaktinoma semptomları varsa önerilir.	Hiperprolaktinoma semptomları varsa önerilir.
	Glukoz	Diabetes Mellitus tanılı hastalarda HbA1c	Önerilir	Önerilmez
	PKOS	Önerilmez	PKOS ve hiperandrojenizm tartışmalı	Önerilmez
	Luteal faz	Önerilmez	Önerilir	Tartışmalı
<b>İmmunoloji</b>	Klinik pratikte önerilmez, açıklayıcı amaçlı düşünülebilir	-	Önerilmez	
<b>Sperm DNA Fragmantasyonu</b>	Rutin önerilmez, araştırma için kullanılabilir	-	Tanı amaçlı düşünülebilir	

ESHRE tarafından yayınlanan daha yeni ve daha kapsamlı kılavuz 70'in üzerinde öneri içermektedir. Güçlü kanıtlara dayanan başlıca öneriler arasında APS testi, tiroid fonksiyon testleri ve uterin kavitenin değerlendirilmesi yer almaktadır. Daha düşük kalitede kanıta dayanan koşullu kılavuzlar, ailede dengesiz kromozomal translokasyon öyküsü olan bir çift olmadığı sürece, ebeveyn karyotiplemesinin rutin yapılmasına gerek görmemektedir. Prolaktin anormallikleri için test yapılması, oligomenore veya amenore dahil olmak üzere yalnızca hiperprolaktinemi semptomları olan kadınlarda önerilir (Şekil-2).

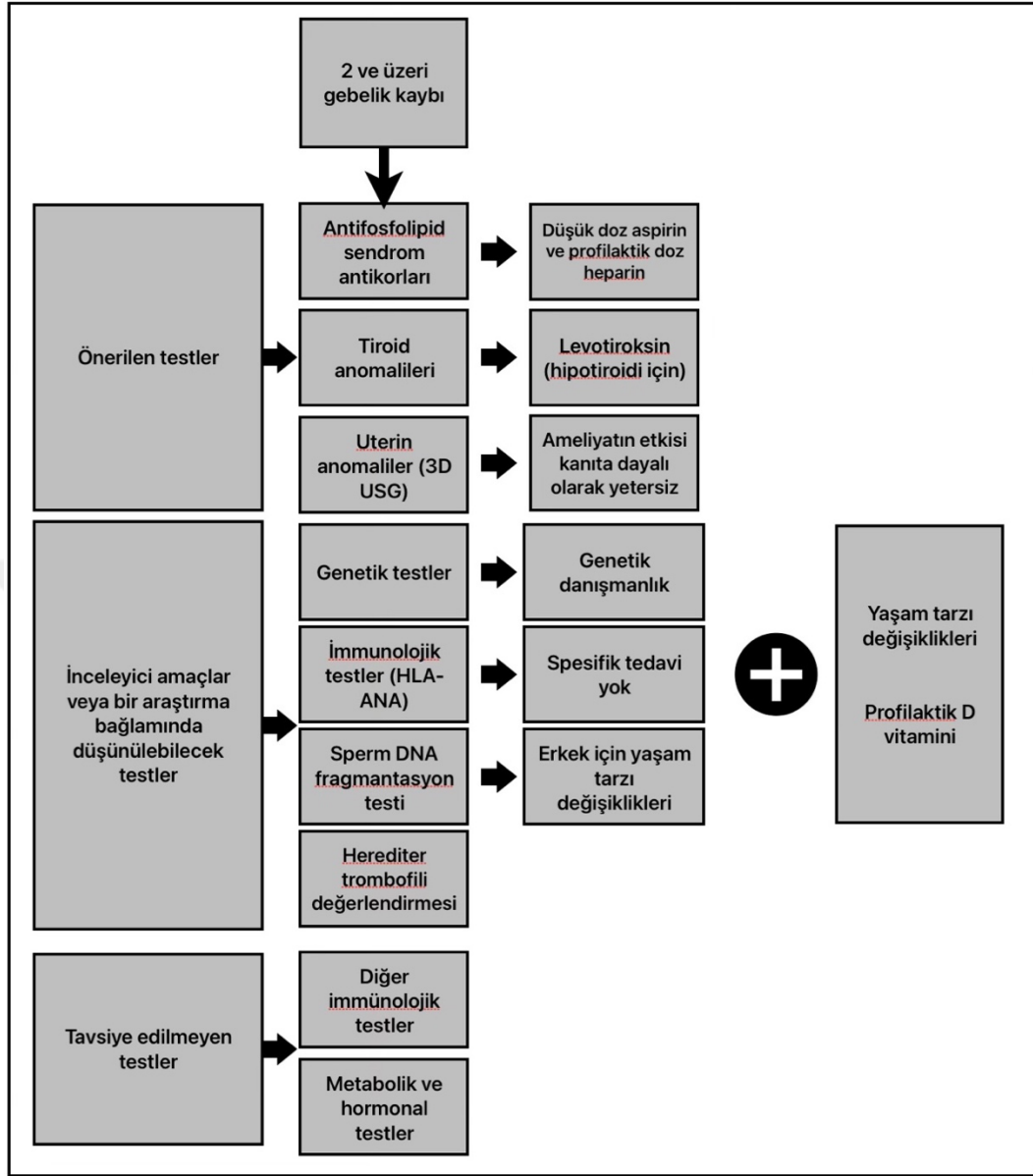
Ne ASRM ne de ESHRE kılavuzları kalıtsal trombofili taramasının rutin kullanımını desteklememekte ve taramanın yalnızca kendisi veya ailesinde tromboz öyküsü olan hastalarda yapılması gerektiğini önermektedir. ESHRE kılavuzları aynı zamanda tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda klinik olarak gereklilik olmadığı sürece PKOS, over rezervi, luteal yetmezlik ve kronik endometrit için test yapılmasını desteklememektedir.

#### **2.1.6. Tedavi**

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftler sigara, alkol tüketimi, obezite ve aşırı egzersizin canlı doğum şanslarını olumsuz etkileyebileceği konusunda bilgilendirilmeli ve bu nedenle hem hastalara hem partnerlerine sigaranın bırakılması, normal vücut ağırlığı, sınırlı alkol tüketimi ve normal egzersiz düzeni önerilmektedir.

Anormal fetal veya ebeveyn karyotipi sonuçları olan tüm çiftler genetik danışmanlık almalıdır. Çiftler, avantaj ve dezavantajları da dahil olmak üzere mevcut olası tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilebilir. Organik bir neden varsa tedaviler nedene yönelik olmalıdır.

Venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi için ilaç tedavisinin gerek olmadığı sürece profilaktik antitrombotik tedavisi önerilmemektedir.



**Şekil 2:** ESHRE TGK Tanı ve Tedavi Algoritması

APS laboratuvar kriterlerini karşılayan ve üç veya daha fazla gebelik kaybı öyküsü olan kadınlar için, pozitif gebelik testinden hemen sonra düşük dozda aspirin (75/100 mg/gün) ve profilaktik dozda heparin (UFH veya DMAH) ile başlanmasını önerilmektedir. Aspirin ve heparinin etkili olduğu tek durum APS tanısı olmasıdır. Açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda aspirin ve/veya DMAH'ın canlı doğum oranını artırmadığının hatta yan etkilerle ilişkili olabileceğinin ve bu nedenle kullanılmaması gerektiğinin bir meta-analizde gösterildiğini belirtmek gerekir (76).

Açıklanamayan TKG hastalarında intravenöz immünglobülinin (IvIg), immün komplekslerin ortadan kaldırılması, aktif kompleman faktörlerinin ortadan kaldırılması, antijen sunumuna müdahale ve inflamatuvar sitokinlerin nötralizasyonu dahil olmak üzere çok sayıda mekanizma yoluyla birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıktaki semptomları azalttığı bilinmektedir. Yalnızca bir yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmada, 4 veya daha fazla gebelik kaybı olan kadınlarda gebeliğin çok erken döneminde arka arkaya beş gün boyunca tekrarlanan dozlarda (400 mg/kg) IvIg kullanıldığında canlı doğum oranını artırabileceğini belirtmişlerdir (77). Bu ileri dönem tedavi için umut vericidir.

Gebeliğin erken döneminde (12 haftadan önce başlayan) vajinal progesteron, açıklanamayan TKG'lı (16 ila 39 yaş arası) vajinal kanaması olan kadınlarda yararlı bir etkiye sahip olabilir ve bu nedenle vajinal progesteron kullanılması önerilir. Progesteron kanamanın başlangıcından itibaren günde iki kez 400 mg olacak şekilde verilmelidir. Bir sonraki gebelikte canlı doğum oranını artırmak için 16. gebelik haftasına kadar kullanılmalıdır (78). Fetal kalp hareketi doğrulandığında oral didrogesteronun başlanmasının etkili olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Ayrıca, progesteron embriyonun implantasyonu sırasında önemli olduğundan, progesteronun pozitif gebelik testinden sonra değil luteal fazdan itibaren uygulanması durumunda takviye edilmesi fayda sağlanabilir. Oral didrogesteron ve bunun luteal fazdan itibaren uygulanmasını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (78).

Plasentadaki oksidatif stresi azaltarak gebelik sonuçlarını iyileştirmek için antioksidanlara ilişkin araştırmalara baktığımızda, C vitamininin gebelik sonuçlarına bazı faydalar sağlayabileceği, ancak E vitamininin zararlı olabileceği sonuçları çıkarılmıştır (79). Ancak bu konuda yeterli ve kaliteli bir çalışma olmadığı için, spesifik bir eksikliğin tespit edildiği durumlar dışında, TKG olan kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmek için vitamin takviyeleri veya antioksidanlar önerilmez (12). Çiftlerden gelen sorular doğrultusunda gebelikte güvenli olan multivitamin takviyeleri önerilmelidir. Vitamin takviyelerinin kullanımını destekleyen kesin bir kanıt bulunmadığından tedavi olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, bazı vitamin takviyelerinin (E vitamini, A vitamini) olası zararlarına dayanarak, kullanmak isteyen hastalara güvenli seçenekler konusunda tavsiyelerde

bulunulmalıdır (12). Hastalara D vitamini düzeyine bakılmaksızın D vitamini takviyesi önerilmelidir (12).

Uterin septum için histeroskopik metroplasti tercih edilen tedavi seçeneğidir. Histeroskopik septum rezeksiyonunun gebelik kaybı oranını azalttığını göstermiştir ancak bu konuda yeterli kanıt yoktur (80). ASRM ve RCOG septum rezeksiyonunu önerirken ESHRE septum rezeksiyonu konusunda yeterli kanıt olmadığı için önermemektedir (Tablo-4).

**Tablo 4:** Kılavuzların Tedavi Önerileri

	<b>RCOG</b>	<b>ASRM</b>	<b>ESHRE</b>
<b>Antifosfolipid Sendromu</b>	Düşük doz aspirin (75 mg/gün) ve anfraksiyone heparin veya DMAH (pozitif gebelik testi sonrası)	Düşük doz aspirin ve unfraksiyone heparin	Düşük doz aspirin (75-100 mg/gün) ve anfraksiyone heparin veya DMAH (pozitif gebelik testi sonrası)
<b>Hereditör Trombofili</b>	Tromboemboli için risk faktörü varsa tedavi bireyselleştirilmeli	Tedaviyi destekleyen kanıtlar azdır. VTE riski veya plasental trombotik lezyona bağlı 2. trimester düşüğü varsa tedavi bireyselleştirilebilir	Tromboemboli için ek risk faktörü yoksa tedavi önerilmez
<b>Septum Rezeksiyonu</b>	Önerilir	Önerilir	Yeterli veri yok

## 2.2. GEBELİK VE OKSİDATİF STRES

Normal şartlarda serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sistemi bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikal oluşumu tarafına yoğunlaşması lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır. Böylece hücre organelleri ve membranlarındaki hem lipit yapıları hem de protein yapıları bozulur. Hücre içi enzimler inaktif hale gelir. Damar geçirgenliği bozulur. Hücreden potasyum kaybı olur. Hücre dışı kollajen yapı taşları yıkılır, trombosit agregasyonu artar ve dokulara fagositlerin göçü

olur. Hücrede meydana gelen tüm bu yapısal ve işlevsel değişiklikler oksidatif stres etkisinden kaynaklanır (81).

