



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARININ
ETİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Berna SEYHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara 2018



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARININ
ETİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Berna SEYHAN

Tez Danışmanı:

Prof.Dr.Berna DİLBAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara 2018

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e;

Tez çalışmalarım süresince,ellerine doğduğum ve ismimi kendisinden aldığı hayatım boyunca idolüm olacak olan bilgi ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında destek veren hem hocam hem de annem gibi gördüğüm her sorunumda benden yardımlarını esirgememiş olan kalbi duygularımı anlatmamda kelimelerin yetersiz kalacağı değerli danışman hocam Prof.Dr.Berna DİLBAZ'a;

Tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen, her aşamada bana görüşleriyle yardımcı olan asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen bana hem hoca hem abi olan Prof.Dr.Ahmet Taner TURAN'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen,henüz bistüri tutmayı bilmezken bana ameliyat yapmayı öğreten operatör olmamda emek veren kendilerinden ilham aldığım değerli eğitim görevlilerime, hocalarıma;

Tez çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Genetik Bölümünden Doç.Dr.Tülay TOS'a

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başasistanlarıma, uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize;

Benden hiçbir zaman hiçbir desteği esirgemeyen, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren canım annem Nuran Taşdelen'e,eşim Burhan Seyhan'a ve bu kutsal mesleği öğrenirken kendisinden çaldığım zamanlar olsa da anlayışı için canım biricik oğlum Burhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berna SEYHAN
Ankara/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Prevelans.....	4
2.3. TGK Sıklığını Etkileyen Faktörler.....	5
2.4. Tekrarlayan Gebelik Kaybında Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler	6
2.4.1. Genetik Faktörler	7
2.4.2. Endokrin Faktörler.....	8
2.4.3. Anatomik Faktörler	10
2.4.4. Enfeksiyonal Faktörler	12
2.4.5. İmmunolojik Nedenler.....	13
2.4.6. Kalıtsal (herediter) Trombofililer	14
2.4.7. Diğer Nedenler	17
2.5. Değerlendirme	18
2.5.1. Anamnez ve fizik muayene	18
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	19
2.5.3. Karyotip Analizi.....	20
2.5.4. Diğer Testler	21
2.6. Tedavi	23
2.7. Prognoz.....	25
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	51
6. KISITLILIKLAR	66
7. SONUÇLAR	67
8. KAYNAKLAR.....	70
9. ÖZGEÇMİŞ.....	96

KISALTMALAR

ACOG:	American College of Obstericans and Gynecologists
AFC:	Antral folikül sayısı
AMH:	Anti-Mülleriyan Hormon
ANA:	Antinükleer Antikoru
APC:	Aktive Protein c
APL:	Anti-fosfolipit antikor
APS:	Antifosfolipid sendromu
ASRM:	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AT-III:	Antitrombin III
BMI:	Beden kitle indeksi
E2	Estradiol
ESHRE:	The european society of human reproduction and embryology
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
FVL:	Faktör V Leiden
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HSG:	Histerosalpingografi
IGFBP:	Glikodelin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IPI:	İki gebelik arasındaki süre
IVF:	İn-vitro fertilizasyon
LFY:	Luteal Faz Yetmezliği
LH:	Lüteinizan Hormon
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MTHFR:	Metiltetrahidrofolat redüktaz
NK:	Naturel killer
MRG :	Manyetik Rezonans görüntüleme
PAI—1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör—1
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PGD:	Preimplantasyon genetik tanı
PRL:	Prolaktin
RCOG:	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
T3:	Triiodotironin
T4:	Tiroksin
TGK:	Tekrarlayan gebelik kaybı
TPO:	Tiroid peroksidaz
TSH:	Trioid stimulan hormon
TVS:	Transvajinal ultrasonografi
USG:	Ultrasonografi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. TGK nedenleri	6
Tablo 2. TGK gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 3. TGK gruplarının hormon analizlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4. TGK gruplarının serolojik analizlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 5. TGK gruplarının gebelik sonlanma dönemi ile ilişkisi.....	30
Tablo 6. TGK'ların kan gruplarının karşılaştırması	31
Tablo 7. TGK gruplarının olası uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması	31
Tablo 8. TGK gruplarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 9. TGK gruplarının ebeveyn karyotip bozukluk sıklığının karşılaştırılması	32
Tablo 10. Ebeveynlerin karyotip analizleri.....	32
Tablo 11. Grupların gen defektlerinin karşılaştırması.....	33
Tablo 12. Grupların tubal yapılar ve kavite değerlendirmesinin karşılaştırması	34
Tablo 13. Geç kaybı ve demografik özellikler arasındaki ilişki	34
Tablo 14. 20 hafta sonrası kayıplar ve demografik özellikler arasındaki ilişki	35
Tablo 15. Geç gebelik kayıplarının , hormon ve serolojik gruplar ile ilişkisi.....	35
Tablo 16. 20 hafta sonrası kayıpların , hormon ve serolojik gruplar ile ilişkisi.....	36
Tablo 17. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının olası kan grubu ve Rh uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması	37
Tablo 18. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının yaşayan çocuk sayısı ile ilişkisi.....	37
Tablo 19. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının akrabalık ile ilişkisi	38
Tablo 20. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının alışkanlıklar ile karşılaştırılması	38
Tablo 21. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 22. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının karyotip anomalileri karşılaştırılması	39
Tablo 23. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının gen defektlerinin karşılaştırması	40
Tablo 24. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının tubal yapılar ve kavite değerlendirmesinin karşılaştırması	41
Tablo 25. İlk gebeliğin sonlanma zamanı ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 26. İlk gebeliğin sonlanma zamanının hormon ve serolojik gruplar ile karşılaştırılması	43
Tablo 27. İlk gebelik sonlanma zamanı ve kan gruplarının karşılaştırması.....	44
Tablo 28. İlk gebelik sonlanma zamanı ve olası uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması	45
Tablo 29. İlk gebelik sonlanma zamanı ve yaşayan çocuk sayısının karşılaştırılması.....	45
Tablo 30. İlk gebelik sonlanma zamanı ve akrabalık durumu karşılaştırılması.....	45
Tablo 31. İlk gebelik sonlanma zamanı ve alkol/sigara alışkanlıklarının karşılaştırılması....	46
Tablo 32. İlk gebelik sonlanma zamanı ve özgeçmişteki özelliklerin karşılaştırılması	46

Tablo 33. İlk gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip bozukluğu sıklığının karşılaştırılması	46
Tablo 34. İlk gebelik sonlanma zamanı ve ebeveynlerin karyotip analizleri	47
Tablo 35. İlk gebelik sonlanma zamanı ve gen defektlerinin karşılaştırması	48
Tablo 36. İlk gebelik sonlanma zamanı ve uterin anomaliler arasındaki ilişki	48
Tablo 37. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve kan gruplarının karşılaştırması	49
Tablo 38. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip bozukluk sıklığının karşılaştırılması	50
Tablo 39. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve gen defektlerinin karşılaştırması	50
Tablo 40. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve uterin anomaliler arasındaki ilişki	51



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anormal uterus şekilleri.....	11
Şekil 2. Servikal yetmezlik	12



ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın genel amacı, hastanemize başvuran tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan kadınların demografik özelliklerinin ve etiyolojide rol oynayan faktörlerin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 302 TGK tanılı hastada retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların yaş, eğitim durumu, meslek, kan grubu (kendisi ve eşi), gravide, parite, abort sıklığı, boy, kilo, beden kitle indeksi (BMİ), TGK alt tipi, akrabalık, sigara ve alkol alışkanlığı, geçmiş hastalıkları, FSH, LH, estradiol (E2), anti-müllerien hormon (AMH), TSH, serbest triiodotironin (T3), serbest tiroksin (T4), progesteron (21.gün), karyotip analizleri (kendisi ve eşi), lupus antijeni, protein C, protein S, β 2 mikroglobulin (IgG ve IgM), antifosfolipid antikoru (IgG ve IgM), antikardiyolipin (IgG ve IgM), Anti-TPO, anti-tiroglobulin, MTHFR-1298, MTHFR-677, plazmionejen aktivatör inhibitörü (PAI), faktör V leiden mutasyon (FVL), faktör 2 ve 13, histerosalpingografik tubal ve uterin yapı, batına dağılım, gebelik kaybı sayısı ve gebelik kaybının gerçekleştiği hafta incelendi.

En az 2 tane gebelik kaybı olan ve 20 hafta üzerinde gebeliği olmayan hastalar Grup 1; en az 2 gebelik kaybı olan, 20 hafta üzerine ulaşan ve yaşayan çocuğu olmayan hastalar Grup 2; en az 2 gebelik kaybı olan ve en az bir canlı doğumu olan hastalar Grup 3 olarak kategorize edildi. Her üç grup demografik ve etiyolojik faktörler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 302 olgu değerlendirilmeye alındı. Olguların %41.7'sinde hereditör trombofili, %15.2'sinde endokrin anormallik, %7.9'unda immünolojik anormallik, %6'sında ebeveynlerde karyotip anormalisi, %5'inde anatomik bozukluk ve %34.1'ünde ise birden fazla bozukluğun birlikte olduğu saptandı.

Hastaların 192'si (%65.9) grup1, 12'si (%4) grup 2 ve 91'i (%30.1) grup 3'teydi. Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık ve BMİ açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gravida, parite ve abort grup 1'de anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında annenin eğitim düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gruplardaki, annenin mesleki durumları arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup

3'te yaşıyan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında akraba evliliği açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup 3'te sigara kullanma alışkanlığı anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Gruplar arasında, Rh uygunsuzluğu insidansı, serum 3.gün FSH, LH, E2, 21.gün-P düzeyleri, lupus antikorlar, protein C, protein S, aktive protein C oranı, anti TPO ve anti Tiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda maternal grupta 11 (%3.6) ve paternal grupta 9 (%3) hastada karyotip bozukluğu saptandı. Gruplar arasında maternal ve paternal kromozomal anomali insidansı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). B2 Mikroglobulin Ig M, B2 Mikroglobulin Ig G, Antifosfolipid Antikoru Ig M, Antifosfolipid Antikoru Ig G, Antikardiyolipin Ig M, Antikardiyolipin IgG, tüm olgularda (-) bulunurken, gruplar arasında MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutasyon ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2'deki faktör 13 mutasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Tubal ve uterin anomali sıklığı gruplar arasında benzerdi İkinci gebelik 0-10 hafta arasında sonlanan hastaların sadece %14.7'sinde uterin anomali saptandı. Olguların 3'ü bikornu uterus, 1'inde uterus didelfis, 4'ünde uterin septum ve 2'sinde subseptum uterus saptandı.

Yirminci haftadan sonra kayıp edilen fetüslerde annenin serbest T3 seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Lupus antikikorlar, protein C, protein S ve aktive protein C'nin TGK ile ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$). 2.gebeliğini 20 hafta üzerinde kaybeden gebede protein C seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; TGK etiyojisinde birçok faktörün rolü olduğu saptandı. Bu faktörlerin bazılarının tedavi edilebilmesi açısından TGK etiyojisinin belirlenmesi önemlidir. Bu faktörlerin bazıları tüm TGK tiplerine etki etse de, bazı faktörler özellikler bir gruba (primer/sekonder/tersiyer) etki etmektedir. Bu faktörler ayrıca gebelik sonlanma zamanları üzerine de etkindir.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan gebelik kayıpları, risk faktörleri, kromozomal anomaliler, edinsel faktörler

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the demographic characteristics and the factors that play a role in the etiology of women with recurrent pregnancy loss (RPL).