Radikal oluşumu ve antioksidan dengesi hayatın her döneminde önemli olduğu gibi gebelik sürecinde hem annenin hem de fetüsün fizyolojik işlevini sürdürebilmesi için de çok önemlidir. Gebelik sürecinde lipit peroksidasyonunun artmış olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin plasentadaki lipoperoksidatif aktiviteye bağlı olduğu; toplam serum lipit ve lipoproteinlerindeki artışın uterus içeriğinin kütleli olarak artışı sonucunda meydana gelen oksijen ihtiyacındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (82).

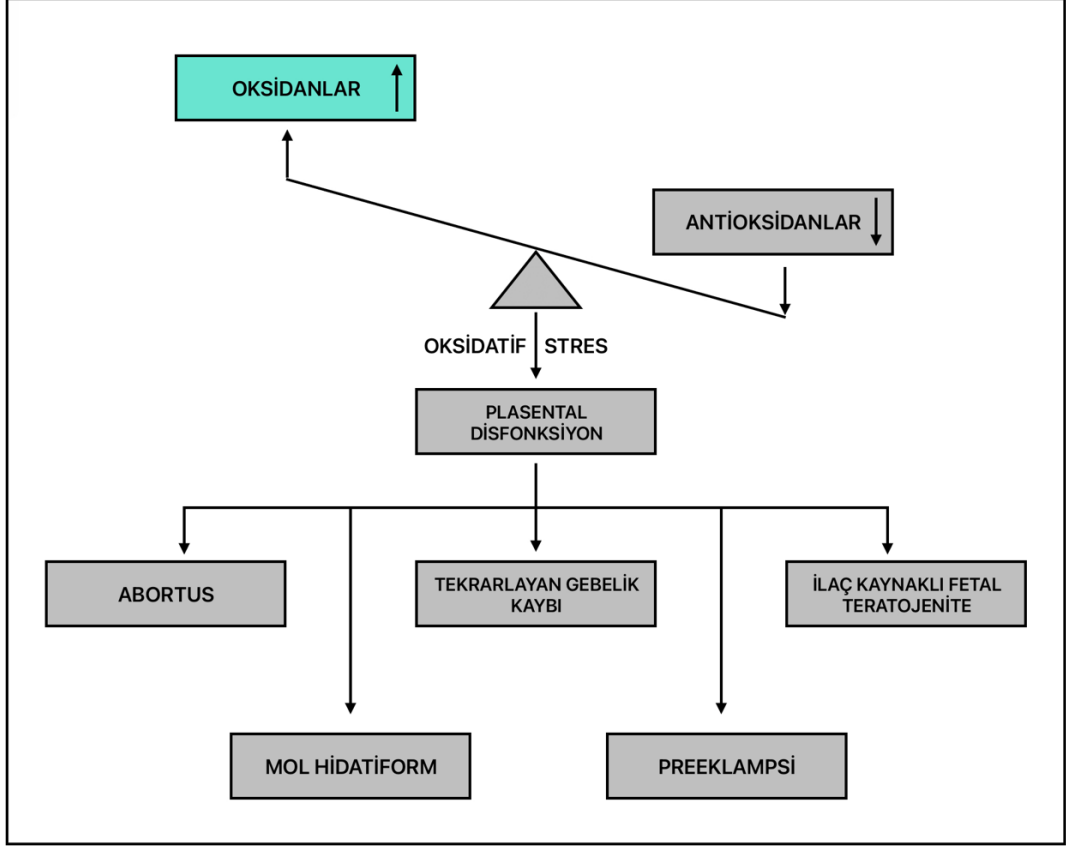
Genellikle radikal oluşumu fetal doku gibi genç hücrelerde ve kanser hücresi gibi hızlı ve sürekli bölünen hücrelerde daha az oluşmaktadır. Matürasyonunu tamamlamış hücrelerde serbest radikal oluşumunun daha kuvvetli olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla gebelik dönemindeki lipit peroksidasyonunun ve serbest radikal oluşumunun nedeni fetal doku değil plasentadır (83). Yapılan çalışmalarda, gebelik boyunca oluşan lipit peroksidasyonunun en fazla ilk trimesterde olduğu, ikinci trimesterde yavaşça azaldığı ve son trimesterde büyük çoğunlukla azalarak minimal seviyeye düştüğü gösterilmiştir (84).

Agarwal ve ark. tarafından yapılan ve oksidatif stresin kadın üreme sağlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda spontan abortus, preeklampsi, endometriozis, PKOS ve sebebi bilinmeyen infertilite gibi durumlarda oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir (85).

Oksidatif stresin gebelik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bize gebelik boyunca oluşan oksidatif stresin spontan gebelik kaybı, açıklanamayan TGK, mol hidatiform, defektif embriyogenez ve ilaca bağlı teratojenitede rol oynadığı göstermektedir (84) (Şekil-3).

Erken gebelik döneminde yapılan bir çalışmada, erken gebelik dönemi polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının artmasıyla karakterize edilir ve bu da erken ve term gebeliklerde lökositlerden süperoksit üretimi nedeniyle oksidatif strese katkıda bulunur (86). Yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda, referans gruba karşılaştırıldığında artan granülositlerden spontan kemilüminesans yoluyla radikal türlerin üretimini arttığı gösterilmiştir (87).

Çalışmalar, koryon villuslarının rölatif hipoksiye maruz kaldığı 10. gebelik haftasından önce NADPH oksidazın süperoksit üretiminin ana kaynağı olduğunu göstermektedir (88,89).



**Şekil 3:** Oksidatif Stresin Gebelik Üzerine Etkileri

Gebeliğin erken dönemlerinde ilk trimesterden ikinci trimestere geçiş sırasında embriyoda birçok metabolik değişiklik meydana gelmektedir. Embriyonik organogenez periyodu süresince oksijen geriliminin düşük olduğu ve metabolizmanın çoğunlukla anaerobik olduğu belirgindir. Bu sayede radikal oksijen türlerinin üretiminin azaldığı ve oksidantlara bağlı oluşan DNA hasarının önlendiği düşünülür. İlk trimesterin sonunda oksijen gerilimindeki belirgin artış oksidatif streste patlamaya neden olur. Bu oksijen gerilimindeki artış aynı zamanda sitotrofoblast proliferasyonunu hızlandırır (90).

### **2.2.1. Oksidatif Stresin TGK'deki Rolü ve Mekanizması**

Tekrarlayan gebelik kayıplarında özellikle antioksidan savunma mekanizmalarındaki işlev kaybı önemli bir neden olarak görülmektedir (91). Lipit peroksidasyon ürünleri gibi reaktif oksijen türleri kaynaklı hücre zarı hasarını gösteren biyokimyasal belirteçlerin seviyesinin gebelik kaybı öncesi yükseldiği gösterilmiştir. Bu şekilde oksidan ve antioksidan dengesinin bozulmasıyla gebelik kaybı ilişkilendirilmiştir (92).

Endoplazmik retikulumdaki artan oksidatif stres hücrel proteinler düzeyinde bozulmalara neden olmaktadır. Bu bozulmalar da hücreyi apoptoza götürmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda endoplazmik retikulumdaki oksidatif stresin protein işlevlerini bozduğu ve anormal yapıda protein katlanmalarına neden olarak özellikle desidual ve villöz hücre yapılarında apoptoz yönünde etkileyip tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir (93).

Yapılan laboratuvar çalışmalarında, tekrarlayan gebelik kayıplarının farklı etiyolojilerinin patolojik arka planında sıklıkla oksidatif stres ile ilişkili hücrel olaylar bulunduğu gösterilmiştir (94). Reaktif oksijen türlerindeki artış; DNA ve protein hasarına, hücre zarının yapısının ve işlevinin bozulmasına, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve protein üretim mekanizmaları bozulmasına neden olarak endoplazmik retikulum üzerinde negatif etkiler göstermektedir (95).

Erken gebelik döneminde oksijen gerilimi ve oksidatif stres seviyesindeki bu değişiklikler sinsityotrofoblastlarda dejenerasyona veya yetersiz plasental gelişime neden olarak plasental oksidatif stres yaratmakta ve bu etki ile tekrarlayan düşükler, preeklampsi, diyabetteki konjenital anomaliler gibi gebelik komplikasyonları oluşmaktadır (96).

### **2.2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri**

#### **Tiyol Disülfid Homeostazisi**

Tiyoller, oksidatif stres durumunda disülfür moleküllerine oksitlenebilen fonksiyonel sülfhidril gruplarına sahip organik bileşik sınıfıdır. Plazma tiyolleri temel olarak albümin, sistein, glutatyon, tioredoksin ve homosistein gibi diğer

plazma proteinlerinden oluşur. Oksidatif stres koşulları altında, tiyol grupları proteinlerin iki sistein kalıntısı arasındaki disülfür bağlarını oluşturmak üzere karışık disülfür oluşumuna yol açabilir (97). Oluşan disülfid bağları yine tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazisi korunur. Tiyol ve disülfid grupları arasındaki dönüşümün sonucu olan dinamik tiyol disülfid homeostazisi, sadece antioksidan savunma sistemi için değil, aynı zamanda apoptozda, enzimatik yollarda, transkripsiyon ve hücre transdüksiyon gibi hayati hücre fonksiyonları için de gereklidir. Anormal tiyol/disülfid denge düzeyleri; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. Tiyol disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Tiyol disülfid dengesi dinamik, tersine çevrilebilir, çift yönlü bir denge dir. Dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir (97).

Tiyol- disülfid dengesi daha önce kadın sağlığı ile ilgili birçok konuda oksidatif stresi değerlendirmek üzere çalışılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Işık ve ark. prematür overyan yetmezliğinde (98), Korkmaz ve ark. postmenopozal osteoporozda tiyol-disülfid dengesi üzerinden oksidatif stresin etkili olduğu sonucuna varmışlardır (99). Yapılan başka bir çalışmada molar gebeliklerde tiyol-disülfid dengesinin oksidatif yönde arttığını göstermişlerdir (100). Yıldırım ve ark. ektopik gebeliklerde tiyol-disülfid düzeyine baktıkları çalışmada anlamlı olarak oksidatif stresin arttığını ve bunun erken tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (101). Endometrial kanserlerde yapılan başka bir çalışmada tiyol disülfid dengesinin oksidatif stres yönünde değiştiğini göstermişlerdir (102). Özyer ve ark. fetal nöral tüp defekti (NTD) olan ve olmayan gebelerde oksidatif stres belirteçlerinden tiyol- disülfid dengesini karşılaştırmışlardır. Ve sonuç olarak disülfid seviyeleri, disülfid/doğal tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranları daha yüksek; doğal ve toplam tiyol düzeyleri ve doğal tiyol/toplam tiyol oranları daha düşük olduğunu göstermişlerdir. NTD'den etkilenen fetüsleri olan gebelerin IMA düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (103).

### **İskemi Modifiye Albümin (İMA)**

Albümin, kanda bağlayıcı molekül görevi gören bir proteindir. Kandaki toplam protein konsantrasyonunun %50-60'ını oluşturur. Albümin kandaki diğer molekülleri bağlar ve antioksidan özelliğe sahiptir. Aynı zamanda düzenli kan dolaşımı için hayati önem taşıyan onkotik basınç veya kılcal geçirgenlik arasındaki onkotik dengeye katkıda bulunur. Albümin molekülü 585 amino asitten oluşur. Bu amino asit dizisinin N-terminal ucu, albüminin geçiş metallerini bağlamasını sağlar. N-terminalinin yapısı oksidatif strese karşı hassastır ve kolayca bozunabilir. N-terminal ucu bozulduğu zaman metal bağlama özelliğini kaybedebilir. Albümin molekülünün N-terminali bozulduğunda buna İMA adı verilir. Bununla birlikte, İMA düzeyleri, yüksek oksidatif stres dışında, inflamatuvar aktivasyon, hipoksi ve obezite gibi çeşitli metabolik risk faktörleriyle de yükselmiş olabilir. Yapılan çalışmalarda İMA'nın koroner arter hastalığı, pulmoner emboli, superior mezenterik arterin tromboembolik tıkanıklığı, akut felç için erken bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (104). Anormal plasental gelişim gibi plasental iskemide ilişkili obstetrik durumlar ve over torsiyonunda da yüksek düzeyde İMA sonucu rapor edilmiştir (105).

### **2.3. PSİKOLOJİK ETKİLER**

Çoğu kadın ve partneri için gebelik kaybı, bir bebeğin kaybını ve o çocuğa bağlanan umutları ve planları temsil eder. Tek bir gebelik kaybindan sonra yaygın olan kayıp ve keder duyguları, kişisel başarısızlık duygusu tekrarlanan kayıplarla da yoğunlaşabilir (106). Bazı kayıplar, gebelik veya hamilelik sırasına bakılmaksızın diğerlerinden daha ağır olabilir.

TGK ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybını takiben kadınlarda anksiyete ve depresyonun arttığını bulmuştur (107). Her kayıpla birlikte yaşın getirdiği yorgunluk ve yeniden gebe kalma baskısı daha da artmaktadır. Gebelik kaybı sayısı arttıkça kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı da artmaktadır (108). Tekrarlayan gebelik kaybı, hastaların yalnızca kendi ruh sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda aileler ve toplum üzerinde de olumsuz etkiye sahiptir.

Düşük öyküsü olan kadınlarla, düşük öyküsü olmayan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında, düşük öyküsü olanların (ara sıra veya tekrarlayan) ilk trimesterde gebeliğe bağlı korku ve kaygı durumunun daha yüksek düzeyde olduğu rapor edilmiştir (109). Bu çalışma aynı zamanda tek düşük yapmış gebeler ile tekrarlayan düşükler yaşayan gebeler arasında kaygı düzeyinin farklı olduğunu, daha önce bir düşük yapmış kadınlarda kaygı düzeyinin daha önceki gebelik kaybının olduğu gebelik haftasına kadar belirgin şekilde yükseldiğini ve bu kritik zaman aralığını geçtikten sonra azalma görülürken, daha önce iki veya daha fazla düşük yapmış hamile kadınlarda kaygı düzeyinde herhangi bir düşüş olmadığını tespit etmişlerdir. Belki de kaygıları daha genel bir yapıya sahipti ya da daha önceki birkaç düşük yapma deneyiminden dolayı üstesinden gelinmesi o kadar kolay değildi.

Cohen'in algılanan stres ölçeği (PSS) ile yapılan bir çalışmada eşi tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan erkeklerde de depresyon ve stres oranı eşi düşük yapmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerdeki stres düzeyi, kadınların stres ve depresyon oranıyla bağlantılı olarak artmaktadır. Eşleri TGK yaşayan erkeklerin ortalama PSS puanı kadınlara göre anlamlı derecede düşüktü (110). Ayrıca Beck depresyon ölçeği ile yapılan çift çalışmalarında kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda depresyon görüldüğü tespit edilmiştir (3).

Çiftlerde depresyon, anksiyete, stres gibi sorunlar sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyine bağlı olarak evlilikte ilişki kalitesini düşürmektedir. Mevcut veriler, ektopik gebelik de dahil olmak üzere gebelik kaybının, ilişkinin 5 yıl içinde sona ermesi olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (57,111). Çoklu kayıp yaşayan çiftlerde ilişkilerin bozulması daha yaygındır.

Bu nedenle TGK yaşayan çiftlere başvuru esnasından itibaren daha şefkatli yaklaşmalı, açıklayıcı olmalı ve empati yapılarak klinik öykü alınmalıdır. Destek ve anlayış, bu tepkilerin normal ve anlaşılır olduğunun kabul edilmesi çoğu çifte yardımcı olabilir. Ayrıca bazı çiftlerin profesyonel danışmanlık veya desteğe başvurması gerekebilir.

### 3. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (no:2021/105) (EK-1). Kasım 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran toplam 51 çift prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Araştırmamızın çalışma grubuna polikliniğe açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle başvuran 25 kadın hasta ve partnerleri, kontrol grubuna ise uterin septum dışında başka bir açıklayıcı nedeni olmayan TKG olan ve düzeltici operasyon sonrası gebe kalan 26 hasta ve partnerleri dahil edildi. Her iki grup çalışma hakkında detaylı bilgilendirilip, gönüllü onam formları alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesinin son ilkeleri dikkate alınarak yürütüldü.

#### 3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Prospektif olarak yapılan çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniğine tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle başvuran hastalar dahil edildi. TKG tanımlamasında ESHRE/ RCOG kılavuzları baz alındı. TKG; 2 ve üzeri gebelik kaybı yaşayan kadınlar olarak tanımlandı. Açıklanamayan TKG hastaları; immünolojik, endokrinolojik (TSH, TPOab, antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG, anti-beta2 glikoprotein IgM, anti-beta2 glikoprotein IgG, antifosfolipid IgM, antifosfolipid IgG, AMH, D vitamini, d3 FSH, d3 LH, d3 E2), anatomik (3D ultrason ve HSG) ve genetik nedenler ekarte edilen olgulardan tanımlandı.

Çalışmamıza kadın gruplar için, kılavuzların önerdiği tetkikler yapıp herhangi anormal bir bulgusu olanlar, sistemik hastalığı, kronik hastalığı olanlar, sigara ve alkol kullananlar, yaşı <18 ve >35 olanlar, VKİ <18 ve >30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar dahil edilmemiştir. Erkek gruplar için sistemik hastalığı, kronik hastalığı olanlar, sigara ve alkol kullananlar, VKİ <18 ve >30 kg/m<sup>2</sup> olanlar, yaşı <18 ve >35 olanlar, spermiogram sonucuna göre oligospermi, azospermi, astenospermi,

teratospermi olan hastalar, varikosel olan veya varikosel nedeniyle opere olan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışma grubu olarak tüm sonuçları incelenmediğinde açıklanamayan TGK tanısı alan hastalar ve kontrol grubu olarak uterin septum dışında başka bir açıklayıcı nedeni olmayan TGK yaşayan, hastanemizde takipli, düzeltici operasyon sonrası gebe kalan kadın hastalar seçildi. Hastaların kan örnekleri operasyon öncesi alındı ve hastalar gebelik sonrasında çalışmaya dahil edildi. Hem çalışma hem kontrol grubu için spermogram sonucu normal olan partnerler çalışmaya dahil edildi.

### **3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜMLER**

TGK nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların yaş (yıl), boy (cm), kilo (kg), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), tıbbi özgeçmiş, geçirilmiş operasyon öyküsü, obstetrik öyküsü, aile öyküsü, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Kadın hastaya fizik ve vajinal muayene sonrasında ultrason yapıldı. Daha sonra hastalardan rutin olarak TSH, Anti TPO, antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG, anti-beta2 glikoprotein IgM, anti-beta2 glikoprotein IgG, antifosfolipid IgM, antifosfolipid IgG, AMH, D vitamini, d3 FSH, d3 LH, d3 E2 düzeyleri bakıldı. Hastalara uterin anomaliyi değerlendirmek üzere HSG çekildi. Hastalar ve partnerleri genetik analiz için genetik polikliniğine yönlendirildi. TGK olan kadınların partnerleri spermogram testi için üroloji polikliniğine yönlendirildi. Erkek olgulardan semen örneği 3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile hastane ortamında alındı. Alınan örnekler 1 saat içinde çalıştırıldı.

Gönüllü olan kadın ve erkek tüm olgulardan onamları dahilinde 5 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden doğal tiyol, toplam tiyol, disülfat, İMA düzeyleri daha önce Erel ve ark. yayımladığı şekilde çalışıldı (97). Ayrıca olgularımızda oksidan-antioksidan denge durumunu daha iyi bir şekilde belirlemek için üç oran ( $\text{disülfid}/\text{tiyol} \times 100$ ,  $\text{disülfür}/\text{toplam tiyol} \times 100$  ve  $\text{doğal tiyol}/\text{toplam tiyol} \times 100$ ) bakıldı.

### 3.2.1. Oksidatif Stres Belirteçleri (Tiyol, Disülfid, İMA) Ölçülmesi

Hasta ve kontrol gruplarının onamlarının alınmasının ardından etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere 5 cc venöz kan örnekleri alındı. Plazma örnekleri, 1500 x g'de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek hücrelerden ayrıldı. Yaklaşık 2-3 ml serum ayrıldı ve analize kadar -80°C'de saklandı. Plazma doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid seviyelerinin ölçümü için, dinamik disülfid bağlarının fonksiyonel tiyol gruplarına sodyum borohidrat (NaBH<sub>4</sub>) ile indirgenmesine dayanan, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni ve tam otomatik bir yöntem kullanıldı (97). 21 Formaldehit kullanıldı. 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asidin (DTNB) ekstra indirgenmesini ve DTNB reaksiyonundan sonra oluşan disülfür bağının daha da indirgenmesini önlemek amacıyla kullanılmayan tüm NaBH<sub>4</sub>'ün uzaklaştırılması sağlandı. Numunenin toplam tiyol içeriği, değiştirilmiş Ellman reaktifi kullanılarak ölçüldü. Doğal tiyol içeriği toplam tiyol içeriğinden çıkarıldı. Elde edilen farkın yarısı disülfid bağ miktarını sağlar. Ayrıca disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol oranları da otomatik ve eş zamanlı olarak hesaplanmıştır.

İMA seviyeleri, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı bir kolorimetrik yöntem olan albümin kobalt bağlanma testi ile belirlendi (112). Yöntem, iskemi nedeniyle HSA'nın indirgenmiş kobalt iyonlarının (Co<sup>2+</sup>) bağlanma kabiliyetine dayanmaktadır. Kısaca, serum örneklerine bilinen miktarda ekzojen Co (CoCl<sub>2</sub>) eklendi. İskemik süreçler sonucunda değişikliğe uğrayan albümin, Co<sup>2+</sup>'ye çok daha az oranda bağlanır ve fazla (bağlanmamış) Co<sup>2+</sup> miktarı, 480 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülen ditiyotreitil ile renkli bir kompleks oluşturur. Plazma albümin seviyeleri kalibre edilmiş ve iyi kontrol edilen bir otoanalizörde bromokrezol yeşili yöntemi (Architect Plus C8000, Abbott, ABD) kullanılarak ölçüldü.

### 3.2.2. Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği (DASS-21) Değerlendirmesi

Çalışmamıza katılan tüm olgulara psikolojik durumlarını değerlendirmek üzere Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği (DASS-21) yapıldı. Bireylerin depresyon stres ve anksiyete ile ilgili duygu durumunu ölçen Depresyon Stres ve Anksiyete Ölçeğinin daha önce çok fazla kullanılmamış olan 21 maddelik kısa formunun

(DASS 21; EK-3) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (113). Geçerlilik çalışması için Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) kullanılmış ve genel olarak tüm yapıların yeterli geçerliliğe sahip olduğu anlaşılmıştır.

Bu ölçekte depresyon, stres ve anksiyete boyutlarını ölçmek için 7'şer soru bulunmaktadır. Ölçek 4'lü Likert Tipi Ölçek olup; 0 "bana uygun değil", 1 "bana biraz uygun", 2 "bana genellikle uygun", ve 3 "bana tamamen uygun" şeklinde kodlanmıştır. Skorlama her bir parametreyi tek tek değerlendirmek üzere tabloda görüldüğü şekilde normal, hafif, orta, ileri, çok ileri şeklinde kategorize edilmiştir (Tablo-5).