Materials and Methods: This study was performed retrospectively in 302 patients with RPL. Patients' age, educational status, occupation, blood type (woman and spouse), gravida, parity, frequency of abortion, height, weight, body mass index (BMI), subtype of RPL, the incidence of consanguineous marriage, smoking and alcohol uptake, past medical history, serum FSH, LH, estradiol (E2), anti-mullerian hormone (AMH), TSH, free triiodothyronine (T3), free thyroxine (T4), progesterone (21st day levels), karyotype analyzes (both spouses), lupus antigen, protein C, protein S, $\beta 2$ microglobulin (IgG and IgM), antiphospholipid antibody (IgG and IgM), anticardiolipin (IgG and IgM), Anti-TPO, anti-thyroglobulin, MTHFR-1298, MTHFR-677, plasminogenogen activator inhibitor (PAI), factor V leiden mutation (FVL), factor 2 and 13 levels, hysterosalpingographic tubal and uterine structure, tubal patency, number of pregnancy loss, and the gestational week of the pregnancy loss were examined. Patients with at least 2 pregnancies losses and without any pregnancy over 20 weeks were taken as Group 1; while patients with at least 2 pregnancy losses, with at least one pregnancy exceeding 20 weeks of gestation with no alive children were Group 2 and patients with at least 2 pregnancy loss with at least one live birth were categorized as Group 3.

Results: In our study, 302 patients were evaluated. Of the cases, 41.7% had hereditary thrombophilia, 15.2% had endocrine abnormalities, 7.9% had immunological abnormalities, 6% had karyotype abnormalities in parents, 5% had anatomical abnormalities and 34.1% had It was found that there were more than one disorder. The patients, 192 (65.9%) in group 1, 12 (4%) in group 2 and 91 (30.1%) in group 3. There was no difference in terms of age, height, weight and BMI of the groups ($p > 0.05$). Gravida, parity and abortion were significantly lower in group 1 ($p < 0.05$). There was no difference in mother's level of education of the groups ($p > 0.05$). There was no difference in the occupational status of the groups ($p > 0.05$). The number of children living in group 3 were significantly higher ($p < 0.05$). There was

no difference between groups in terms of the incidence of consanguineous marriages ($p > 0.05$). Smoking prevalence was significantly higher in Group 3 ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of Rh incompatibility incidence, serum hormone levels of Day-3 FSH, LH, E2, D-21-P, lupus antibodies, protein C, protein S, activated protein C ratio, anti TPO and anti-thyroglobulin levels ($p > 0.05$). In our study, karyotype disorder was detected in 11 (3.6%) patients in the maternal group and in 9 (3%) patients in the paternal group. There was no significant difference in the incidence of maternal and paternal kromozomal abnormalities between the groups ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of maternal and paternal blood group, Rh incompatibility incidence, serum hormone levels (D3 FSH, LH, E2, D21-P), lupus antibodies, protein C, protein S, activated protein C ratio, anti TPO and anti-thyroglobulin levels ($p > 0.05$). All cases were negative in $\beta 2$ microglobulin Ig M, $\beta 2$ Microglobulin Ig G, Antiphospholipid antibody – Ig M, Antiphospholipid Antibody - IGG, Anticardiolipin - IGM, Anticardiolipin – Ig G. There was no statistically significant difference between the groups in MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutation and factor 2 levels ($p > 0.05$). The frequency of factor 13 mutation in Group 2 was significantly higher ($p < 0.05$). Tubal and uterine anomaly frequencies were similar between groups. Only 14.7% of the patients who had a pregnancy loss between 0-10 weeks had uterine anomaly. 3 cases of bicornuate uterus, 1 uterine didelphis, 4 had uterine septum and 2 had uterus subseptus. In the women with fetuses losses after the twentieth week, the free T3 level was significantly higher ($p < 0.05$). Lupus antibodies, protein C, protein S and activated protein C were not associated with RPL ($p > 0.05$). 2. The level of protein C was significantly higher in pregnant women who had a pregnancy loss after 20 weeks of gestation ($p < 0.05$)

As a result; Several factors have been found to be involved in the etiology of RPL. It is important to determine the etiology of RPL to treat some of these factors. Some of these factors affect all types of RPL, but some factors affect a group of characteristics (primary / secondary / tertiary). These factors are also effective on pregnancy termination times.

Key words: Recurrent pregnancy losses, risk factors, chromosomal anomalies, acquired factors

1. GİRİŞ

Gebelik kaybı, 24. haftadan önce, herhangi bir müdahale olmaksızın gebeliğin sonlaması hali olup, gebelerin %8-20'sini etkileyen bir komplikasyondur (1-3). Bazı ülkelerde 24 hafta öncesi canlı doğumların bildirilmesi nedeniyle viabilite sınırı 22 hafta olarak kabul edilmekte, 22 haftanın altındaki spontan düşüklere gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Gebelik kayıplarının yarısında etiyoloji açıklanamaz, açıklanan nedenler arasında ise ileri yaş gebeliği ve kromozal anomalileri başta olmak üzere birçok patoloji bildirilmiştir (4, 5). Bazı durumlarda abortus ve gebelik kaybı terimi yetersiz kalmakta; 10 haftadan küçük gebelik kayıpları, erken gebelik kaybı, ilk trimester ve ikinci trimester kayıpları gibi terimlerin kullanımı önerilmektedir (3).

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) tarafından ardışık 3 gebelik kaybı olarak adlandırılır. Bu tanım ultasonografik olarak görüntülenmemiş gebelik kayıplarını da (biyokimyasal gebelik) içerir. Amerikan Üreme Sağlığı cemiyeti ise TGK'nı ultrasonografik ve /veya histopatolojik olarak doğrulanmış 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlar, bu kayıpların ardışık olması gerekli değildir. TGK tüm çiftlerin %2-5'ini etkiler, ancak kullanılan kriterlere göre insidans toplumdan topluma farklılıklar gösterir (6). TGK'ların %89'u ilk trimesterde meydana gelir ve bu dönemde olan kayıplar erken gebelik kaybı, sonrasında olan kayıplar ise geç gebelik kaybı olarak isimlendirilir. TGK sıklığının, tüm gebeliklerin %1-3'ünde görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (7).

Normal şartlarda üç gebeliğin art arda sonlanma olasılığının % 0.34 olduğu düşünüldüğünde TGK zemininde bir patolojinin olduğu ve bu patolojinin giderilmemesi durumunda kayıpların süreceği ifade edilmiştir. TGK etiyolojisinde genetik faktörler, endokrin nedenler, enfeksiyonlar, anatomik nedenler, immünolojik faktörler, trombofili ve diğer faktörler rol alsa da, hastaların %40'ında TGK yol açan faktör gösterilememiştir (8-10). Olguların %70-85'ine verilen destek tedavisi ile TGK sıklığının azalabileceği bildirilmiştir (11). Bazı otörler ikinci kayıptan sonra etiyolojinin araştırılması ve tedavinin sağlanması gerektiğini, anne adayının daha

fazla travmatize edilmemesi gerektiğini savunmuşlardır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda uygulanan tedaviler ile üçüncü gebelikte %80 başarı şansı yakalanmıştır (12, 13).

Doğurganlık sürecinin başlamasını takiben tüm gebeliklerin 24 hafta öncesinde sonlanması primer TKG, gebeliklerden birinin 24. haftayı geçmesi sekonder TKG ve normal gebelikler arasında çok sayıda gebelik kaybının yaşanması ise tersiyer TKG olarak adlandırılır (6).

TKG'ların üreme tıbbında en çok stres yaşatan ve can sıkıcı durumdur (14). Abortuslar kadınların %50'sini psikolojik olarak etkileyebilen, ayrıca gebelik kaybını izleyen yılda bu olumsuz etkilerini devam ettirebilen bir durumdur (10). Bu süreçteki tekrarlayan travmalar gerek bireyi, gerekse de bireyin çevresi ile olan etkileşimini olumsuz etkilemesi açısından ayrı bir öneme sahiptir.

Bu araştırmanın genel amacı, hastanemize başvuran TKG olan kadınların demografik özelliklerinin ve etiyolojide rol oynayan faktörlerin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

TGK etiolojisinde rol oynayan tüm faktörler bilinmese de, kanıt temelli olan birkaç tanı ve bunlara yönelik tedavi yöntemi ile daha sonraki gebeliklerin kaybı önlenebilmektedir. TGK etiolojisi, değerlendirilmesi ve yönetimiyle ilgili yapılan çalışmalar genellikle yetersizdir (14). Yaygın olarak kullanılan metodolojik zayıflıklar arasında, TGK tanısı için genel kabul görmüş kriterlere uyulmaması, belirti önyargısı, uygunsuz kontrol grubu seçimi, kohortların eşit olmayan şekilde izlenmesi, anöploid fetüslerin dışlanması, önceki kayıpların sayısının net olarak bilinmemesi gibi önemli faktörler için stratifiye edilememesi, çalışmaların yeterli izlem süresi tamamlanmadan sona erdirilmesi bu araştırmaların hata payını yükseltmektedir (10).

TGK durumu yaşayan çiftlerin empati ve anlayışa ihtiyacı vardır. Çünkü bu durum bireylerde ağır travmalara neden olabilmektedir (14).

2.1. Tanımlar

Gebelik kaybı, fetal yapının hayatta kalacak kadar gelişmeden, yani viabilitesini kazanmadan herhangi bir nedene bağlı olarak 24. haftadan önce müdahale olmaksızın kendiliğinden sonlanmasıdır. Gelişen teknolojilerle birlikte daha küçük bebeklerin de yaşatılabilmesi ile spontan abortus, 20. gebelik haftasından önce veya 500 gr'dan daha hafif fetal dokunun ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının herhangi bir müdahale olmaksızın uterus dışına atılması olarak da tanımlamalar mevcuttur (5, 15) 10. gebelik haftasına kadar olan kayıplar, erken gebelik kaybı; sonraki dönemde olan kayıplar ise geç gebelik kaybı olarak adlandırılmaktadır (3, 16).

Spontan abortuslar genellikle ilk 1-4 hafta içinde gerçekleşir ve sıklığı gebelik süresi uzadıkça azalır. Spontan abortusun temelinde desidua bazaliste kanamaya bağlı olarak fetusun implante olduğu alanda inflamasyon ve nekroz gelişir. Bu durum embriyonun zeminden ayrılmasına ve uterus içinde yabancı cisim olarak algılanmasına ve gebelik ürünün dışarı atılmasına yol açar (17).

TGK'nin birden fazla tanımı bulunmaktadır. Bu tanımlar tedavilerin zorluk

dereceleri, danışan çiftlerin problemleri ve sorunların farklı oluşundan kaynaklı çeşitlilik göstermektedir (18). Ultrasonografik veya histopatolojik inceleme ile belgelenen iki veya daha fazla abortus, biyokimyasal gebelik de dahil üç ardışık gebelik kaybı olması en sık kullanılan tanımlardır (19, 20). Yapılmış olan birkaç çalışmada; in-vitro fertilizasyon (IVF) geçiren kadınlar için biyokimyasal gebelikler de dahil olmak üzere iki başarısız klinik gebelikten sonra (20, 21); habituel abortuslardan sonra (3, 22) bir önceki gebelikte abortusa yol açan faktörlerin, genellikle sonraki gebeliklerde de aynı olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), TKG'nin anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak TKG'yı tanımladığını 2014 konsensüs bildirisinde, sorunun tanımlanması için gerekli olan tekrarlanan kayıp sayısının önemsiz olduğunu ifade etmiştir. Bunun yerine araştırmacılar ve klinisyenlerin gebelik kaybı, gestasyonel yaş, önceki gebelik kayıplarının sayısı ve ultrason ölçümleri ile ilgili detaylarını açıkça tanımlamaları önerilmiştir (3).