**Tablo 5:** DASS-21 skorumla tablosu

	<b>Depresyon</b>	<b>Anksiyete</b>	<b>Stres</b>
<b>NORMAL</b>	0-4	0-3	0-7
<b>HAFİF</b>	5-6	4-5	8-9
<b>ORTA</b>	7-10	6-7	10-12
<b>İLERİ</b>	11-13	8-9	13-16
<b>ÇOK İLERİ</b>	14+	10+	17+

### **3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ**

Örneklem sayısının belirlenmesi için *G\*POWER* 3.1.9.2 programı ile power analizi yapılmıştır. 0.05 hata ile 0.95 power büyüklüğü ile *G power* 3.1.9.2 paket programında örneklem sayısı her bir grup için 25 çift, (çalışma ve kontrol grubu) toplamda 50 çift olarak hesaplanmıştır.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizi IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Verilerin normalliği Shapiro Wilks testi ile

değerlendirilmiştir. Normallik testi için Shapiro Wilks testi kullanılırken; varyansların homojenliğini değerlendirmede Levene Test kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ile gösterilmiştir. Dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks) ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve (%) olarak gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student T testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise *Mann Whitney U* testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler *Pearson Chi Square* veya *Fisher Exact test* ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi incelenmiştir.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) değeri – değerlerde negatif korelasyon, + değerlerde pozitif korelasyon olarak değerlendirilir. Değer 1'e ne kadar yakın ise o kadar kuvvetli korelasyon, 0'a ne kadar yakın ise o kadar zayıf korelasyon şeklinde yorumlanır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Kasım 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne başvuran toplamda 102 olgu (51 kadın, 51 erkek) prospektif olarak değerlendirildi. Kadın çalışma grubunda açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan 25, kadın kontrol grubunda ise uterin septum nedeniyle tekrarlayan gebelik kaybı olan ve başka açıklayıcı bir nedeni olmayıp düzeltici operasyon sonrası gebe kalan 26 olgu değerlendirildi. Kadın çalışma grubunun partnerleri ve kadın kontrol grubunun partnerleri erkek faktörün etkilerini değerlendirmek için çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların ve kontrollerin %50'si (n:51) kadın, %50'si (n:51) erkektir. Kadınların %49'unu (n:25) kadın çalışma grubu, %51'ini kadın kontrol grubu oluşturmaktadır.

Tüm kadın olguların yaş dağılımına bakıldığında ortalama yaş  $30\pm 6,10$  idi. Kadın çalışma grubunun ortalama yaşı  $29,88\pm 6,11$  iken, kadın kontrol grubunun ortalama yaşı  $30,12\pm 6,21$  idi. Kadın gruplar yaş açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gösterilemedi ( $p=0,892$ ). Tüm erkek olguların yaş dağılımına bakıldığında ortalama yaş  $33,8\pm 5,58$  idi. Erkek çalışma grubunun ortalama yaşı  $34\pm 4,99$  iken, erkek kontrol grubunun ortalama yaşı  $33,27\pm 6,14$  idi. Erkek gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak bir fark gösterilmedi ( $p=0,491$ ). Çalışma örneklem grubu içerisinde 18 yaş altında ve 35 yaş üstünde olgu yoktur.

Kadın çalışma grubunun ortalama VKİ  $24,44\pm 3,13$   $\text{kg/m}^2$ , kadın kontrol grubu ortalama VKİ'si  $25,73\pm 3,44$   $\text{kg/m}^2$  idi. Tüm kadın olguların ortalama VKİ'si ise  $25,10\pm 3,33$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu. Kadın gruplar VKİ açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gösterilemedi ( $p=0,169$ ). Kadın gruplarının demografik bilgileri Tablo-6'da gösterilmiştir. Tüm erkek olguların ortalama VKİ'si  $25,92\pm 3,31$   $\text{kg/m}^2$  iken; erkek çalışma grubunda  $25,64\pm 2,76$   $\text{kg/m}^2$ , erkek kontrol grubunda  $26,19\pm 3,79$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu. Erkek gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak bir fark gösterilmedi ( $p=0,554$ ).

**Tablo 6:** Kadın Grubu Olguların Demografik Bilgileri ve Laboratuvar Sonuçları

	<b>Çalışma Grubu (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:26)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş (yıl)*</b>	29,88	30,12	0,892
<b>VKİ* (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,44	25,73	0,169
<b>Gravida**</b>	3	3	0,888
<b>Abort**</b>	2	2	0,662
<b>D3 E2* (ng/L)</b>	48,5272	61,75	0,631
<b>D3 LH* (U/L)</b>	7,7848	5,85	0,086
<b>D3 FSH* (U/L)</b>	6,682	5,9	0,155
<b>D Vitamini* (ng/mL)</b>	35,74	34,86	0,435
<b>AMH* (ng/mL)</b>	3,3179	3,25	0,691

\* Ortalama değer verilmiştir. \*\* Median değer verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi D3 E2: Adetin 3. Günü Östradiol, D3 LH: Adetin 3. Günü Luteinize Hormon, D3 FSH: Adetin 3. Günü Folikül Uyarıcı Hormon, AMH: Anti-Müllerian Hormon

Kadın grupları gravida açısından kendi içerisinde değerlendirildiğinde; kadın çalışma grubunda gravida 2 olan 12 kişi, gravida 3 olan 5 kişi, gravida 4 olan 6 kişi, gravida 5 ve 6 olan birer kişi bulunmaktadır. Kadın kontrol grubunda ise gravida 2 olan 12 kişi, gravida 3 olan 6 kişi, gravida 4 olan 5 kişi, gravida 5 ve 6 olan birer kişi, gravida 11 olan 1 kişi bulunmaktadır. Aynı şekilde gebelik kayıpları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; kadın çalışma grubunda 2 gebelik kaybı olan 15 kişi, 3 gebelik kaybı olan 7 kişi, 4 gebelik kaybı olan 3 kişi bulunmaktadır. Kadın kontrol grubunda ise 2 gebelik kaybı olan 15 kişi, 3 gebelik kaybı olan 6 kişi, 4 gebelik kaybı olan 2 kişi, 5-6 ve 10 gebelik kaybı olan birer kişi bulunmaktadır. Kadın gruplar arasında gravida (p=0.888) ve abort (p=0,662) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmedi.

Kadın gruplarının AMH, D vitamini, 3. gün E2, LH ve FSH sonuçları değerlendirildi. Kadın gruplarının laboratuvar sonuçları Tablo-4'te gösterilmiştir. Değerlendirilen E2, LH, FSH, D vitamini ve AMH sonuçlarında çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi.

Erkek gruplarının spermogram sonuçları değerlendirildiğinde; sperm konsantrasyonu, progresif hareketlilik ve normal morfoloji sonuçları karşılaştırıldı. Erkek çalışma grubunun sperm konsantrasyonu 93,28±45,99 M/mL iken kontrol erkek grubunun sperm konsantrasyonu 113,46±69,68 M/mL olarak sonuçlandı. Sperm morfolojileri ise hasta erkek grubunda %11,04±4,54 kontrol erkek grubunda %11±4,89 şeklinde sonuçlandı. Erkek gruplar arasında sperm konsantrasyonu, progresif hareketlilik ve normal morfoloji açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi. Erkek olguların demografik özellikleri ve spermogram sonuçları Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Erkek Grubu Olguların Demografik Bilgileri ve Spermogram Sonuçları

	<b>Çalışma Grubu Partneri (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu Partneri (n:26)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	34,36	33,27	0,491
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,64	26,19	0,554
<b>Sperm Konsantrasyonu (M/mL)</b>	93,28	113,46	0,227
<b>İleri Hareketlilik (%)</b>	50,48	49,85	0,874
<b>Morfoloji (%)</b>	11,04	11	0,976

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi*

Çalışmaya katılan tüm kadın ve erkek olguların doğal tiyol, toplam tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol, doğal tiyol/toplam tiyol ve İMA sonuçları değerlendirildi. Kadın olguların ortalama doğal tiyol değeri 372,33±44,15

$\mu\text{mol/L}$  olarak sonuçlandı. Kadın çalışma grubunda bu değer  $358,07 \pm 39,18 \mu\text{mol/L}$  iken kadın kontrol grubunda  $387,16 \pm 44,86 \mu\text{mol/L}$  olarak sonuçlandı. Kadın gruplar doğal tiyol açısından karşılaştırıldığında kontrol kadın grubunda doğal tiyol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0,017$ ). Kadın gruplar toplam tiyol açısından karşılaştırıldığında kontrol kadın grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,011$ ). Kadın çalışma grubu ile kadın kontrol grubu disülfid açısından değerlendirildiğinde kadın çalışma grubunda disülfid değerlerinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p=0,252$ ). TGK gruplarının tiyol ve ilişkili değerleri Tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Çalışmaya Katılan Kadın Olguların Tiyol ve İlişkili Değerleri

	<b>Çalışma Grubu (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:26)</b>	<b>*p değeri</b>
<b>Doğal Tiyol (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	358,07	387,16	0,017
<b>Toplam Tiyol (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	399,71	432,65	0,011
<b>Disülfid (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	22,74	20,81	0,252
<b>Disülfid/ Doğal Tiyol oranı x100</b>	6,35	5,37	0,014
<b>Disülfid/Toplam Tiyol oranı x100</b>	5,68	4,8	0,012
<b>Doğal Tiyol/ Toplam Tiyol x100</b>	89,58	89,45	0,863
<b>İMA (kU/L)</b>	0,69	0,57	0,012

\*: *Independent Samples Test (Normal Dağılım Gösteren Parametrik Test)*,  $p < 0,05$  anlamlı, İMA: *İskemi Modifiye Albümin*

Erkek olguların ortalama doğal tiyol değeri 369,95±46,01 µmol/L, erkek çalışma grubunun ortalama doğal tiyol değeri 355,29±33,85 µmol/L, kontrol erkek grubunun ortalama doğal tiyol değeri 384,04 ± 52,09 µmol/L olarak sonuçlandı. Erkek gruplar doğal tiyol (p=0,023) ve disülfid (p=0,001) açısından karşılaştırıldığında kontrol erkek grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Erkek çalışma grubu ile erkek kontrol grubu toplam tiyol açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gösterilemedi (p=0,359).

Kadın gruplar İMA açısından değerlendirildiğinde, kadın çalışma grubunda kadın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek sonuçlandı (p=0,012). Erkek gruplar İMA açısından değerlendirildiğinde çalışma grubunda yüksek ancak anlamlı bir fark gösterilemedi (p=0,155). Çalışmaya katılan erkek grupların tiyol, disülfid, İMA değerleri ve bunların birbiriyle olan istatistiksel ilişkilerini içeren sonuçlar Tablo-9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışmaya Katılan Erkek Olguların Tiyol ve İlişkili Değerleri

	<b>Çalışma Grubu Partneri (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu partneri (n:26)</b>	<b>*p değeri</b>
<b>Doğal Tiyol (µmol/L)</b>	355,29	384,04	0,023
<b>Toplam Tiyol (µmol/L)</b>	400,2	412,33	0,359
<b>Disülfid (µmol/L)</b>	22,45	14,14	0,001
<b>Disülfid/ Doğal Tiyol oranı x100</b>	6,38	3,71	0,001
<b>Disülfid/Toplam Tiyol oranı x100</b>	5,61	3,42	0,001
<b>Doğal Tiyol/ Toplam Tiyol x100</b>	88,77	93,15	0,001
<b>İMA (kU/L)</b>	0,8	0,74	0,155

\*: *Independent Samples Test (Normal Dağılım Gösteren Parametrik Test)*, p<0,05 anlamlı, İMA: *İskemi Modifiye Albümin*

Kadın çalışma grubunda tüm DASS-21 parametrelerinde median değerlerde kadın kontrol grubuna göre yüksek skorlar görüldü. Erkek grupları arasında DASS-21 median skorları değerlendirildiğinde tüm parametrelerde çalışma grubu partnerlerinin yüksek skorlar gösterdiği görüldü. DASS-21 skorları Tablo-10'da gösterildi.

**Tablo 10:** Çalışmaya Katılan Olguların DASS-21 Skorları

	<b>Çalışma Grubu (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:26)</b>	<b>p Değeri</b>	<b>Çalışma Grubu Partneri (n:25)</b>	<b>Kontrol Grubu Partneri (n:26)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>DASS-21 Depresyon*</b>	5 (0-13)	4 (0-11)	0,33	3 (0-18)	2,5 (0-8)	0,279
<b>DASS-21 Anksiyete*</b>	7 (1-15)	6 (0-12)	0,137	5 (0-19)	2,5 (0-11)	0,058
<b>DASS-21 Stres*</b>	4 (0-13)	3 (0-14)	0,449	4 (0-15)	3 (0-11)	0,85

*DASS-21: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği*

*\*Değerler ortanca (minimum – maximum) şeklinde verilmiştir.*

Kadın olgular DASS-21 depresyon, anksiyete ve stres açısından normal, hafif, orta, ileri ve çok ileri olacak şekilde puanlamalarla değerlendirildi. Depresyon açısından değerlendirildiğinde kontrol kadın grubunda 15 olgu(%57,7) normal, 4 olgu (%15,4) hafif, 6 olgu (%23,1) orta, 1 olgu (%3,8) ileri düzeyde depresyon sonucu gösterirken; hiçbir olgu çok ileri depresyon düzeyi göstermedi. Aynı şekilde kadın çalışma grubu depresyon düzeyi açısından değerlendirildiğinde 12 olgu normal (%48), 2 olgu hafif (%8), 8 olgu orta (%32) ve 3 olgu ileri (%12) depresyon düzeyi gösterdi. Gruplar arasında depresyon düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,330$ ).

Kadın gruplarda anksiyete düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol kadın grubunda 6 olgu normal (%23,1), 4 olgu hafif (%15,4), 10 olgu orta (%38,5), 3 olgu ileri (%11,5), 3 olgu çok ileri (%11,5) anksiyete düzeyi gösterdi. Kadın çalışma grubunda ise 7 olgu normal (%28), 2 olgu hafif (%8), 4 olgu orta (%16), 4 olgu ileri

(%16), 8 olgu çok ileri (%32) anksiyete düzeyi gösterdi. Gruplar arasında anksiyete düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda çok ileri anksiyete belirgin olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ( $p=0,137$ ).

Kadın gruplarda stres düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; kontrol kadın grubunda 19 olgu normal (%73,1), 3 olgu hafif (%11,5), 3 olgu orta (%11,5), 1 olgu ileri (%3,8) stres düzeyi gösterdi. Kadın çalışma grubunda ise 17 olgu normal (%68), 1 olgu hafif (%4), 6 olgu orta (%24), 1 olgu ileri (%4) stres düzeyi gösterdi. Gruplar arasında stres düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi ( $p=0,449$ ).

Erkek olgular depresyon açısından değerlendirildiğinde kontrol erkek grubunda 18 olgu (%69,2) normal, 4 olgu (%15,4) hafif, 4 olgu (%15,4) orta düzeyde depresyon sonucu gösterirken; hiçbir olgu çok ileri depresyon düzeyi göstermedi. Aynı şekilde erkek çalışma grubu depresyon düzeyi açısından değerlendirildiğinde 14 olgu normal (%56), 4 olgu hafif (%16), 6 olgu orta (%24) ve 1 olgu çok ileri (%4) depresyon düzeyi gösterdi. Gruplar arasında depresyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,279$ ).

Erkek olgular anksiyete düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; kontrol erkek grubunda 17 olgu normal (%65,5), 1 olgu hafif (%3,8), 4 olgu orta (%15,4), 3 olgu ileri (%11,5), 1 olgu çok ileri (%3,8) anksiyete düzeyi gösterdi. Erkek çalışma grubunda ise 9 olgu normal (%36), 5 olgu hafif (%20), 2 olgu orta (%8), 5 olgu ileri (%20), 4 olgu çok ileri (%16) anksiyete düzeyi gösterdi. Gruplar arasında anksiyete düzeyleri değerlendirildiğinde çalışma grubunda ileri ve çok ileri anksiyete belirgin olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ( $p=0,058$ ).

Erkek olgular stres düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; kontrol erkek grubunda 24 olgu normal (%92,3), 1 olgu hafif (%3,8), 1 olgu orta (%3,8) stres düzeyi gösterdi. Erkek çalışma grubunda ise 21 olgu normal (%84), 1 olgu hafif (%4), 1 olgu orta (%4), 2 olgu ileri (%8) stres düzeyi gösterdi. Gruplar arasında stres düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi ( $p=0,085$ ).

Tüm kadın olgularda yaş ile doğal tiyol, toplam tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol, doğal tiyol/toplam tiyol ve İMA arasındaki ilişki değerlendirildi. Yaş ile doğal tiyol arasında zayıf negatif korelasyon ( $r = -0,042$ ) görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilemedi ( $p=0,769$ ).

Erkek gruplarda yaş ile doğal tiyol, toplam tiyol ve İMA ile yaş arasında negatif korelasyon görüldü. Erkek kontrol grubunda yaş ile İMA arasında negatif korelasyon görülmüş olup, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterildi ( $p=0,018$ ).

Tüm kadın olgularda VKİ ile doğal tiyol arasında negatif korelasyon ( $r = 0,290$ ) görülmekte ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,039$ ). Kadınlarda VKİ arttıkça anlamlı bir şekilde doğal tiyol değerleri azalmaktadır. Toplam tiyol ile VKİ arasında ise korelasyon açısından sınırda anlamlı gösterildi ( $p=0,057$ ). Örneklem grubu büyüdükçe anlamlılığın ortaya çıkacağını düşünüyoruz (Tablo-11).

Kadın gruplar ayrı ayrı olacak şekilde VKİ ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Hem kadın çalışma grubunda hem de kadın kontrol grubunda herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Tüm erkek olgularda VKİ ile doğal tiyol, toplam tiyol, disülfid, disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol, doğal tiyol/toplam tiyol ve İMA karşılaştırılmıştır. Tüm olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo-12).

Erkek çalışma grubunda VKİ ile disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterildi.

DASS-21 ölçeği sonuçları depresyon, anksiyete ve stres şeklinde ayrı ayrı olacak şekilde tiyol ve türevleri ile arasındaki ilişki tüm kadın olgularda değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda kadın kontrol grubunda DASS-21 depresyon skorlaması ile İMA arasında anlamlı bir ilişki gösterildi ( $p=0,019$ ).

**Tablo 11:** Kadın Gruplarda Korelasyon Analizleri

	Çalışma Grubu (n:25)								Kontrol Grubu (n:26)							
	Doğal Tiyol		Toplam Tiyol		Disülfid		İMA		Doğal Tiyol		Toplam Tiyol		Disülfid		İMA	
	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**
<b>Yaş</b>	0,902	0,026	0,928	0,019	0,912	-	0,79	0,056	0,603	-	0,301	-	0,054	-	0,862	0,036
						0,023				0,107		0,211		0,382		
<b>VKİ</b>	0,472	-	0,594	-	0,532	0,131	0,225	-	0,091	-	0,109	-	0,832	-0,28	0,762	0,062
		0,151		0,112				0,251		0,338		0,322				
<b>DASS-21 Depresyon</b>	0,67	0,090	0,659	0,093	0,646	-	0,144	-	0,848	0,04	0,634	0,098	0,162	0,283	0,019	0,458
						0,097		0,301								
<b>DASS-21 Anksiyete</b>	0,989	0,003	0,917	0,022	0,397	0,177	0,052	0,194	0,376	0,181	0,316	0,205	0,382	0,179	0,343	0,194
<b>DASS-21 Stres</b>	0,888	0,030	0,836	0,044	0,641	-	0,1	-	0,896	-	0,721	-	0,75	-	0,182	0,27
						0,098		0,337		0,027		0,074		0,066		
<b>D Vitamini</b>	0,577	0,117	0,649	0,096	0,75	-	0,174	0,281	0,693	0,081	0,932	-	0,114	-	0,279	0,221
						0,067						0,018		0,318		
<b>AMH</b>	0,997	-	0,891	-0,03	0,728	0,74	0,924	0,02	0,388	-	0,386	-	0,621	0,102	0,537	0,127
		0,001								0,177		0,177				
<b>TSH</b>	0,734	-	0,714	-	0,862	-	0,534	-0,13	0,572	-	0,907	-	0,156	0,286	0,986	0,004
		0,072		0,077		0,037				0,116		0,024				

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DASS-21: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, AMH: Anti-Müllerian Hormon, İMA: İskemi Modifiye Albumin, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon*

**Tablo 12:** Erkek Gruplarda Korelasyon Analizleri

	Çalışma Grubu Partneri (n:25)								Kontrol Grubu Partneri (n:26)							
	Doğal Tiyol		Toplam Tiyol		Disülfid		İMA		Doğal Tiyol		Toplam Tiyol		Disülfid		İMA	
	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**	p*	r**
<b>Yaş</b>	0,275	-0,227	0,194	-0,269	0,425	-0,167	0,826	-	0,745	-0,067	0,792	-0,054	0,842	0,041	0,018	-0,461
<b>VKİ</b>	0,402	0,175	0,864	0,036	0,058	-0,384	0,383	-	0,77	-0,06	0,816	-0,048	0,838	0,042	0,285	-0,218
<b>DASS-21 Depresyon</b>	0,057	0,386	0,066	0,373	0,693	-0,083	0,004	-	0,924	0,02	0,985	-0,004	0,964	0,009	0,858	-0,037
<b>DASS-21 Anksiyete</b>	0,064	0,376	0,09	0,346	0,677	-0,088	0,005	-	0,546	-0,124	0,548	-0,124	0,859	0,037	0,67	0,088
<b>DASS-21 Stres</b>	0,04	0,414	0,027	0,441	0,523	0,134	0,011	-0,5	0,504	-0,137	0,445	-0,157	0,936	-0,016	0,82	-0,047
<b>Sperm Konsantrasyonu</b>	0,379	0,184	0,266	0,231	0,402	0,175	0,381	0,183	0,35	-0,191	0,187	-0,267	0,042	-0,401	0,305	-0,209
<b>Sperm Progressif Hareketlilik</b>	0,918	0,022	0,952	0,013	0,914	-0,023	0,825	-	0,692	-0,082	0,869	-0,034	0,328	0,2	0,137	0,3
<b>Sperm Morfolojisi</b>	0,434	-0,164	0,466	-0,153	0,991	0,002	0,976	-	0,487	0,143	0,581	0,114	0,631	-0,099	0,893	0,028

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DASS-21: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, İMA: İskemi Modifiye Albumin, Sperm Kons.: Sperm Konsantrasyonu*

Tüm erkek olgularda oksidatif stres ve psikolojik etkiler karşılaştırılmıştır. Erkek çalışma grubunda DASS-21 stres skorlaması ile doğal tiyol ( $p=0.040$ ) ve toplam tiyol ( $p=0,027$ ) arasında anlamlı bir ilişki gösterildi. Ek olarak erkek çalışma grubunda DASS-21 tüm parametrelerde İMA ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi ( $p<0,05$ ).

Tüm erkek olgularda grup ayırımı yapılmaksızın sperm konsantrasyonu, progresif sperm hareketliliği ve normal sperm morfoloji ile oksidatif stres arasındaki ilişki değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.



## 5. TARTIŞMA

TGK hastalarının bir kısmında genetik, yaş, antifosfolipid sendromu, uterin anomaliler, trombofililer, hormonal veya metabolik bozukluklar, enfeksiyon, otoimmünite, sperm kalitesi, VKİ gibi faktörlerle nedeni açıklanabilse bile hala %50'ye yakın hastada altta yatan herhangi bir neden bulunamamaktadır (10).

Son yıllarda tekrarlayan gebelik kayıplarında oksidatif stres ve oksidan-antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir (92). Açıklanamayan TGK olan kadınların partnerleriyle ilgili çalışmalar son yıllarda artmaya başlamıştır. Erkek faktör üzerindeki oksidatif stresi değerlendiren çalışmalar genellikle oksidatif strese bağlı olan DNA hasarı ve sperm fonksiyonunun bozulması hipotezinden yola çıkarak semen örnekleri üzerinedir. Bu doğrultuda yaptığımız çalışma açıklanamayan TGK'ında erkek faktör üzerinden oksidatif stresin varlığını değerlendiren öncü çalışmalardandır. Çalışmamız sonucunda açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında oksidatif stresin önemli belirteçlerinden olan Tiyol-disülfid dengesi ve İMA düzeylerini hem erkek hem kadında daha yüksek bulduk.