Doğrulanlık sürecinin başlamasını takiben tüm gebeliklerin 24 hafta öncesinde sonlanması primer TKG, gebeliklerden birinin 24. haftayı geçmesi sekonder TKG ve normal gebelikler arasında çok sayıda gebelik kaybının yaşanması ise tersiyer TKG olarak adlandırılır (6).

2.2. Prevelans

Abortus bazı durumlarda kromozal olarak anormal olan döllenmiş yumurtaların, oluşturabileceği anormal yapıların önüne geçmesi açısından koruyucu bir durum olarak da kabul edilebilir (17).

Toplumlar arası farklılık olmakla birlikte, gebeliklerin yaklaşık %15'inde spontan abortus ile sonlanmaktadır. Bu rakamın aslında %50'ye yakın olduğu, bu durumun döllenme sonrası 2-4 haftalık dönemde annenin hormonal ve kimyasal yapısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

Gebe kalmak için uğraşan ve geç luteal fazda β -hCG ölçümleri pozitifleşen hastaların %8-57'sinde menstürasyonun başlaması, erken abortus olma olasılığını akla getirmektedir (12). Bu bulgu, kimyasal gebelik ve abortusu sıklığının tahmin edilenden daha fazla olduğunu desteklemektedir. β -hCG ile prelinik kayıp

yaşadıkları saptanan olguların %35'inin ilerleyen aylarda klinik gebelik saptandığı ve ilerleyen dönemlerde %95'inin anne olduğu gösterilmiştir (13).

Matematiksel olarak hesapladığında gebelik başına abortus riski %15 ise, ardışık iki gebeliğin sonlanma riski $0.15 \times 0.15 = 0.0225$ olacağından (% 2); ardışık üç abortusu oranının ise $0.15 \times 0.15 \times 0.15 = 0.003375$ (%0.3) olarak hesaplanmaktadır. Üç ardışık gebelik kaybı gözlenen sıklığı izlendiğinde, gerçek oranın bu hesaplamaadaki orandan biraz daha fazla (% 0.4-1) olduğu görülmüştür (23). Bu matematiksel ilişki her zaman geçerli değildir, çünkü maternal yaş veya düşüklerin meydana geldiği gestasyonel yaşın etkisi hesaba katılmamıştır. Abortus oranı, anne yaşı arttıkça ve gebeliğin erken dönemlerinde daha yüksektir (24).

2.3. TKG Sıklığını Etkileyen Faktörler

İlk gebelikte, abortus riski %11-13'tür. Bir abortusdan sonra, bu oran hafifçe %14 -21'e yükselmektedir. İki veya üç düşüklikten sonra, oran sırasıyla %24 -29 ve % 31 -33'tür. Ancak, birkaç faktör bu oranları etkilemektedir:

- Önceki gebelik kaybı, iki gebelik arasındaki süre (IPI) ve gestasyonel yaş TKG riskini etkilemektedir. Daha önce gebelik kaybı olan 677 kadında (ortalama gebelik süresi 8.6 ± 2 hafta) yapılan ikincil bir analizde, ilk trimester kaybindan sonraki IPI, sonraki gebelikteki canlı doğum oranını etkilemediği tespit edilmiştir(25). Bununla birlikte, gebeliğin 14. ile 19. hafta arasında olan kadınlarda yapılan bir çalışmada gebelikler arasındaki sürelerin gebelik kayıpları ile ilişkisi değerlendirilmiş; ≤ 3 ay, 9 aydan 12 aya kadar bir IPI ile karşılaştırıldığında tekrarlayan kayıp oranıyla ilişkili bulunmuştur(26).
- İleri olan anne yaşı da TKG ile ilişkilidir. İleri yaş grubunda zayıf oosit kalitesinin abortusa neden olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan yaşla birlikte düşük doğma riskinin artışı, bilinen sonuçları olan ve en az bir hastaneye yatışı olan 1 milyondan fazla gebeliğin gözden geçirilmesiyle tespit edilmiştir (27). Genel spontan gebelik kaybı oranı % 11 iken, klinik olarak tanı konulmuş abortusların anne yaşlarına göre yaklaşık oranları şu şekildedir: 20 ile 30 yaş %9 -17, 35 yaş % 20, 40 yaş %40 ve 45 yaş %80'dir (28).

- Artan parite de artan düşük oranlarıyla ilişkilidir. Bu durum, anne yaşı ile parite arasındaki korelasyon ve artan gebelik sayısı ile bozulan fizyolojik (hormon bozuklukları, genetik yapı yaşlanması) denge ile kısmen açıklanabilir (27).
- Önceki gebelik sonuçları, bir sonraki hamilelikteki riski olumlu veya olumsuz etkileyebilmektedir. Genel olarak, her bir hamilelik kaybindan sonra düşük yapma riskinin arttığı kabul edilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, canlı doğum ile sona eren bir hamileliğin, sonraki gebelikte düşük yapma riskini azalttığı bildirilmiştir(29).
- Hem gebelik hem de tekrarlama riskinin belirlenmesinde gebelik kaybı dönemindeki gebelik yaşı dikkate alınmalıdır. TGK olan kadınlarda tipik olarak daha sonraki gebeliklerde de gebelik kayıpları benzer gebelik yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Tekrarlama riski gebelik kaybının gerçekleştiği gestasyonel yaşla birlikte artmaktadır(29, 30).

2.4.Tekrarlayan Gebelik Kaybında Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler

TGK etiolojisinde bilinen faktörler arasında genetik faktörler, endokrin nedenler, enfeksiyonlar, anatomik nedenler, immünolojik faktörler, trombofili ve diğer faktörler rol alır (8-10) (Tablo 1).

Tablo 1. TGK nedenleri (7)

Genetik nedenler	Parental yapısal kromozomal bozukluklar Fetusa ait kromozomal bozukluklar
Endokrin nedenler	Luteal faz defekti Hipo/Hipertiroidi Diabetes Mellitus (DM) Polikistik over sendromu Hiperprolaktinemi.
Anatomik nedenler:	Konjenital uterin anomaliler Ascherman sendromu Servikal yetmezlik in utero dietilstilbestrol maruziyeti
Enfeksiyona bağlı nedenler	U.Urealyticum M.Hominis T.Gondi Rubella CMV Coxackie Herpetik viruslar
İmmunolojik nedenler:	Otoimmun Alloimmun

Trombofili:	Kalıtsal Edinsel
Diğer:	Sigara Alkol Kimyasallar Radyasyon

2.4.1. Genetik Faktörler

Sporadik erken gebelik kaybının en sık görülen nedeni, kromozom sayısı veya yapısının anormallikleridir. Bu tür kayıpların en az %50'si yapılan araştırmalarla netleşmiştir (31). Anöploidi, mozaizm, translokasyon, inversiyon, delesyon ve kırılğan bölgeler bu durum için verilebilecek örneklerdendir. Tek genli, X'e bağlı veya poligenik -multifaktöryel bozukluklar, sporadik veya TKG sonuçlanabilmektedir. Açıklanamayan TKG'si olan kadınların birinci derece akrabalarında artmış TKG öyküsü mevcuttur. Bu durum, paylaşılan HLA tipleri, koagülasyon bozuklukları, immün disfonksiyon veya diğer tanımlanmamış kalıtsal faktörlerle ilişkili olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada TKG'lı hastaların abortus materyallerinde kromozom anomalisi riski %70 iken, tekrarlamayan gebelik kayıplarında bu oran %20 düzeyinde saptanmıştır (32).

İlk trimesterde meydana gelen abortuslarda %50 oranında, ikinci trimesterde meydana gelen kayıplarının %5-10'unda ve canlı doğan bebeklerin %1'nde sitogenetik anormallikler mevcuttur (33). En sık saptanan anomaliler otozomal trizomiler, poliploidi ve Monozomi X dir. Spontan abortuslarda birden fazla spermin, yumurta ile fertilizasyon sonucu meydana gelen triploidi ve tetraploidiler yüksek oranda (%30) rapor edilmiştir. Tek başına TKG'lerde en sık gözlenen kromozal anomali Monozomi X'tir. Trizomiler ise çoğunlukla ileri maternal yaşla ilişkili olup, fonksiyonel olmayan ve artmış translokasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Abortus ile sonlanan gebeliklerde en sık rastalanan trizomiler, trizomi 16 ve trizomi 22'dir (34, 35).

TKG'da en sık saptanan parental kromozomal anomali; dengeli resiprokal veya Robertsonian translokasyonu olup, çiftlerin %3-5'inde görülür. Kromozomların yapısal bozuklukları, TKG'larda daha nadirdir olup sıklığı %0,2 düzeyindedir (12). Bu yapısal anomalilerin üçte ikisi maternal, üçte biri paternal kaynaklıdır. Erkeklerdeki yapısal kromozom anomalilerinin ise, sperm sayı ve kalitesini düşürdüğüne inanılır. Sperm sayısı ve kalitesi, translokasyon sıklığı ile negatif yönlü

korelasyon göstermektedir. Dengesiz translokasyonların yaklaşık %50'si, gametogenesis esnasında ortaya çıkar (33). Spontan abortus, ölü doğum ve anomalili bebek öyküsü olan ailelerde %1.7-4.6 oranında; TKG'si olan ailelerde % 2-3 oranında eşlerden birinde dengeli translokasyon bildirilmiştir (36). Gen mutasyonlarında fertilite ya da TKG tanıları ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (37).

Tek gen veya poligenik faktörler nadiren saptanmakla birlikte tekrarlayan öploid kayıplara neden olabilirler. Myotonik distrofi, tanotoforik displazi ve tip 2 osteogenezis imperfekta otozomal dominant geçiş gösteren ve TKG ile ilişkisi kanıtlanmış en iyi örneklerdir. Bunun dışında Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, homosistinüri ve psödoksantoma elastikum maternal geçiş gösteren bağ dokusu hastalıklarıdır. Sickel Cell Anemisi olan hastalarda plasental yataktaki mikroinfarktlara bağlı olarak daha yüksek abortus oranı gözlenir (17).

Anöploidi riski, önceki düşük sayısı arttıkça artmaktadır. Abortusun karyotipi ile TKG riski arasındaki ilişkide, hangi anormalliklerin tekrarlayan olabileceğini daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (38, 39).

2.4.2. Endokrin Faktörler

TKG'nın yaklaşık %8-12'inden endokrin faktörler sorumludur (40). Uterus proliferatif bir endometriumdan, sekretuar endometriuma dönüşebilmesi için primer faktör progesterondur. Başarılı bir gebelik implantasyonu için progesteron gereklidir. Bu nedenle, bozulmuş progesteron üretimi veya eylemiyle ilişkili bozuklukların gebelik başarısını etkilemesi olasıdır. Korpus luteum fonksiyonundaki bir defekt (luteal faz defekti), bozulmuş progesteron üretiminin ve sonuçta ortaya çıkan infertilitenin veya gebelik başarısızlığının potansiyel bir nedeni olarak varsayılmaktadır (41). Progesteron eş zamanlı olarak korpus luteumun devamlılığın sağlanmasında görevlidir ve eksiliğinde TKG'lar bildirilmiştir. Yedinci gebelik haftasında trofoblastlar steroidogenik özellik kazanırlar, o dönemden önce korpus luteumun ortamdan uzaklaştırılması gebelik kaybı ile sonuçlanır. Bu hastalara dışardan verilecek progesteron abortusu önleyebilir (42).