TGK olgularında oksidatif stresin etkisini göstermek için yapılan çok sayıda çalışmada hem oksidatif stres belirteçleri hem antioksidan düzeyleri bakılmıştır. (Tablo:13) Bu amaçla Baban ve ark. malondialdehit (MDA), Nitrik oksit, E vitamini düzeylerine bakmış ve TGK olgularında MDA/ E vitaminini anlamlı olarak bulmuş (114), Yiyenoğlu ve ark. total antioksidan kapasite (TAC), toplam oksidan seviye (TOL), oksidatif stres indeksi (OSI) bakmışlar ve TGK olgularında anlamlı yüksek bulmuşlardır (7). Al-sheikh YA ve ark. MDA, süperoksit anyonları (SOA), hidrojen peroksit düzeylerine baktığı çalışmasında TGK olgularında anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir (115). El-Far ve ark. idiyopatik TGK hastalarında indirgenmiş glutatyon, glutatyon redüktaz, katalaz, SOD aktivitesi, NO, TNF-  $\alpha$ , MDA düzeylerini araştırmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır (116). Hazem ve ark. TGK olgularında süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini artmış, çinko, bakır, manganez düzeylerini düşük bulmuşlardır (117). Safronova ve ark TGK olan kadınlarda granülositlerin oksidatif strese yatkınlığını ve

zayıf sitotoksik fonksiyonları olduğunu göstermişlerdir (87). Thilagavathi ve ark. TGK etiolojisinde hem erkek hem de kadın partnerlerde oksidatif stresin bir sonucu olan daha kısa telomer uzunluğunun etkili olabileceğini açıkladı (5). Şimşek ve ark. TGK olan olgularda antioksidan grubu olan lipoperoksitler, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), indirgenmiş glutatyon (GSH), beta karoten, A vitamini, E vitamini düzeylerini araştırmış, çalışmada lipid peroksidasyon düzeylerinin arttığını, plazma A, E vitamini ve beta karoten düzeylerinin ise azaldığını bulmuşlardır. Ve sonuç olarak antioksidan savunma kaybının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu göstermiştir (91). Erkenekli ve ark tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada tiyol-disülfid dengesi idiyopatik TGK öyküsü olan gebe kadınlarda bakılmış ve düşük öyküsü olmayan gebelere karşı anlamlı bulunmuştur (15). Biz çalışmamızda gebe olmayan açıklanamayan TGK olgularında tiyol-disülfid dengesini anlamlı derecede oksidatif stres yönünde değiştiğini tespit ettik.

Özdemir ve ark. ilk trimesterde TGK olan olgularda baktıkları İMA düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (118). Biz çalışmamızda açıklanamayan TGK'nda hem kadın hem erkek faktörde İMA düzeyini yüksek bulduk.

Çalışmamızda açıklanamayan TGK olan kadınlarda doğal tiyol ve toplam tiyol düzeylerini anlamlı derecede düşük ve disülfid düzeyini yüksek bulduk. Disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol oranları anlamlı olarak açıklanamayan TGK olan kadınlarda yüksek bulduk. Bu bize açıklanamayan TGK olgularında oksidan-antioksidan dengesinin oksidan yönüne kaydığını göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada kadınlarda VKİ ve toplam tiyol arasında sınırdan anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca kadın gruplarda yaş ile doğal tiyol arasındaki ilişki araştırıldığında zayıf negatif korelasyon görüldü. Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgularımızda yaş ve VKİ açısından benzer gruplardı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Örneklem grubu değiştirildiğinde oksidatif stres üzerinde yaş ve VKİ etkileri olduğunu daha net görüleceğini düşünmekteyiz.

**Tablo 13:** Literatürde TGK ve Oksidatif Stresi Değerlendiren Çalışmalar

<b>Çalışma</b>	<b>Grup</b>	<b>Oksidatif Stres Parametresi</b>	<b>Gruplar Arası Anlamlı Fark</b>
<b>El-Far ve ark. 2007</b>	İdiyopatik TGK (n:24) & kontrol (n:20)	İndirgenmiş glutatyon, glutatyon redüktaz, katalaz, SOD aktivitesi, NO, TNF- $\alpha$ , MDA	Var
<b>Özdemir ve ark. 2009</b>	İlk trimester TGK (n:43) & kontrol (n:42)	İMA	Var
<b>Baban ve ark. 2010</b>	TGK (n:32) & kontrol (n:32)	MDA, NO, E vitamini	MDA/ E vit Anlamlı, NO/E vit anlamlı değil
<b>Thilagavathi ve ark. 2013</b>	İdiyopatik TGK olan kadınlar ve partnerleri (n:25) & kontrol (n:20)	Lökosit ortalama telomer uzunluğu	Var
<b>Yiyenoğlu ve ark. 2014</b>	TGK (n:30) & kontrol (n:30)	Total antioksidan kapasite (TAC), Toplam oksidan seviye (TOL), Oksidatif stres indeksi (OSI)	Var
<b>Erkenekli ve ark. 2015</b>	İdiyopatik TGK (n:39) & kontrol (n:50)	Tiyol-disülfid dengesi	Var
<b>Hazem ve ark. 2016</b>	TGK (n:25) & kontrol (n:25)	SOD aktivitesi, Çinko, Bakır, Manganez	Var
<b>Al-sheikh YA ve ark. 2019</b>	TGK (n:28) & kontrol (n:28)	MDA, Superoksit anyonları (SOA), Hidrojen peroksit	Var
<b>Yaman ve Üstün 2023</b>	Açıklanamayan TGK olan kadınlar ve partnerleri (n:25) & kontrol (n:26)	Tiyol-disülfid dengesi, İMA	Var

*TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı, SOD: süperoksit dismutaz, NO: nitrik oksit, TNF-  $\alpha$ : tümör nekrozis faktör- alfa, MDA: Malondialdehit, İMA: iskemi modifiye albümin*

Kamkar ve ark. spontan düşük öyküsü olan 42 kadının partnerlerinden ve kontrol grubu olarak 42 doğurgan kadının partnerlerinden sperm örneği toplamışlardır. Sperm DNA fragmentasyonu (SDF), hem SCSA (sperm kromatik yapı analizi) hem de TUNEL yöntemleri kullanılarak ölçülmüşlerdir. Semen serbest radikallerinin miktarı lüminesans yöntemi kullanılarak ve toplam antioksidan sayısı (TAC) için bir TAC kiti kullanmışlardır. Serbest radikallerin miktarı ve sperm DNA hasarı yüzdesi, kendiliğinden düşük yapan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (119).

SCSA yöntemini kullanan İmam ve ark. partnerlerinde TGK öyküsü olan 20 erkeğin semen örneklerini, partnerlerinde TGK öyküsü olmayan 20 sağlıklı kontrolle karşılaştırmıştır. TGK grubunda hem sperm DNA hasarının hem de semen analizinde reaktif oksijen radikallerinin önemli ölçüde daha yüksek düzeylerde olduğunu buldular (120).

Nazari ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 60 katılımcıyı kaydetmiştir. Kadınlar ve onların partnerleri değerlendirildi; TGK'nın bilinen herhangi bir nedeni bir dışlama kriteriydi. Kadın hastaların anatomisi ve serum kan örnekleri normaldi. Erkeklerde dışlama kriterleri 45 yaş, anormal standart semen analizi veya antifosfolipid antikorları dahil trombofili öyküsü idi. SCSA ve TUNEL aracılığıyla temel semen parametrelerini ve sperm DNA hasarını değerlendirdiler. Erkeklerle 90 gün boyunca E vitamini ve çinko açısından zengin antioksidan tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası analizleri tüm sperm parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir. Tedaviden sonra sperm DNA fragmentasyonu tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşlardır. Ancak bu çalışma semende serbest oksijen radikallerini doğrudan ölçülüyor ve çalışmanın kontrol grubu yoktur (121).

Çalışmamızda açıklanamayan TGK öyküsü olan kadınların partnerlerinde doğal tiyol düzeyini anlamlı düşük, disülfid düzeyi ve buna bağlı denge oranlarını anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Çalışma ve kontrol grupları arasında toplam tiyol ve İMA değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu bize açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların partnerlerinde oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Ayrıca erkek gruplarda VKİ ve oksidatif stres

korelasyonlarını araştırdığımızda VKİ arttıkça oksidatif stresin arttığını sonucuna vardık.

Sonuçlarımız bize açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında hem kadın hem erkek hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Bu bize açıklanamayan TGK'nın tanı ve tedavisi için umut vermektedir. İleri dönemde tiyol-disülfid dengesi ve İMA düzeyleri açıklanamayan TGK olgularında bir tanı kriteri olabilir. Ve bu sonuçlar doğrultusunda hastalara antioksidan düzeyini arttırmak amacıyla verilen tedaviler hastaların sağlıklı gebelikler yaşamasına olanak sağlayabilir.

Tekrarlayan gebelik kaybı ve psikolojik etkileri üzerine yapılan birçok çalışma kadınlarda depresyon ve stresi arttırdığı yönünde ortak bir sonuca varmaktadır. Kolte ve ark. 301 TGK hastasından oluşan bu grupta, orta/şiddetli depresyon olasılığının, doğal yollarla hamile kalmaya çalışan 1813 kadından oluşan bir gruba kıyasla beş kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (2). Hatta kontrol grubundaki orta/şiddetli depresyonun yaygınlığı, daha önce Olsen ve ark. tarafından yapılan genel Danimarka toplumundaki depresyon yaygınlığıyla benzer düzeyde olduğunu belirtmişlerdir (122).

Tavoli ve arkadaşları canlı doğumu olmayan TGK vakalarıyla en az bir canlı doğum yapan TGK'lı kadınları karşılaştırdığı çalışmada hiç doğum yapmamış kadınlarda depresyon ve anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (123).

Çalışmamızın depresyon düzeyi açısından kadın grupları değerlendirildiğinde kontrol grubunda %15,4 hafif, %23,1 orta, %3,8 ileri düzeyde depresyon sonucu gösterirken; çalışma grubu %8 hafif, %32 orta ve %12 ileri depresyon düzeyi göstermiştir. Açıklanamayan TGK olan kadınlarda orta ve ileri düzey depresyon daha yüksek izlendi. Hasta kadın grubunda ileri depresyon düzeyini 3 kat daha fazla olarak değerlendirdik.

Kazakistan'da DASS-21 ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada depresyon, anksiyete ve stresin TGK hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma da eğitim düzeyi, hane geliri, ikamet yeri (kırsal, kentsel) ile test edilen üç psikolojik hastalık (depresyon, anksiyete ve stres) arasında herhangi bir ilişki

saptanmamış. Buna karşılık, Çin'de yakın zamanda yapılan bir araştırma, TGK olan kadınlarda düşük hane geliri, düşük eğitim düzeyi, düşük geçmişi ve canlı doğum yapmamanın daha yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete belirtileriyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (124).

Çalışmamızda olgularımız eğitim durumu, sosyoekonomik düzey açısından kategorize edilmedi; ancak her iki grubun da çocuk sahibi olma isteğinde aynıdır. İki grup arasındaki karşılaştırmanın yeterli olduğu kanaatindeyiz.

Kadın gruplarda depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri açıklanamayan TGK grubunda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

Signe ve arkadaşları tarafından MDI ölçeği kullanılarak yapılan çalışmada kadınların %32'sinde depresyon görülürken, erkeklerde bu oranın yaklaşık yarı yarıya (%14,9) olduğu bulunmuştur. TGK olan kadınların aksine, erkek partnerler arasındaki depresyon prevalansı, genel popülasyondaki 253 erkekte oluşan karşılaştırma grubundan farklı bulunmamıştır (110).

Beck Depresyon ölçeğini kullanarak TGK yaşayan çiftlerdeki 76 erkek partneri araştıran çalışmada erkeklerin %13'ünün hafif derecede depresyonda olduğu bulundu (3). Erkek gruplarımızı depresyon açısından değerlendirdiğimizde hasta grubu %15,4 hafif, %15,4 orta düzeyde depresyon sonucu gösterirken; hasta erkek grubunun %16'sı hafif, %24 orta depresyon düzeyi gösterdi.

Erkek gruplarda depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri karşılaştırıldığında açıklanamayan TGK olan kadınların partnerlerinde daha yüksek düzeyler belirlenmiştir.

Bhatt ve ark. yaptıkları bir çalışmada oksidatif stresin, depresyon ve ilişkili bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini belirtmişlerdir (125). Majör depresif bozukluk, plazmadaki antioksidan konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkilidir; bu dengesizlik, proinflamatuvar yolların ve Kaspaz-3 gibi diğer apoptotik araçların aktivitesinde artışlara yol açarak sonuçta nöron ölümüne yol açar. Ayrıca mikro elementlerin, vitaminlerin ve antioksidanlar gibi besin takviyelerinin de semptomları azalttığı ve majör depresif bozukluğun ilerlemesini yavaşlattığını belirtmişlerdir.

Erzin ve ark. yaptıkları çalışmada bipolar ve unipolar depresyon ile sağlıklı hasta grubunda tiyol-disülfid dengesini karşılaştırmış ve depresyon olan hastalarda oksidatif stresin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (4). Biz çalışmamızda kontrol grubu kadınlarda İMA ile DASS-21 depresyon değerlendirme arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik ( $p=0,019$ ). Açıklanamayan TGK grubu partnerlerinde DASS-21 depresyon, anksiyete ve stres parametrelerinde İMA ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). Yine aynı grupta stres ile doğal tiyol ve toplam tiyol arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (sırasıyla;  $p=0.040$  ve  $p=0.027$ ).



## 6. SONUÇLAR

Hem açıklanamayan TGK grubunda hem de nedeni bilinen TGK grubunda sonuç gebelik kaybı olduğu için DASS-21 ölçeği değerlendirmeleri benzer ancak yüksek skorlar ile sonuçlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda hem kadın hem erkek çalışma gruplarında tiyol, toplam tiyol düzeyleri daha düşük; disülfid ve İMA düzeylerini daha yüksek sonuçlanmıştır. Bu sonuçlara ek olarak oksidatif stres dengesini daha iyi değerlendirmek amacıyla baktığımız disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol, doğal tiyol/toplam tiyol oranlarını açıklanamayan TGK hastalarında ve partnerlerinde anlamlı olarak yüksek bulduk. Sonuçlarımız açıklanamayan TGK olan çiftlerin gelecekte tanı ve önleyici tedaviler ile sağlıklı gebelikler yaşayabileceği düşüncesindeyiz. Yaptığımız çalışmanın özellikle erkek gruplar için literatüre büyük katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. L EGG on RP, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, vd. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 06 Nisan 2018;2018(2):hoy004-hoy004.
2. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 01 Nisan 2015;30(4):777-82.
3. Kagami M, Maruyama T, Koizumi T, Miyazaki K, Nishikawa-Uchida S, Oda H, vd. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 01 Mart 2012;27(3):787-94.
4. Erzin G, Özkaya G, Topçuoğlu C, Yüksel RN, Erel Ö, Yurt EF, vd. Thiol/Disulfide Homeostasis in Bipolar and Unipolar Depression. Clin Psychopharmacol Neurosci, 31 Ağustos 2020;18(3):395-401.
5. Thilagavathi J, Mishra SS, Kumar M, Vemprala K, Deka D, Dhadwal V, vd. Analysis of telomere length in couples experiencing idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet. 2013/04/23. Haziran 2013;30(6):793-8.
6. Sane AS, Chokshi SA, Mishra V V, Barad DP, Shah VC, Nagpal S. Serum Lipoperoxides in Induced and Spontaneous Abortions. Gynecol Obstet Invest . 02 Mart 2010;31(3):172-5.
7. Yiyenoğlu ÖB, Uğur MG, Özcan HÇ, Can G, Öztürk E, Balat Ö, vd. Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. Arch Gynecol Obstet . 2014;289(6):1337-40.
8. Gul M, Bugday MS, Erel O. Thiol–disulphide homoeostasis as an oxidative stress marker in men with varicocele. Andrologia. 01 Mayıs 2018;50(4):e12982.
9. L TEGG on RP, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, vd. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022†. Hum Reprod Open .01 Ocak 2023;2023(1):hoad002.
10. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-11.
11. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC, Gynaecologists the RC of O and. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. BJOG. 01 Kasım 2023;130(12):e9-39.

12. 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? *Hum Reprod* . 21 Kasım 2016;31(11):2428-34.
13. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, vd. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* . 01 Ocak 2013;99(1):188-92.
14. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1951-9.
15. Erkenekli K, Sanhal CY, Yucel A, Bicer CK, Erel O, Uygur D. Thiol/disulfide homeostasis in patients with idiopathic recurrent pregnancy loss assessed by a novel assay: Report of a preliminary study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 01 Şubat 2016;42(2):136-41.
16. Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(3).
17. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11.
18. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 24 Haziran 2000;320(7251):1708.
19. CAUCHI MN, PEPPERELL R, KLOSS M, LIM D. Predictors of Pregnancy Success in Repeated Miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*. 01 Eylül 1991;26(2):72-5.
20. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006/02/22. 07 Mart 2006;103(10):3938-42.
21. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. Does Stress Influence Early Pregnancy Loss? *Ann Epidemiol*. 2003;13(4):223-9.
22. Boots Mary D. CS. Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(06):507-13.

23. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*. 2008;90(3):714-26.
24. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290-5.
25. Brandes M, Verzijden JCM, Hamilton CJCM, de Weys NPC, de Bruin JP, Bots RSGM, vd. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss? *Reprod Biomed Online*. 01 Şubat 2011;22(2):192-9.
26. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):143-54.
27. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Maria Ubaldi F, 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*. 01 Kasım 2017;23(6):706-22.
28. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, vd. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 27 Eylül 2019;365(6460):1466-9.
29. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1349-52.
30. Braekeleer MD, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*. 01 Temmuz 1990;5(5):519-28.
31. 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.
32. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
33. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns*. 01 Ekim 2016;25(5):901-11.
34. 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. *Genetics in Medicine*. 2012;14(1):39-50.
35. Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, Kuma H, Kitaori T, Katano K, vd. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;211:90-7.
  36. Kristoffersen AH, Petersen PH, Røraas T, Sandberg S. Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clin Chem*. 01 Nisan 2017;63(4):898-907.
  37. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns*. 2016;25(5):901-11.
  38. Jayakody Arachchillage Samuel J.; Mackie Ian J.; Cohen Hannah DR; M. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2015;113(01):13-9.
  39. Bouvier S, Cochery-Nouvellon É, Lavigne-Lissalde G, Mercier É, Marchetti T, Balducchi JP, vd. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014;123(3):404-13.
  40. Song Y, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chi HB. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chin Med J (Engl)*. 05 Şubat 2017;130(3):267-72.
  41. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVERA R, vd. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):295-306.
  42. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 26 Ekim 2019;20(21):5332.
  43. Bhandari HM, Tan BK, Quenby S. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG*. 01 Ocak 2016;123(2):217-22.
  44. Mueller-Eckhardt G, Mallmann P, Neppert J, Lattermann A, Melk A, Heine O, vd. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol*. 1994;27(2):95-109.

45. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, vd. Determination of Clinical Cellular Immune Markers in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 01 Kasım 2013;70(5):398-411.
46. Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, He Y, vd. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534-43.
47. Cavalcante MB, Costa F da S, Araujo Júnior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine [Internet]*. 13 Haziran 2015;28(9):1082-6. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.943175>
48. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1983;62(5):574-81.
49. Roberts Ana A CPM. Endocrinopathies Associated with Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med*. 2000;18(04):357-62.
50. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, Dawood F, van Wely M, Goddijn M, vd. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):745-51.
51. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, vd. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid®*. 21 Nisan 2011;21(6):593-646.
52. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 09 Mayıs 2011;342:d2616-d2616.
53. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, vd. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid®*. 06 Ocak 2017;27(3):315-89.
54. Practice Bulletin No. 148: Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(4).
55. Boomsma Bart C J M; Macklon Nick S CMF. Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26(01):72-84.

56. 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.
57. Sugiura-Ogasawara M, Sato T, Suzumori N, Kitaori T, Kumagai K, Ozaki Y. ORIGINAL ARTICLE: The Polycystic Ovary Syndrome Does Not Predict Further Miscarriage in Japanese Couples Experiencing Recurrent Miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology*. 01 Ocak 2009;61(1):62-7.
58. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 01 Nisan 2013;33(3):285-8.
59. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 01 Ocak 1999;14(1):18-20.
60. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and Natural Killer Cells: Evaluating the Neuroendocrine-immune Axis in Women with Primary Infertility and Recurrent Spontaneous Abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. 01 Ocak 2015;73(1):56-65.
61. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 01 Ocak 1999;14(1):18-20.
62. Ke RW. Endocrine Basis for Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):103-12.
63. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res*. 19 Kasım 2015;8:77.
64. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril*. 1997;68(5):806-9.
65. Balasch J, Creus M, Márquez M, Burzaco I, Vanrell JA. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod*. 01 Nisan 1986;1(3):145-7.
66. Badawy SZA, Westpfal EM. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early pregnancy*. 2000;4 4:253-60.
67. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples\*\*Supported by British Columbia Medical Services Foundation grant no. 92-58,

Burnaby, British Columbia, Canada.††Presented at the 41st Annual Meeting of the Canadian Fertility and Andrology Society, Montebello, Quebec, Canada, September 20 to 23, 1995. *Fertil Steril.* 1996;66(1):24-9.

68. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ : British Medical Journal.* 26 Mart 2013;346:f1169.
69. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 01 Eylül 2008;14(5):415-29.
70. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 01 Eylül 2017;108(3):483-490.e3.
71. 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. *Hum Reprod Update.* 01 Eylül 2020;26(5):650-69.
72. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013/09/18. Kasım 2013;30(11):1513-8.
73. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(10):101740.
74. du Fossé NA, van der Hoorn MLP, de Koning R, Mulders AGMGJ, van Lith JMM, le Cessie S, vd. Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: taking both partners into account. *Fertil Steril.* 2022;117(1):144-52.
75. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4):777-82.
76. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 Temmuz 2014;2014(7):CD004734-CD004734.

77. Yamada H, Deguchi M, Saito S, Takeshita T, Mitsui M, Saito T, vd. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 29 Haziran 2022;50:101527.
78. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, vd. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *New England Journal of Medicine*. 26 Kasım 2015;373(22):2141-8.
79. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 01 Ekim 2012;164(2):127-32.
80. Krishnan M, Narice BF, Ola B, Metwally M. Does hysteroscopic resection of uterine septum improve reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021/02/07. Mayıs 2021;303(5):1131-42.
81. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(6):985S-990S.
82. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 2004;122(4):369-82.
83. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*. 1999;13(5):347-52.
84. Poranena AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 1996;17(7):401-5.
85. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 29 Haziran 2012;10:49.
86. Fait V, Sela S, Ophir E, Kreutzer H, Shnaider O, Perri A, vd. Peripheral Polymorphonuclear Leukocyte Priming Contributes to Oxidative Stress in Early Pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 01 Ocak 2005;12(1):46-9.
87. Safronova VG, Matveeva NK, Avkhacheva N V, Sidel'nikova VM, Van'ko L V, Sukhikh GT. Changes in Regulation of Oxidase Activity of Peripheral Blood Granulocytes in Women with Habitual Abortions. *Bull Exp Biol Med*. 2003;136(3):257-60.
88. Hernandez I, Fournier T, Chissey A, Therond P, Slama A, Beaudeau JL, vd. NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy: association with MAPK pathway activation. *Sci Rep*. 27 Eylül 2019;9(1):13962.