Luteal faz yetmezliği (LFY), TKG'nın tartışmalı nedenlerinden biridir. Bireyler arasındaki histolojik günlerde endometriyal doku farklılığı, doku değerlendirmesinin patolojik bağımlı olması, LFY tanısında endometriyal örnekleme

yapılmasının güvenilirliğini azaltır. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından yayımlanan 2015 Komitesi Görüşünde, LFY'yi teşhis etmek ve infertil kadınlarda doğurganlığı ayırt etmek için tekrarlanabilir, patofizyolojik ve klinik olarak pratik bir standardın olmadığı" sonucuna varılmıştır (43). Komite, LFY bağımsız bir infertilite nedeni olarak kanıtlanmadığı sonucuna varmıştır. Bu neden luteal faz testi önerilmemektedir (15). Endometriyal biyopsinin invaziv, pahalı ve ağırlı olması nedeniyle uygulanmamaktadır. Serum progesteron düzeyi ölçümünün ise doğru bir sonuç için aynı gün için de progesteron düzeyinin 3 kez ölçülmesi ve toplam ≥ 30 ng/dL (veya ortalamanın ≥ 10 ng/) olması ile LFY tanısının dışlandığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada biyopsi örnekleri ve progesteron seviyeleri kıyaslanmış; progesteron seviyelerinin normal olduğu olguların biyopsi sonuçlarında %17 oranında LFY tespit edilmiştir (44). LFY'nin TGK'deki rolünün tartışmalı olması, standart tanısının olmaması ve LFY'ne yönelik tedavi verilse bile TGK'nın devam etmesi sebebiyle, gebelik kaybını önlemeye yönelik hormon tedavisi ancak LFY teşhisi kesin olarak konmuş ise önerilmektedir (44).

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10-15'inde otoimmün tiroid hastalıkları görülebilmektedir (45). Açıklanamayan tiroid otoimmünitesi olan kadınlarda infertilite ve implantasyon başarısızlığı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (46). Ötiroid olanların da dahil olduğu bir çalışmada, yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonları (tiroid peroksidaz veya tiroglobulin) olan kadınlarda fetal kayıp oranının arttığı bildirilmiştir (47). Tedavi edilmemiş, gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kayıp riskinin arttığı belirlenmiştir. Gebelik kayıpları; tedavi ile normal seviyeye gelen hipotiroid kadınlarda düşük iken, tedavi edilmemiş olgularda belirgin şekilde yüksektir (48). TGK'lı olgularda hipotiroidizmin erken belirlenmesi ve tedavisinin yapılmasının gebelik kayıplarını azalttığı gösterilmiştir (48, 49). Kötü kontrol edilen tiroid hastalığı (hipo veya hiper-tiroidizm) infertilite ve abortus ile ilişkilidir. Hipertiroidizm, maternal metabolik disfonksiyondan bağımsız olarak düşük yapma riskini artırmaktadır (50, 51).

Polistik over sendromu (PCOS) olgularının %36-56 seviyelerinde TGK'ya yol açtığı belirtilmiştir. Bu hastalarda TGK için mekanizma tam olarak bilinmemektedir (52). Ancak artmış serum lüteinizan hormon (LH) seviyeleri,

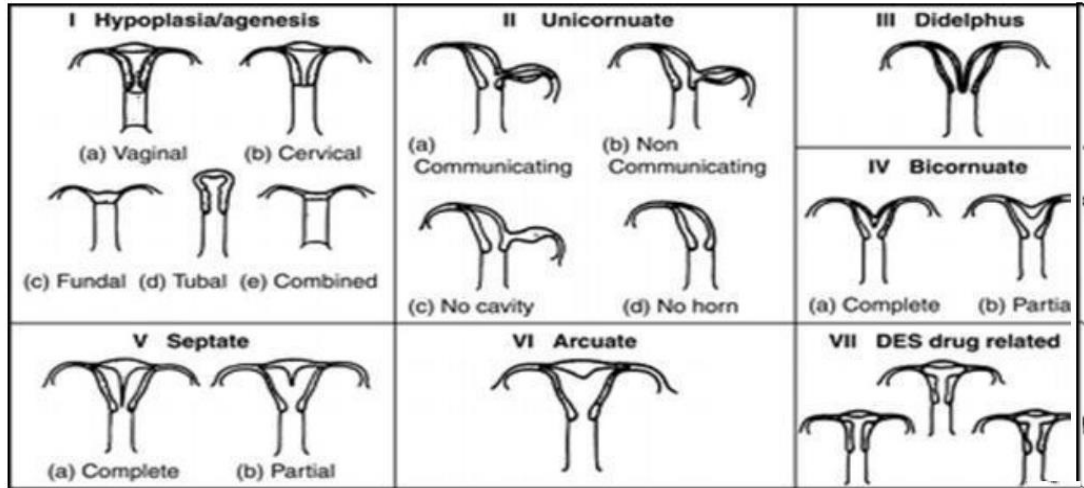
yüksek testosteron, androstenedion konsantrasyonları veya insülin direnci ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (53). PCOS ve insülin direnci olgularına metformin verilmesinin implantasyon oranlarında düzelme sağladığı ifade edilmiştir. Seçilmiş olgularda klinik/laboratuvar olarak PCOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir (53, 54). PCOS'lu kadınlarda seks hormon anormallikleri, erken veya gecikmiş ovulasyona, kötü endometriyal reseptiviteye, prostaglandinlerin ve over büyüme faktörlerinin, sitokinlerinin sentez ve sekresyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, PCOS'lu kadınlarda yaygın olan 34 günden uzun menstruasyon döngüsünün, TKG için önemli bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (55, 56).

Hiperprolaktineminin korpus luteumda fonksiyon bozukluğuna ve erken gebelik kayıplarına yol açtığı bildirilmiştir. Bununla birlikte prolaktin (PRL) seviyesinin kontrol altına alınmasının abortus seviyesini düşürmediği bildirilmiştir. Bu nedenle rutin PRL taramasının yararı yoktur (57, 58).

DM'li kadınlarda kontrolsüz glukoz ve HbA1C'nin abortus riskini 2-3 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı zamanda bu hastalarda fetal anomali sıklığını artırdığı bildirilmiştir (57). DM'li hastalarda metabolik faktörlerin kontrol altında olması durumunda abortus riski artmaz (57). İnsülin direnci olan olgularda da TKG sıklığı arttırdığı ifade edilmiştir. Hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artış sağladığı ve uterin vasküler dirençte düşüklük yaratarak abortusa yol açtığı düşünülmektedir (54, 55).

24.3. Anatmik Faktörler

Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır. Yapılan çalışmalara göre, edinilmiş ve doğuştan uterus anomalilerinin TKG'nin % 10-50'sinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (30) (Şekil 1).



Şekil 1. Anormal uterus şekilleri

Konjenital uterin anomaliler, TKG'li kadınların %10 -15'inde, tüm kadınların ise %7'sinde mevcuttur. Gebelik kaybı; septumda azalmış vaskülarite, artmış inflamasyon veya steroid hormonlarına karşı hassasiyette azalma nedeniyle, uterus distansiyonu veya anormal implantasyon ile ilişkili olabilmektedir (59).

Unikorn uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu meydana gelir. Bu gebeliklerin yaklaşık yarısı abortusla sonlanır. Uterus didelphis, müller kanallarının birleşmemesi sonucu meydana gelir. Bu hastalarda iki serviks ve iki uterus mevcuttur. Bu gebeliklerin yaklaşık %40'ı spontan abortusla sonlanmaktadır (60, 61).

Uterus bikornis, mülleryen kanalların fundus seviyesinde yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşimin alt kısmında 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornu uterusu olan gebelerin %30'u abortusla, tüm gebelik boyunca fetal kayıp oranı %40 seviyesindedir (60, 62).

Uterus septus, en sık görülen gelişim anomalisi olup, uterusun birleşmesini takiben kaybolması gereken orta hat septumun rezorbsiyon anomalisidir. Uterin septum, genel popülasyonda tüm major malformasyonların %80- 90'ını oluşturur, dolayısıyla kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (60). Tedavi edilmeyen septal uterusu olan kadınlarda fetal sağ kalım oranı %6 - 28'dir ve düşük oranı %60'dan fazladır (63). Septal uterusun gebelik kaybına neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak zayıf implantasyon nedeni septumun zayıf kanlanmasıyla kaynaklı olabilmektedir (64).

Uterin leiomyomlardaki gebelik kayıpları bölgesel kan akımındaki yetersizliğine bağlanmıştır (65). Myomların uterus içerisini doldurmadığı, kavitenin şeklini bozmadığı ve semptoma yol açmadığı sürece cerrahi gereklilik yoktur.

Intrauterin adezyonlar, herhangi bir travmatize lezyona bağlı olarak endometrium yaralanması sonucu meydana gelir. Azalmış uterin kavite hacmi ve fibrozise bağlı plasental yetmezliğe yol açarak abortus sıklığının artmasına yol açar. En yaygın nedeni, gebelik kayıpları sonrası uygulanan küretajlardır. Uterusun karşı duvarlarındaki granüle doku, sonunda endometriyal dokudan oluşan ince yapışık adezyonlardan ve tamamen bağlayıcı dokudan oluşan yoğun adezyonlara kadar uzanan doku köprülerini kaynaştırıp üretebilmektedir (66). Uterus duvarlarının kısmen veya tam olarak obliterasyonu ile sonuçlanan uterus duvarlarının yapışması, adet düzensizliklerine (hipomenore, amenore), pelvik ağrıya, infertiliteye ve TGK'ye yol açar (67).

Servikal yetmezlik TGK'ların %8-15' inden sorumludur. Sıklıkla kayıplar 2. trimesterde görülür. Hastalarda ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu sonrası sonucu fetal yapılar uterin kaviteden ayrılır (17, 61).



Şekil 2. Servikal yetmezlik

Endometriyal polipler ile TGK arasında ilişki gösteren bir veri bulunamamıştır.

2.4.4. Enfeksiyonel Faktörler

Toxoplasmosis gondi, CMV, HIV VE AIDS gibi enfeksiyonların abortus ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(68). Enfeksiyöz ajanların salgıladığı toksik metabolik ürünler, endotoksinler, ekzotoksinler veya inflamasyona sekonder sitokinler uterus yada fetoplasental yapı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilirler. Bu

durum plasental yetmezlik ve fetal ölüme yol açabilir. Ayrıca fetal enfeksiyona yol açarak organ hasarı ya da fetal ölüme yol açarak gebeliği sonlandırabilir. TKG'ya neden olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır (56,57).

2.4.5. İmmunolojik Nedenler

Endometriumda bulunan immün ve inflamatuvar hücreler, sitokin salınımı yoluyla TKG'ya yol açabilir. Her ne kadar fetal yapının genetik formülünün yarısı babadan gelse de, fetal ret olayı görülmez. Gebelerde ret olmamasının temel nedeni spermatozoa, oosit, morula ile blastokist evresindeki erken embriyo üzerinde human leukocyte antigen (HLA) bulunmamasıdır. HLA antijenleri, altıncı kromozom üzerinde bulunan ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri olan klas I ve klas II MHC genleri tarafından kodlanır. MHC genleri immün cevabı kontrol eder ve kişinin immünolojik kimliğini gösterir. Ayrıca trofoblastların klasik HLA antijenlerini taşımadıkları halde HLA-G antijenini taşıdığı ve bu antijenin trofoblasta ait diğer antijenlerin tanınmasını engellediği ve maternal immün cevaba engel olduğu düşünülmektedir. Başka bir teoriye göre ise, trofoblastların TLX adı verilen trofoblast-lenfosit cross-reaktif antijen taşıdıkları ve bu antijenlerin annenin ürettiği antikorları bloke edici faktörler sağladığı ileri sürülmüştür. TKG'ların oluşmasında anne-baba arasında HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir (13, 17).

İmplantasyon zamanında tüm endometrial lenfosit topluluğunun %70-80'ini tek bir hücre tipinden meydana gelir. Yakın geçmişe kadar desidüal granüler lenfosit, büyük granüler lenfosit ve desidüal naturel killer (NK) adları verilen hücrelerin aslında periferden ayrıştırılan benzer hücrelerden farklı olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda bu NK hücrelerinin gebelik kayıplarında rol oynadığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (44, 69).

Yapılan çalışmalara göre, birkaç otoimmün hastalığın kötü obstetrik sonuca bağlandığı tespit edilmiştir. Ancak antifosfolipid sendromunun (APS), TKG için bir tanı ölçütü olduğu tek immün sistem olduğu bilinmektedir. TKG'li hastaların %5 ile 15'inin APS'ye sahip olabileceği düşünülmektedir. Allojenik faktörler, transplant alıcılarında greft reddine benzer bir mekanizma ile TKG'ye neden olabilmektedir. TKG'nin immünolojik olarak aracılık ettiği nadir bir nedeni de, kan grubu antijen

P'ye alloimmünizasyonudur (70). P ve PK antijenlerine karşı yönlendirilen sitotoksik Ig M veya Ig G3 antikoru, etkilenen gebeliklerin % 50'sinden fazlasında ve aynı zamanda devam eden gebeliklerde fetal büyüme kısıtlamasında abortusla ilişkili bulunmuştur; araştırmacılar, erken plazmafarezin terapötik olabileceğini öne sürmüşlerdir (71-73).

APS fosfolipidlere veya anyonik fosfolipidlere bağlı proteinlere karşı oluşan antikorlarla karakterizde bir tablodur. Edinsel bir trombofili durumudur. Etiyolojik nedeni bilinmiyorsa primer, diğer nedenlere bağlı geliştigi saptanırsa sekonder APS adını alır. APS; 2. ve 3. trimesterdeki gebelik komplikasyonları ve fetal kayıplarla ilişkisi olduğu ve %7-25 oranında TGK açtığı bulunmuştur (74). APS'de anormal plasental fonksiyona bağlı (plasental tromboz ve infarkt) olarak uteroplazental sirkülasyonun bozulduğu ve abortusa yol açtığı ifade edilmiştir (73, 74). Ayrıca anti-fosfolipit antikor (aPL)'ların sinyal transduksiyon mekanizmalarını engelleyerek endometrial desidualizasyonda defektlere yol açarak abortuslara yol açtığı belirlenmiştir (74).

2.4.6. Kalıtsal (herediter) Trombofililer

Spiral arterlerin trombozu ve plasenta maternal yüzeyindeki intervillöz boşluklarda meydana gelen trombozlar plasental perfüzyonun bozulmasına neden olabilir. Uteroplazental dolaşımın ortaya çıkardığı anormallikler; geç fetal kayıp, intrauterin büyüme kısıtlaması, plasental abruption veya preeklampsiye neden olabilir. Maternal kalıtsal trombofili ile birinci trimesterde ortaya çıkan TGK arasındaki ilişki üzerine geniş ve çelişkili bir literatür vardır. Bu durumlar ayrı ayrı araştırılmakta ve tartışılmaktadır (75, 76).

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

Prokoagulan mikropartiküller, hiperkoagülabileteye katkıda bulunur. Bu durum başarılı bir implantasyona ve fetal büyümeye engel olabilmektedir. Yapılan

bir çalışmanın verilerine göre; mikropartiküllerin erken ve geç açıklanamayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(78, 79).

TGK'de plasental mekanizmalar rol oynayabilmektedir. Bazı veriler, ortak haplotip M2'nin anne adayı A5 geni içindeki ekspresyonunun TGK ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir(80-82).

Gebelik döneminde koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonunda [fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinde artış, antikoagülan düzeyleri (protein S) ve fibrinolitik kapasitesinde de azalma meydana gelir. Gebeliğe bağlı kazanılmış bir hiperkoagülasyon tablosu vardır ve bu duruma bağlı olarak gebeliklerin %15'ini etkileyen patolojiler ortaya çıkabilir (83). Hiperkoagülasyona bağlı olarak derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik durumlar, TGK, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve ablatis plasenta gibi vasküler patolojiler gelişir (84, 85). Son zamanlarda diğer edinsel ve herediter trombofililerin TGK'da etiyolojisindeki yerine dikkat çekilmiştir. Bu grupta APS, protrombin mutasyonu, aktive protein C (APC) rezistansı, protein S, hiperhomosisteinemi, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir. Kalıtsal olarak geçen en sık tromboz nedeni ise APC rezistansına yol açan yolağdaki meydana gelen Faktör V Leiden (FVL) nokta mutasyonlardır.

Aktive protein C rezistansı, APC'ye karşı azalmış antikoagülasyon durumu olup, protein C yolundaki herhangi bir anomaliye bağlı gelişebilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (86).

Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasit dizisinin 506. pozisyonundaki glutamin yerine arginin geçmesi sonucu oluşur. Otozomal dominant geçişlidir. Normalde APC, faktör Va ve faktör VIII a 'yı inaktive eder. Faktör V mutasyonunda ve APC rezistansında faktörün ayrılması inhibe olur, sonuç olarak trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar. Bu mutasyon gebe olmayan bireylerde APC direncinin yaklaşık %95'inden sorumludur (87). FVL mutasyonunun sıklığı beyaz kadınlarda %3-7 arasındadır. Homozigot (çift alleli) olanlar, heterozigot (tek alleli) olanlara kıyasla tromboembolik risk açısından daha yüksek risklidir. Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (88). FVL mutasyonunun, gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği

kanıtlanmıştır (89). FVL mutasyonunun prevalansı 1. ve 2. trimestr gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, TGK ile de ilişkilidir. Ancak FVL Mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (86, 88).

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

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

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerden sentezlenir. Protein C proteaz inhibitörü olup, eksikliğin prevalansı % 0.15-0.8 arasındadır. VTE olan hastalarda sıklığı % 2.7-4.6 arasındadır (91, 93). Protein C eksikliğine yol açan 100'den fazla mutasyon mevcut olup, mutasyonların çoğu hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Homozigot formunda neredeyse hiç protein C yoktur, heterozigot formu daha hafif seyirli olup genel olarak asemptomatiktir. Tip 2 protein C eksikliğinde, protein C'de düşük aktivasyonlu normal antijen seviyeleri mevcuttur. Protein C düzeyleri gebelikte değişiklik göstermez (93).

Protein S, K-vitami bağımlı glikoprotein olup; hepatosit, testis, megakaryositler, nöroblastoma, böbrek hücreleri ve endotelial hücrelerinden sentezlenir. İnterlökin 'ün etkisi ile T hücrelerinde salınır. Bütün bunlarla birlikte trombositlerin alfa granüllerinde de bulunur. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Genel popülasyonda görülme sıklığı % 0.1 den azdır (93). Protein S eksikliğinin iki tipi tanımlanmış olup, ağır formu Tip 1 şekli sıklıdır. Tip 1'de protein S eksikliğinde total ve serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi azalmıştır. Tip 2'de ise serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir (93, 94). Protein S eksikliğinde tromboz eğilimi artış gösterir. Protein S değerlerinin gebelikte azaldığı için, gebelik dışında ya da postpartum 6 -8. haftalarda tanı konabilir.

AT III eksikliği, toplumdaki prevalansı 1/2000-1/5000 arasında değişmektedir. Antitrombin III (AT-III) proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup, karaciğerde sentezlenir (94). Kalıtsal olan AT-III eksikliği otozomal dominant geçiş gösterir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigot yapıdadır (94). Etki mekanizması faktör Xa, IXa, XIa ve XII'nin inhibisyonudur. Ayrıca faktör-VIIa kompleksi etkileşimini hızlandırır (93). AT-III seviyeleri gebelikte değişiklik göstermesi de, akut trombozda, nefrotik proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir. AT-III yetmezliği olan hastalarda ölü doğum ve abortus sıklığı artmıştır (93).

2.4.7. Diğer Nedenler

TGK ile obezite, sigara, alkol ve kafein tüketimi arasındaki ilişki belirsizdir (95). Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketiminin artmış TGK sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan bir çalışmada günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin artmış spontan abortus sıklığında artışa yol açtığı bildirilmiş, ancak herhangi bir sınır tariflenmemiştir. 10 sigara/gün sigara içen birinde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (97). Düşük doz alkol alımının ve kronik alkol kullanımının abortus riskinin arttığı saptanmıştır (98). Hastaların sıkça endişe duymasına rağmen , TGK ile mesleki faktörler, anksiyete veya düşük çevresel kimyasal maruziyet arasında bir ilişki olduğunu gösteren yüksek kaliteli kanıt mevcut değildir. Sporadik spontan gebelik kaybı ile ilişkili olan kimyasallar arasında anestezi gazları (nitroz oksit), arsenik, anilin boyaları, benzen, etilen oksit, formaldehit, böcek ilaçları, kurşun, cıva ve kadmiyum bulunmaktadır(73, 99).

2.5 Değerlendirme

2.5.1. Anamnez ve fizik muayene

TGK'lı çiftlerin minimum teşhis çalışmasında; tıbbi, cerrahi, genetik ve aile öyküsü ile fizik muayenesi dikkate alınmalıdır. Bireyin önceki tüm gebelikleri iyice sorgulanmalıdır. Gebelik yaşı ve geçirdiği gebeliklerin özellikleri incelenmelidir (ör. anembryonik gebelik, canlı embriyo, intrauterin ölüm). TGK için gestasyonel yaş önemlidir, çünkü TGK tipik olarak benzer gebelik yaşlarında ortaya çıkmaktadır. TGK ile değişik trimester dönemlerinde karşılaşılabilmektedir. Buna örnek olarak şu durum ele alınabilir; kromozom ve endokrin defektleri ile ilişkili düşükler, anatomik veya immünolojik anormalliklere bağlı kayıplardan daha erken trimester dönemlerinde ortaya çıkma eğilimindedir(100). Bu duruma ek olarak aşağıdaki durumlarda sorgulanmalıdır:

1. Rahim içi adezyonlara neden olmuş uterin bir girişim öyküsü var mıdır?
2. Adet döngüsü normal midir? Menstrasyon uzunluğundaki anormallikler, endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Endokrin disfonksiyonu da (hiperprolaktinemi) düşündüren galaktore var mı?
3. Kalıtsal olabilen doğuştan anormallikler veya karyotipik anormallikler öyküsü var mı? Embryonik / fetal kalp aktivitesi şimdiye kadar tespit edildi

mi? Embriyonik kardiyak aktivitenin saptanmasından önce TKG de bir kromozomal anormallik olabilmektedir. Aile öyküsü güçlü bir genetik etki ile tutarlı hastalık örüntüleri gösterir mi? Akrabalık var mıdır?

4. Embriyolar gelişirken ölümcül olabilecek çevresel toksinlere maruz kaldı mı?
5. Antifosfolipid sendromunu düşündüren venöz veya arteriyel tromboz öyküsü var mıdır?
6. Önceki laboratuvar, patoloji ve görüntüleme çalışmalarından hangi bilgiler mevcut?

TKG değerlendirilmesi yapılırken bireylerde; fizik muayene ve ruh sağlığı değerlendirilmesi yapılmalıdır (25).