89. Bedard K, Krause KH. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 01 Ocak 2007;87(1):245-313.
90. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The Role of Oxidative Stress in Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(5).
91. Şimşek M, Nazıroğlu M, Şimşek H, Çay M, Aksakal M, Kumru S. Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell Biochem Funct.* 01 Aralık 1998;16(4):227-31.
92. Sane AS, Chokshi SA, Mishra V V, Barad DP, Shah VC, Nagpal S. Serum Lipoperoxides in Induced and Spontaneous Abortions. *Gynecol Obstet Invest.* 02 Mart 2010;31(3):172-5.
93. Gao H juan, Zhu YM, He WH, Liu A xia, Dong M yue, Jin M, vd. Endoplasmic reticulum stress induced by oxidative stress in decidual cells: a possible mechanism of early pregnancy loss. *Mol Biol Rep.* 2012;39:9179-86.
94. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006/05/08. 2006;12(6):747-55.
95. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest.* Ekim 2005;115(10):2656-64.
96. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(1):84-96.
97. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
98. Isik H, Sahbaz A, Timur H, Aynioglu O, Atalay Mert S, Balık AR, vd. The Use of Thiol/Disulfide as a Novel Marker in Premature Ovarian Failure. *Gynecol Obstet Invest.* 12 Nisan 2016;82(2):113-8.
99. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, Turgut E, Sezgin OO, Korkmaz H, vd. Thiol/disulfide homeostasis in postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(4):431-5.
100. Pekcan MK, Tokmak A, Topfedaisi Ozkan N, Ozaksit G, Kosem A, Erel O, vd. Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Molar Pregnancies. *Fetal Pediatr Pathol.* 03 Mart 2020;39(2):99-106.

101. Yıldırım Köpük Ş, Özer N, Çekmez Y, Erel Ö, Kıran G. The relationship between serum thiol levels and thiol/disulfide homeostasis in women with tubal ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(9):102175.
102. Sezgin B, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, Camuzcuoğlu H. Assessment of thiol disulfide balance in early-stage endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 01 Temmuz 2020;46(7):1140-7.
103. Özyer S, Ozel S, Karabulut E, Kahyaoglu S, Neselioglu S, Erel O, vd. Oxidative–Antioxidative Markers in Pregnant Women with Fetal Neural Tube Defects. *Fetal Pediatr Pathol.* 15 Nisan 2021;40(2):93-102.
104. Gude D, Byrapaneni RB. Ischaemia modified albumin: Does it bolster our diagnostic ammunition? *Indian J Anaesth.* Temmuz 2011;55(4):408-11.
105. Tunç S, Atagün Mİ, Neşelioğlu S, Bilgin YY, Başbuğ HS, Erel Ö. Ischemia-modified albumin: a unique marker of global metabolic risk in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 03 Nisan 2019;29(2):123-9.
106. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstetrics and gynecology.* Haziran 2015;125(6):1313-20.
107. Chen SL, Chang SM, Kuo PL, Chen CH. Stress, anxiety and depression perceived by couples with recurrent miscarriage. *Int J Nurs Pract.* 01 Nisan 2020;26(2):e12796.
108. Toffol E, Koponen P, Partonen T. Miscarriage and mental health: Results of two population-based studies. *Psychiatry Res.* 2013;205(1):151-8.
109. Fertl KI, Bergner A, Beyer R, Klapp BF, Rauchfuss M. Levels and effects of different forms of anxiety during pregnancy after a prior miscarriage. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2009;142(1):23-9.
110. 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):1172-80.
111. Gold KJ, Sen A, Hayward RA. Marriage and cohabitation outcomes after pregnancy loss. *Pediatrics.* 2010/04/05. Mayıs 2010;125(5):e1202-7.
112. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem.* 01 Ocak 2001;268(1):42-8.

113. Yılmaz Ö, Boz H, Arslan A. Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (DASS 21) Türkçe Kısa Formunun Geçerlilik-Güvenilirlik Çalışması. *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 24 Ekim 2017;2:78-91.
114. Baban R. Oxidative stress in recurrent pregnancy loss women. *Saudi Med J*. 01 Temmuz 2010;31:759-63.
115. Al-Sheikh YA, Ghneim HK, Alharbi AF, Alsheibly MM, Aljaser FS, Aboul-Soud MAM. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. *Exp Ther Med*. 2019/10/07. Aralık 2019;18(6):4450-60.
116. El-Far M, El-Sayed IH, El-Motwally AEG, Hashem IA, Bakry N. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions. 2007;45(7):879-83.
117. Ghneim HK, Al-Sheikh YA, Alsheibly MM, Aboul-Soud MAM. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Mol Med Rep*. 2016/01/26. Mart 2016;13(3):2606-12.
118. Özdemir S, Kıyıcı A, Balci O, Göktepe H, Çiçekler H, Çelik Ç. Assessment of ischemia-modified albumin level in patients with recurrent pregnancy loss during the first trimester. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 01 Nisan 2011;155(2):209-12.
119. Kamkar N, Ramezani F, Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol*. 2018;18(4):330-5.
120. Imam SN, Shamsi MB, Kumar K, Deka D, Dada R. Idiopathic recurrent pregnancy loss: role of paternal factors; a pilot study. *J Reprod Infertil*. Ekim 2011;12(4):267-76.
121. Nazari A, Sabeti P, Pourmasumi S. Comparison between sperm parameters and chromatin in recurrent pregnancy loss couples after antioxidant therapy. *J Family Med Prim Care*. 28 Şubat 2020;9(2):597-601.
122. OLSEN LR, JENSEN D V, NOERHOLM V, MARTINY K, BECH P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med*. 2003/02/14. 2003;33(2):351-6.
123. Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M, Khedmat L, vd. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):150.

124. He L, Wang T, Xu H, Chen C, Liu Z, Kang X, vd. Prevalence of depression and anxiety in women with recurrent pregnancy loss and the associated risk factors. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(4):1061-6.
125. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. Drug Discov Today. 2020;25(7):1270-6.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Elif YAMAN  
Doğum yeri ve tarihi : Altındağ / ANKARA, 04/02/1994  
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti  
Medeni durumu : Evli  
İletişim adresi ve telefonu : Beytepe Mahallesi 1790. Cadde No:12 D:28  
Çankaya/ANKARA – [elif.guzey@hotmail.com](mailto:elif.guzey@hotmail.com)  
- 0553 221 65 65  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, 2022-2023  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2018-2022  
Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Ekim-Aralık 2018  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012-2018

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Asistan Hekim- Ankara Etlik Şehir Hastanesi, 2022-2023  
Asistan Hekim- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım  
Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2018-2022  
Pratisyen Hekim- Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Ekim-Aralık 2018

### IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, 2022-2023  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2018-2022  
Pratisyen Hekim- Lüleburgaz Devlet Hastanesi Ekim-Aralık 2018

## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

#### A) Makaleler

#### B) Bildiriler

1. Ergani Yılmaz S, Dereli ML, Güzey E, Güvenç Saçını H, Çağlar AT Sezaryen Skar Gebeliğinde Lokal Metotreksat Tedavisi: Olgu Sunumu Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği 13. Ulusal Kongresi, 12-16 Ekim 2022

### VII- Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler:

1. ‘Kan ve Kan Ürünleri Kullanımı’ SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, 28 Nisan 2021 Ankara/Türkiye.

### VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:


1. “Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Ankara Şubesi ve Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Obstetrik Ultrasonografi ortak Toplantısı”, 16 Şubat 2020 Ankara/Türkiye.
2. “SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH
3. “Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Ankara Şubesi Temel Obstetrik Ultrasonografi ve Fetal Ekokardiyografi Kursu”, 7 Kasım 2021, Ankara/Türkiye.
4. “9. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Kongresi”, 11-14 Kasım 2021, Antalya/Türkiye.
5. “Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Ankara Şubesi İnsidental Saptanan Jinekolojik Kanselerde Yaklaşım Servikal Kansere Taraması ve HPV Kursu”, 13 Şubat 2022, Ankara/Türkiye.

6. “SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH Laparoskopi Histereskopi Eğitim Toplantısı”, 19 Mart 2022, Ankara/Türkiye.
7. “İstanbul Kadın Hastalıkları Doğum Hizmet Derneği ve SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH Kadın Sağlığı ve Özel Enfeksiyonlarda Tedavi ve Sonrası (Genital Estetik)”, 23 Nisan 2022, Ankara/Türkiye.



## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**Karar Tarihi:** 27.10.2021  
**Karar No:** 2021/105

27.10.2021 tarihinde Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU başkanlığında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Elif YAMAN tarafından başvurusu yapılan "Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında kadın ve erkek faktörün oksidatif stres ve psikolojik açıdan değerlendirilmesi" klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvurusunun kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

## EK-2: TEZ ARAŞTIRMA FORMU

### Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Çiftlerde Kadın Ve Erkek Faktörün

#### Oksidatif Stres ve Psikolojik Açıdan Değerlendirmesi

BARKOT YAPIŞTIRINIZ

Erkek Hasta

Adı soyadı:

.....

Telefonu: .....

Yaş: .....

BMI.....

Sigara kullanımı:.....

Alkol kullanımı:.....

Sistemik Hastalık:.....

Kan Grubu.....

Kontrol Grubu.....

Spermiogram: Hacim:

PH:

Lökosit kons:

Sperm konsantrasyonu:

Total Motilite:

Progresif

hareketlilik:

Morfoloji:

<b>Albumin</b>		
<b>İMA (ischemia modified albumin)</b>		
<b>Doğal Tiyol</b>		
<b>Toplam Tiyol</b>		
<b>Disülfid</b>		
<b>Doğal Tiyol/Toplam Tiyol</b>		
<b>Doğal Tiyol/disülfid oranı</b>		
<b>Toplam Tiyol/disülfid oranı</b>		

**Dass 21 skoru:**

**Kadın Hasta**

**Adı soyadı:** .....

**Telefonu:** .....

**Yaş:** .....

**BMI**..... **Kilo kaybı:**.....

**G P A Y NSD CS**

**Sigara kullanımı:**.....**Alkol kullanımı:**.....

**Sistemik Hastalık:**.....

**Aktivite durumu**.....

**Kan Grubu** .....

**Kontrol Grubu**.....

**Dass 21 skoru**

<b><u>TSH, sT3, sT4, TPO, antitiroglobulin</u></b>		
<b><u>Antikardiyolipin Antikoru</u></b>		
<b><u>Lupus antikoagülanı</u></b>		
<b><u>Beta-2 glikoprotein antikoru</u></b>		
<b><u>Faktör V leiden</u></b>		
<b><u>Protrombin</u></b>		
<b><u>Protein C ve S</u></b>		
<b><u>D3 E2</u></b>		
<b><u>D3 FSH</u></b>		
<b><u>D3 LH</u></b>		
<b><u>D Vit</u></b>		
<b><u>Antimüllerian hormon</u></b>		

<b><u>HSG</u></b>		
<b><u>Genetik</u></b>		
<b><u>Albumin</u></b>		
<b><u>İMA (ischemia modified lbümin)</u></b>		
<b><u>Doğal Tiyol</u></b>		
<b><u>Toplam Tiyol</u></b>		
<b><u>Disülfid</u></b>		
<b><u>Doğal Tiyol/Toplam Tiyol</u></b>		
<b><u>Doğal Tiyol/disülfid oranı</u></b>		
<b><u>Toplam Tiyol/disülfid oranı</u></b>		

### EK-3: DEPRESYON-ANKSİYETE- STRES 21 ÖLÇEĞİ

#### DEPRESYON-ANKSİYETE-STRES ÖLÇEĞİ 21

NO	SON 1 HAFTADAKİ DURUMUNUZ	Hiç zaman	Bazen ve arasıra	Oldukça sık	Her zaman
1	Ağzımda kuruluk olduğunu farkettim	0	1	2	3
2	Hiç olumlu duygu yaşamadığımı farkettim	0	1	2	3
3	Soluk almada zorluk çektim ( <i>örneğin fizik egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi</i> )	0	1	2	3
4	Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim	0	1	2	3
5	Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi	0	1	2	3
6	Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım	0	1	2	3
7	Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim	0	1	2	3
8	Birey olarak değersiz olduğumu hissettim	0	1	2	3
9	Alıngan olduğumu hissettim	0	1	2	3
10	Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim	0	1	2	3
11	Hayatın değersiz olduğunu hissettim	0	1	2	3
12	Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim	0	1	2	3
13	Fizik egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim ( <i>kalp atışlarımın hızlandığını veya düzensizleştiğini hissettim</i> )	0	1	2	3
14	Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim	0	1	2	3
15	Panik haline yakın olduğumu hissettim	0	1	2	3
16	Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu	0	1	2	3
17	Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum	0	1	2	3
18	Kışkırtılmakta olduğumu hissettim	0	1	2	3
19	Panikleyip kendimi aptal durumuna düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim.	0	1	2	3
20	Vücudumda ( <i>örneğin ellerimde</i> ) titremeler oldu.	0	1	2	3
21	Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım	0	1	2	3