Fizik muayenede endokrinopati belirtilerine (örn., Hirsutizm, galaktore) ve pelvik organ anormalliklerine (örn. uterus malformasyonu, servikal laserasyon) dikkat edilmelidir (14).

TKG çiftler için büyük stres kaynağıdır. TKG'li ve TKG'siz olan 301 kadın ile yapılan bir çalışmada, TKG'li olan kadınların depresyon insidansının TKG'siz kadınlara oranla 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada, TKG çalışmasının da bir parçası olan depresyon taraması da dahil olmak üzere ruh sağlığı değerlendirmesinin önemi vurgulanmaktadır (25).

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

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

Sonohisterografi, uterus kavitesinin iç konturlarını tanımlar. Uterusun dış yüzeyinin ve duvarının eş zamanlı sonografik görüntülenmesini sağlar (101). Septal

ve bikornuat uterusu ayırt etmede yardımcıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, sonohisterografi, HSG'den daha doğru ve uterus anomalileri hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır (103).

HSG, tubal açıklık hakkında bilgi vermektedir. Bununla birlikte, uterusun myometriyum ve serozal yüzeyinin oluşturduğu dış konturunu değerlendirmez. Bu nedenle uterus fundusunu görüntülemek için bir laparoskopi veya 3-D ultrasonografi yapılmadığı sürece, bir septal ve bicornuat uterusu arasında güvenilir bir şekilde ayırt edilemez (63, 104).

Histeroskopi, intrauterin anormalliklerin tanısında standart olarak uygulanmaktadır. Ek olarak, birçok intrauterin lezyonunun tedavisi sırasında uygulanmaktadır. Bununla birlikte, histeroskopiye eş zamanlı olarak ultrasonografi veya laparoskopi uygulanmaz ise uterus fundusu görüntülenmediğinden septat ve bicornuat uterusu güvenilir bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir. Maliyet yüksekliği ve invaziv olmasından dolayı, radyolojik olarak değerlendirilmiş TKG tanısı alan veya intrauterin patolojinin şüpheli olduğu ve operatif histeroskopinin gerekli olabileceği hastalarda histeroskopi uterin değerlendirme için kullanılmaktadır (63, 105).

Transvajinal ultrason (TVS) ve transabdominal ultrason, septat uterus ve renal anormalliklerin tanısını koymak, ayrıca uterus myomlarının varlığı ve yeri hakkında bilgi vermek konusunda yardımcıdır. TVS, uterus myomlarının varlığı ve yeri ile hakkında bilgi sağlamaktadır (63, 106). Uterus anomalilerinin tanısında üç boyutlu ultrason kullanılmaktadır. Üç boyutlu ultrason, iki boyutlu ultrasonun aksine, MRG'ye benzer şekilde, uterus kavitesinin ve uterusun dış kontürünün görüntülenmesini sağlar (107, 108).

MRG, ultrasonografi veya HSG sonucundan şüphelenilen bir septal ve bicornuat uterusu varlığını ayırt etmek için kullanışlıdır. MRG, laparoskopiye göre daha az invaziv ve daha az maliyetlidir (106).

2.5.3. Karyotip Analizi

Çiftlerin karyotiplenmesi, düşük anormalliğe, maliyete ve sınırlı prognostik değere rağmen TKG'nin değerlendirmesinin bir parçasıdır. Amaç, dengesiz fetustan geçebilecek, dengeli karşılıklı veya Robertsonian translokasyonlarını veya

mozaizizmi tespit etmektir(109, 110). TKG'li çiftlerde önceki çalışmaların negatif sonuç vermesi durumunda, anormal karyotip olasılığının düşük olması nedeniyle yapılabilir son test karyotip testidir. İki veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftler ile yapılan bir anket sonucuna göre; sitogenetik bulguların gözden geçirilmesi, genel kromozom anormalliklerinin prevalansının % 2.9 olduğunu, genel olarak 5 ile 6 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (111).

Ebeveyn periferik kan preparatlarında saptanabilen kromozomal anomaliler, fetal karyotipin dolaylı ve sınırlı olduğunun bir göstergesidir. Bu nedenle, birçok uzman, abortus materyalinde karyotip analizini önermektedir. Normal bir karyotip, maternal bir çevresel faktörün gebelik kaybının nedeni olduğunu (ancak kanıtlamadığını) gösterirken, anormal bir karyotip (anöploidi) genellikle gebe kalamayan bir kadın için yeterli bir açıklama olarak kabul görülmüştür. Bazı olgularda abortusun karyotip analizi normal bir kromozomal paterni gösterir, ancak daha ayrıntılı dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon majör anormalleri göstermektedir (26). Abortustaki yapısal kromozomal düzenlemeler kalıtsal veya sporadik olabilmektedir. Daha önce yapıldığı takdirde ebeveyn karyotip analizi için yeterli gösterge olabilir (112).

Abortus örneği kültürde büyürse, geleneksel bir karyotip saptanamaz. Kromozom anomalili abortuslardan, özellikle trizomi 7 ve triploidlerden gelen hücrelerin kültürde büyümesi daha az muhtemeldir. Bu nedenle anöploidinin spontan durdurulmuş gebeliklerde, anöploidinin sıklığına ilişkin kohort çalışmalarının sonuçları önemlidir (113). Dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, bölünen hücreler gerektirmez ve bu nedenle kültür yetmezliği ile fetal ölüm konusunda yararlı olabilmektedir (10, 27).

2.5.4. Diğer Testler

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

Over rezervi, antral folikül sayısı (AFC), bazal serum folikül uyarıcı hormon (FSH), anti-Müllerian hormon (AMH) veya inhibin B ölçümü ile değerlendirilmektedir. Menstrüel siklus 3. gün FSH konsantrasyonu ile over rezervi değerlendirmesi, herhangi bir yaştaki kadınlarda TGK'nin değerlendirilmesinde dikkate alınabilir. FSH düzeylerinin ölçümü 34 yaşın üzerindeki kadınlarla sınırlanırsa, yüksek değerleri olanların olguların dörtte biri saptanamaz (116). Yeterli over rezervi, 15 mIU / mL'den az 3 FSH konsantrasyonu veya bir klomifen sitrat challenge testi kullanılarak belirlenebilir. Serum östrodiol düzeyinin siklusun 3.gününde 80 pg / mL'nin üzerinde olması da azalmış oosit sayıları ile ilişkilendirilmektedir (116).

Maternal kalıtsal trombofili ile ilk trimesterde TGK arasındaki ilişki hakkında geniş ve çelişkili bir literatür mevcuttur. Kalıtsal bir trombofili için yapılacak değerlendirmede; plasental iskemi, enfarktüs ve maternal damar trombozu bulguları ile ilişkili tekrarlayan ve açıklanamayan geç fetal kayıp (dokuz haftalık gebeliğin ardından) göz önünde bulundurulmalıdır. Doğrulanmış trombofili olan kadınlarda, tedaviden hemen sonra bir antikoagülan kullanımına başlanmalıdır.

TGK'li kadınlar için minimum immünoloji çalışması, antikardiyolipin antikorunun (IgG ve IgM) ve lupus antikoagülanının ölçülmesidir. Her iki test de 6-8 hafta arayla iki kez yapılmalıdır. Çünkü TGK düşük ile orta dereceli bir seviye viral hastalığa bağlı olabilir ve normale dönebilir(117). Kanda hem IgG hem de IgM izotiplerinin orta veya yüksek titreleri varsa, antikardiyolipin antikor titresi yükselmiş olarak kabul edilir. Lupus antikoagülanın saptanması genellikle aktive parsiyel tromboplastin süresine, kaolin plazma pıhtılaşma süresine veya seyreltik Russell viper venom test süresine dayanmaktadır (118, 119).

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

DM taraması, hastalığın klinik belirtileri olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır.

Tek veya çoklu serum progesteron seviyeleri, gelecekteki gebelik sonucunu öngörmemektedir (41).

Bir LFY'nin teşhisi, endometriyal biyopsi sonuçlarına dayanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek kaliteli veriler bu testin fertilite durumunu öngörmediğini de göstermektedir. Bundan kaynaklı bu uygulama artık önerilmemektedir(123).

Spermdeki yapısal anomaliler ve kromozom anomalilerinin TKG riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Bu spermelerde genetik materyal olmakla birlikte yanlış lokalizasyondadır. Sperm kalitesinin TKG riskini etkilediği düşünülse de, spermiogramda belirlenen bu kalite faktörlerinin neye bağlı TKG'yı artırdığı açıklanamamıştır (124).

2.6. Tedavi

TKG yönetiminde yüksek kaliteli veriler sınırlıdır. Bu nedenle, terapötik öneriler büyük ölçüde klinik deneyime ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bununla birlikte, gelecekteki başarılı bir hamileliğin prognozu genellikle iyidir(10).

Tedavi genellikle probleme yöneliktir. Bu durumda, endişeli çiftler için sık sık duygusal destek verilmelidir.

Partnerlerde mevcut olan kromozomal anomaliler için genetik danışmanlık verilmelidir. Gelecekte oluşabilecek abortuslar ve anomaliler için çiftlere bilgi verilmelidir. Bireyler kendilerinde bulunan kromozomal anomalilerin, fetusta da oluşabileceğini ya da abortusun gerçekleşebileceğini bilmelidirler(125). Karyotipik anormalliklere sahip çiftler, fetal karyotipi belirlemek için amniyosentez veya koryon villus örnekleme gibi prenatal genetik çalışmalardan geçmeyi seçebilirler(126). Fetüsün etkilenmesi durumunda, hamileliğin sonlandırılması bir seçenektir. Preimplantasyon genetik tanı (PGD) , IVF olan embriyonun transferini ve implantasyonunu önlemek için kullanılabilir. PGD, TKG öyküsü olan translokasyon taşıyıcılarının gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir (127). Öte yandan, IVF sonrası bu

prosedür sadece ileri anne yaşı nedeniyle preimplantasyon testi yapıldığında canlı doğum oranını azaltmaktadır(128-130).

Uterin septum, intrauterin adezyonlar veya submukozal myoma varsa cerrahi olarak düzeltilmelidir. İntrauterin patolojiler histeroskopik olarak tedavi edilebilmektedir(131).

Aspirin ve heparin gibi ilaçlar TGK'sı olan antifosfolipid sendromlu kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmekte iken, antifosfolipid antikor sendromu olmayan kadınlardaki kullanılmasının gebelik açısından olumlu bir etkisi yoktur. Kalıtsal trombofili olan kadınlarda antikoagülasyon tedavisi ile maternal sonuçlar iyileşebilmektedir. Ancak tedavi TGK'yi önleyememektedir.

Her ne kadar alloimmün mekanizmanın TGK'ye neden olduğu kanıtlanmamış olsa da, daha önce açıklanamayan TGK'si olan kadınlarda canlı doğum oranını artırmak için birçok immünolojik tedavi savunulmuştur. Hiçbiri etkili değildir ve bazıları zararlı görünmektedir (14, 132-134).

Tiroid hastalığı veya DM olan kadınlar, tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. Çünkü bu bozukluklar ciddi sekillere yol açabilmektedir(135).

PCOS olan kadınlarda TGK riski yüksektir (136). Bu riski azaltmak için PCOS' lu kadınlarda Metformin kullanılmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliği tam olarak bilinmemektedir(52).

PRL'nin normal dolaşımdaki seviyeleri, erken gebeliğin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. TGK, randomize olarak bromokriptin tedavisine atanmış ya da hiç bromokriptin uygulanmayan 64 hiperprolaktinematik kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, başarılı gebelik oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır(137).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda çiftlerin yaklaşık olarak %50'sinde açıklanamayan TGK olduğu tespit edilmiştir. Açıklanamayan TGK için yapılabilecek tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir (138-140).

- Sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması
- Progesteron desteği
- Menopozal gonadotropin tedavisi

- IVF ve PGD tedavisi
- Oosit desteği
- Antikoagölan tedavisi
- Klomifen sitrat desteği
- İmmünoterapi

2.7. Prognoz

TGK'nin prognozu ele alındığında ilk trimesterde soruna yönelik yapılan müdahaleler sonucunda prognoz iyidir. İkinci trimesterde uygulanan tedavi yöntemlerinin prognozu iyi ya da kötü yönde etkilemesi konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak konjenital anomaliler dışında karşılaşılan problemlere uygulanan semptomatik tedaviler sonucunda prognozun iyi yönde etkilendiği yapılan çalışmalarda dikkat çekmiştir (141).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden yerel etik kurul onayı alındıktan sonra 302 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Hastanemiz Genetik polikliniğine 02.01.2015-01.05.2018 tarihleri arasında başvuran ve erken gebelik kaybı tanısı ile izlenen hastalar değerlendirmeye alındı. Bu hasta grubundan ESHRE/ASRM kriterlerine göre TGK tanısı alan 18-45 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından erişildi.

Herhangi bir sebep ile kayıtlarına ulaşılamayan ve belirlenen tarih aralığı dışında başvurusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar üç grupta sınıflandırıldı. En az 2 tane gebelik kaybı olan ve 20 hafta üzerinde gebeliği olmayanlar Grup 1; en az 2 gebelik kaybı olan, 20 hafta üzerine ulaşan ve yaşayan çocuğu olmayanlar Grup 2; en az 2 gebelik kaybı olan ve en az bir canlı doğumu olanlar Grup 3 olarak kategorize edildi.

Hastaların yaş, eğitim durumu, meslek, kan grubu (kendisi ve eşi), gravida, parite, abort sıklığı, boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI), TGK alt tipi, akrabalık, sigara ve alkol alışkanlığı, geçmiş hastalıkları, FSH, LH, estradiol (E2), AMH, TSH, serbest triiodotironin (T3), serbest tiroksin (T4), progesteron (21.gün), karyotip analizleri (kendisi ve eşi), lupus antijeni, protein C, protein S, $\beta 2$ mikroglobulin (IgG ve IgM), antifosfolipid antikor (IgG ve IgM), antikardiyolipin (IgG ve IgM), Anti-TPO, anti-tiroglobulin, MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL, faktör 2 ve 13, tubal ve uterus yapısı, batına dağılım, kayıp çocuk sayısı, çocuğun kaybedildiği hafta incelendi.

Çalışmamızda FSH, LH, E2, AMH, TSH, serbest T3, T4, progesteron (21.gün), Anti-TPO ve anti-tiroglobulin düzeyleri için standart biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı. 4000 devirde 2 dk santifüj edilerek, süpernatant döküldü. Kalan pellet kemilüminesans immünassay yöntemi ile Beckman Coulter ACCESS2 otoanalizatörü ve kiti ile çalışıldı.

Lupus antijeni, protein C, protein S, $\beta 2$ mikroglobulin (IgG ve IgM), antifosfolipid antikor (IgG ve IgM) ve antikardiyolipin (IgG ve IgM) düzeyleri için standart biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı. 4000 devirde 2 dk santifüj edilerek, süpernatant döküldü. Kalan pellet immüne türbidimetrik yöntemi ile Beckman Coulter ACCESS2 otoanalizatörü ve kiti ile çalışıldı.

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikasil (EDTA) tüp içerisine 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneğinde eritrositler yok edilinceye kadar tekrarlayacak şekilde RBC lizis solüsyonu eklenerek 4000 devirde 20 dk süreyle santrifüj edildi ve süpernatant kısım döküldü. Kalan pellet üzerine sırasıyla RBC Lizis solüsyonu, Proteinaz K enzimi ve %10' luk Soydam Dodesil Sülfat, Sodyum Klorid, Fenol/Kloroform, Sodyum Asetat ve toplam hacmin 2 katı kadar %95' lik alkol eklenmiştir. DNA izole edildikten sonra TrisEDTA solüsyonu eklenip 37°C' de beklemeye alınarak DNA' nın çözülmesi sağlandı. Karyotip analizleri yapıldı. FVL Mutasyonu, Protrombin G20210A Mutasyonu, MTHFR Gen, PAI, FVL, faktör 2 ve 13 Mutasyonunun saptanması amacıyla PCR-RFLP yöntemi kullanıldı. Hewlett Packard marka HP6890 Plus model Realtime PCR cihazı ve kiti

kullanılmıştır Elde edilen ürünler Brom-fenol mavisi ile muamele edilerek jele yüklendi. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütülerek, ultraviyole ışıktaki incelendi.

Hastaların 220'sinin FSH, LH, E2, PRL, TSH ve serbest T3 sonucuna; 218'inin serbest T4 düzeyine; 104'ünün AMH sonucuna; 210'nun lupus antikor sonucuna; 209'unun protein C sonucuna; 210'nun Protein S ve aktive protein C rezitansı sonucuna; 42'sinin $\beta 2$ mikroglobulin, antifosfolipid antikor, antikardiyolipin sonucuna; 26'sinin Anti-TPO sonucuna; 32'sinin anti-tiroglobulin sonucuna; 302'sinin MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL, faktör 2 ve 13 sonucuna; ultrasonografide veya öyküsünde uterin anomali veya tubal faktörden şüphelenilen hastaların histerosalpingografi sonuçlarına ulaşıldı.

Çalışma verileri bilgisayara kaydedilerek, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin analizi Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Niceliksel verilerin gösterilmesinde ortanca, minimum ve maksimum; niteliksel verilerin gösterilmesinde olgu sayısı ve yüzde ifadeleri kullanıldı. Gruplar arasında non-parametrik verilerin analizi Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney-U testiyle değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 302 olgu değerlendirilmeye alındı. Olguların 126'sında (%41.7) herediter trombofili, 46'sında (%15.2) endokrin anormallik, 24'ünde (%7.9) immünolojik anormallik, 18'inde (%6) ebeveynlerde karyotip anormalisi, 15'inde (%5) anatomik bozukluk ve 103 (%34.1) birden fazla bozukluğun birlikte olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. TGK nedenleri

	n	%
Hormon	46	15.2
Karyotip	18	6.0
Kalıtsal herediter	126	41.7
Anatomik	15	5.0

İmmunolojik	24	7.9
Multipl	103	34.1

Hastaların 192'si (%65.9) grup1, 12'si (%4) grup 2 ve 91'i (%30.1) grup 3'teydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 28 yıl, boy ortancası 165 cm, ağırlık ortancası 68 kg, BMI ortancası 24,6 kg/m² saptandı. Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık ve BMI açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların gravida ortancası 3, parite ortancası 0 ve abort ortancası 2 olarak saptandı. Gravida, parite ve abort grup 1'de anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde; 1' (%0.3) okuryazar, 85'i (%28.1) ilkokul mezunu, 43'ü (%14.2) ortaokul mezunu, 88'i (%29.1) lise mezunu ve 85'i (%28.1) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında annenin eğitim düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen annelerin 193'ü (%63.9) ev hanımı, 17'si (%5.6) serbest meslek mensubu, 5'i (%1.7) hemşire, 28'i (%9.3) öğretmen, 21'i (%7) memur, 13'ü (%4,3) işçi, 9'u (%3) sekreter ve 16'sı (%5.3) diğer mesleklere mensup idi. Gruplardaki, annenin mesleki durumları arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Annelerin 212'sinin (%70.2) yaşayan çocuğu yoktu, 78'inin (%25) yaşayan çocuk sayısı 1, 12'sinin (%3.8) yaşayan çocuk sayısı 2 idi. Grup 3'te yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Annelerin 232'sinde (%76.8) akraba evliliği saptanmazken, 70'inde (%23.2) akraba evliliği olduğu saptandı. Gruplar arasında akraba evliliği açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen annelerin 232'si (%76.8) sigara kullanmıyorken, 70'i (%23.2) sigara kullanıyordu. Grup 3'te sigara kullanan gebelerin sigara kullanma sıklığı anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Çalışmaya dahil edilen annelerin 291'i (%96.4) alkol kullanmazken, 11'i (%3.6) alkol kullanıyordu. Gruplar arasında alkol kullanma sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. TKG gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Toplam n(%)/ Median (Min-max)	Grup 1 (n:199) n(%) / Median (Min-max)	Grup 2 (n:12) n(%) / Median (Min-max)	Grup 3 (n:91) n(%) / Median (Min- max)	p
Yaş	28 (18-43)	27 (18-43)	30.5 (23-39)	29 (18-43)	0.159*
Boy (cm)	165 (150-187)	165 (152-187)	162 (157-182)	165 (150-187)	0.549*
Ağırlık (kg)	68 (47-98)	68 (48-97)	66 (54-98)	68 (47-98)	0.803*
BMI (kg/m ²)	24.6 (17.8-37.3)	24.6 (18.4-35.6)	23.5 (21.3-37.3)	24.6 (17.8-37.3)	0.944*
Gravida	3 (2-6)	2 (2-6)	4 (3-5)	4 (3-6)	<0.001*
Parite	0 (0-3)	0 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-3)	<0.001*
Abort	2 (0-6)	2 (0-6)	2.5 (2-4)	3 (2-5)	0.035*

Eğitim	Okur-Yazar	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	0.097**
	İlkokul	85 (%28.1)	48 (%24.1)	4 (%33.3)	33 (%36.3)	
	Ortaokul	43 (%14.2)	26 (%13.1)	0	17 (%18.7)	
	Lise	88 (%29.1)	58 (%29.1)	4 (%33.3)	26 (%28.6)	
	Üniversite	85 (%28.1)	66 (%33.1)	4 (%33.3)	15 (%16.4)	
Meslek	Evhanımı	193 (%63.9)	115 (%57.8)	7 (%58.3)	71 (%78)	0.082**
	Serbest	17 (%5.6)	14 (%7)	1 (%8.3)	2 (%2.2)	
	Hemşire	5 (%1.7)	4 (%2)	1 (%8.3)	0	
	Öğretmen	28 (%9.3)	24 (%12.1)	1 (%8.3)	3 (%3.3)	
	Memur	21 (%7)	17 (%8.5)	1 (%8.3)	3 (%3.3)	
	İşçi	13 (%4.3)	7 (%3.5)	1 (%8.3)	5 (%5.5)	
	Sekreter	9 (%3)	7 (%3.5)	0	2 (%2.2)	
	Diğer	16 (%5.3)	11 (%5.5)	0	5 (%5.5)	
Çocuk sayısı	Yok	212 (%70.2)	199 (%100)	12 (%100)	1 (%1.1)	<0.001**
	1	78 (%25)	0	0	78 (%85.7)	
	2	12 (%3.8)	0	0	12 (%13.2)	
Akraaba	Yok	232 (%76.8)	152 (%76.4)	11 (%91.7)	69 (%75.8)	0.457**
	Var	70 (%23.2)	47 (%23.6)	1 (%8.3)	22 (%24.2)	
Sigara	Yok	232 (%76.8)	144 (%72.4)	9 (%75)	79 (%86.8)	0.025**
	Var	70 (%23.2)	55 (%27.6)	3 (%25)	12 (%13.2)	
Alkol	Yok	291 (%96.4)	190 (%95.5)	12 (%100)	89 (%97.8)	0.488**
	Var	11 (%3.6)	9 (%4.5)	0	2 (%2.2)	

*Kruskal Wallis testi,**Kikare testi

Çalışmamızda hastaların FSH düzeyi ortancası 6,46 mIU/ml (Min:1,77- Maks:12,53), LH düzeyi ortancası 4,56 mIU/ml (Min:1,05- Maks:28,7), E2 düzeyi ortancası 37.48 pg/ml (Min:12,31- Maks:286.08), PRL düzeyi ortancası 12.18 ng/ml (Min:2,89- Maks:963), AMH düzeyi ortancası 2.24 ng/ml (Min:0,12- Maks:23.49), TSH düzeyi ortancası 1.99 mIU/ml (Min:0.26- Maks:5.52), T3 düzeyi ortancası 4.96 pmol/ml (Min:3.32- Maks:14.22), T4 düzeyi ortancası 13.27 pmol/ml (Min:1.88- Maks:25.2) ve 21. Progesteron düzeyi ortancası 6.3 ng/ml (Min:0.10- Maks:22.36) olarak saptandı. Hastaların 3. gününde bakılan hormon profilinde; grupların FSH, LH, E2, PRL, TSH, serbest T3, serbest T4 AMH ve 21. gün progesteron, düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. TKG gruplarının hormon analizlerinin karşılaştırılması

	Tetkik sayısı	Grup 1 Median (Min-max)	Grup 2 Median (Min-max)	Grup 3 Median (Min-max)	p*
FSH	148/9/63	6.675 (2.16-12.53)	6.47 (3.65-8.72)	6.46 (1.77-12.53)	0.757
LH	148/9/63	4.77 (1.24-24.14)	4.55 (2.32-28.7)	4.56 (1.05-28.7)	0.374
E2	148/9/63	37 (15.56-286.08)	46.5 (18-92.9)	37.48 (12.31-286.08)	0.736
PRL	148/9/63	12.36(4.17-963)	10.78(6.4-49.4)	12.175(2.89-963)	0.227
TSH	142/8/70	2.06 (0.38-5.46)	1.7 (0.7-3.55)	1.99 (0.26-5.52)	0.586
T3	142/8/70	5.005 (3.32-14.22)	4.95 (4.12-5.72)	4.96 (3.32-14.22)	0.119
T4	141/7/70	13.26 (1.88-25.2)	13.31 (11.67-15.32)	13.275 (1.88-25.2)	0.962
AMH	73/2/29	2.27 (0.23-23.49)	4.56 (2.36-6.76)	2.235 (0.12-23.49)	0.126

Progesteron (21. gün)	48/4/11	6.46 (0.18-22.36)	1.98 (0.56-6.03)	6.03 (0.1-22.36)	0.246
-----------------------	---------	-------------------	------------------	------------------	-------

*Kruskal Wallis testi

Hastaların lupus antikor ortanca değeri 34.67 sn (Min:22.36-Maks:50.60) protein C ortanca değeri %108.96 (Min:10,75-Maks:150), protein S ortanca değeri %75.56 (Min:7.34-Maks:250), aktive protein C rezitansı oranı ortanca değeri 0,91 (Min:0.48-Maks:6.94), anti-TPO ortanca değeri 0.23 IU/ml (Min:0.10-Maks:179) ve anti-tiroglobulin ortanca değeri 1.9 mIU/ml (Min:0.56-Maks:322.29) olarak saptandı. Grupların lupus antikorlar, protein C, protein S, aktive protein C oranı, anti TPO ve anti Tiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. TKG gruplarının serolojik analizlerinin karşılaştırılması

	Tetkik sayısı	Grup 1 Median (Min-max)	Grup 2 Median (Min-max)	Grup 3 Median (Min-max)	p*
Lupus Antikorları (sn)	132/10/68	34.76 (25.02-50.6)	32.84 (25.65-40.2)	34.67 (22.36-50.6)	0.452
Protein C (%)	132/10/68	110.32 (45.11-150)	109.1 (86.6-128.91)	108.96 (10.745-150)	0.394
Protein S (%)	129/10/70	75.56 (7.34-195)	71.32 (10.7-105.7)	75.56 (7.34-250)	0.863
Akt. Protein C Rezistansı	130/10/70	0.89 (0.51-4.09)	0.9 (0.68-1.67)	0.91 (0.48-6.94)	0.114
Anti-TPO	22/0/4	0.225 (0.1-14.95)	(-)	0.23 (0.1-179)	0.165
Anti-Tiroglobulin	22/0/10	2,325 (0,56-322,29)	(-)	1,9 (0,56-322,29)	0,132

*Kruskal Wallis testi

Tüm olgularda en az bir erken fetal kayıp yaşanmıştı. Olguların %15,9'unda geç kayıp (10-20 hafta) ve 13'ünde kimyasal gebelik mevcuttu. Erken gebelik kayıpları ve gruplar arasında ilişki değerlendirilmedi. Geç kayıp ve kimyasal gebeliğin gruplar ile ilişkisine rastlanmadı ($p>0.05$). Grup 2'nin 20 haftadan sonraki kayıp sıklığının arttığı saptandı ($p<0.05$). Grup 1'deki erken kayıp, grup 2'de 20 haftadan sonraki kayıp sıklıkları yüksek saptandı ($p<0.05$). Toplam gebelik kaybı ve 10-20 haftadaki fetal kayıp oranları benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. TKG gruplarının gebelik sonlanma dönemi ile ilişkisi

		Grup 1 n (%) / Median (Min-max)	Grup 2 n (%) / Median (Min-max)	Grup 3 n (%) / Median (Min-max)	p*
Erken kayıp	Var	199 (%100)	12 (%100)	99 (%100)	N/a
10-20 hafta	Yok	172 (%86.4)	10 (%83.3)	72 (%79.1)	0,286
	Var	27 (%13.6)	2 (%16.7)	19 (%20.9)	
20+ hafta	Yok	199 (%100)	0	88 (%96.7)	<0,001
	Var	0	12 (%100)	3 (%3.3)	
Kimyasal Gebelik	Yok	187 (%94)	11 (%91.7)	91 (%100)	0,050
	Var	12 (%6)	1 (%8.3)	0	
0-10 hafta		2 (1-6)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,009
10-20 hafta		0 (0-2)	1 (1-2)	0 (0-2)	0,294

20+	0	1 (1-2)	0 (0-2)	<0,001
Toplam kayıp	2 (2-6)	4 (3-5)	3 (2-5)	0.287

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen olgularda anne ve baba kan grupları incelendiğinde annelerin 59'unun (%19.5) 0, 159'unun (%52.6) A, 43'ünün (%14.2) AB, 41'inin (%13.6) B kan grubunda olduğu, 31'inde (%10.3) Rh (-), 271'inde (%89.7) Rh (+) saptandı. Babalarda ise 56 (%18.5) kişinin 0, 107 (%35.4) kişinin A, 45 (%14.49) kişinin AB ve 94 (%31.1) kişinin B kan grubunda olduğu ve bunların 47'sinin (%15.6) Rh (-), 255'inin (%84.4) ise Rh (+) olduğu saptandı. Gruplar arasında anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. TKG'ların kan gruplarının karşılaştırması

		Toplam n (%)	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p*
Anne	ABO	0	59 (%19.5)	42 (%21.1)	2 (%16.7)	0.0811
		A	159 (%52.6)	102 (%51.3)	3 (%25)	
		AB	43 (%14.2)	24 (%12.1)	6 (%50)	
		B	41 (%13.6)	31 (%15.6)	1 (%8.3)	
	Rh	(-)	31 (%10.3)	19 (%9.5)	0	0.312
		(+)	271 (%89.7)	180 (%90.5)	12 (%100)	
Baba	ABO	0	56 (%18.5)	40 (%20.1)	3 (%25)	0.428
		A	107 (%35.4)	70 (%35.2)	2 (%16.7)	
		AB	45 (%14.9)	28 (%14.1)	4 (%33.3)	
		B	94 (%31.1)	61 (%30.7)	3 (%25)	
	Rh	(-)	47 (%15.6)	28 (%14.1)	3 (%25)	0.488
		(+)	255 (%84.4)	171 (%85.9)	9 (%75)	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen grupların toplamda 268'inde (%88.7) kan uyumsuzluğu saptanmazken, 34'ünde (%11.3) kan uyumsuzluğu saptandı. Hastaların 287'sinde (%95) Rh uyumsuzluğu saptanmazken, 15'inde (%5) Rh uyumsuzluğu saptandı. Anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından olası uyumsuzlukları açısından yapılan analizde gruplar açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. TKG gruplarının olası uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması

		Toplam	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p*
ABO uyumsuzluğu	(-)	268 (%88.7)	174 (%87.4)	11 (%91.7)	83 (%91.2)	0.608
	(+)	34 (%11.3)	25 (%12.6)	1 (%8.3)	8 (%8.8)	
Rh uyumsuzluğu	(-)	287 (%95)	188 (%94.5)	12 (%100)	87 (%95.6)	0.663
	(+)	15 (%5)	11 (%5.5)	0	4 (%4.4)	

*Ki-kare testi

Çalışmamızda olguların 20'sinde (%6.6) hipotroidi, 6'sında (% 2) DM, 1'inde (%0.3) hipertroidi, 1'inde (%0.3) myomektomi, 1'inde (%0.3) over kistektomi ve 1'inde (%0.3) sol ooforektomi yapıldığı saptandı. Gruplar arasında özgeçmişteki patoloji açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. TKG gruplarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

	Toplam	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p*
Özellik Yok	272 (%90.1)	179 (%89.9)	11 (%91.7)	82 (%90.1)	0.981
Hipotroidi	20 (%6.6)	13 (%6.5)	0	7 (%7.7)	
DM	6 (%2)	3 (%1.5)	1 (%8.3)	2 (%2.2)	
Hipertroidi	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	
Myomektomi	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	
Over kistektomi	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	
Sol ooforektomi	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	

*Ki-kare testi

Çalışmamızda maternal grupta 11 (%3.6) ve paternal grupta 9 (%3) hastada karyotip bozukluğu saptandı. Gruplar arasında maternal ve paternal konjenital anomali açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. TKG gruplarının ebeveyn karyotip bozukluk sıklığının karşılaştırılması

		Toplam	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p*
Maternal anomali	Yok	291 (%96.4)	190 (%95.5)	12 (%100)	89 (%97.8)	0.488
	Var	11 (%3.6)	9 (%4.5)	0	2 (%2.2)	
Paternal anoali	Yok	293 (%97)	192 (%96.5)	12 (%100)	89 (%97.8)	0.684
	Var	9 (%3)	7 (%3.5)	0	2 (%2.2)	

*Ki-kare testi

Grupların karyotip analizleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Ebeveynlerin karyotip analizleri

		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)
Maternal anomali	45 X (2).47XXX (1)	1 (%0.5)	0	0
	45X (1) MONOZOMİ	0	0	1 (%1.1)
	46XX .t (x:3) (q26;q12)	1 (%0.5)	0	0
	46XX 4ps (+)	0	0	1 (%1.1)
	46XX inv (9) (p11.q13)	1 (%0.5)	0	0
	46XX t (13:20) (p14;q13)	1 (%0.5)	0	0
	46XX t (3.17) (q23.p13)	1 (%0.5)	0	0
	46XX t (4:9) (q23;q32)	1 (%0.5)	0	0
	46xx t (5:6) (q35;q23)	1 (%0.5)	0	0
	46XX t (9:15) (p24.q24)	1 (%0.5)	0	0
	47XXX	1 (%0.5)	0	0
Paternal anoali	46XY t (9:15.p24q24)	1 (%0.5)	0	0
	46XY 16qh+	1 (%0.5)	0	0
	46XY 1qh (+)	0	0	2 (%2.2)
	46XY inv (9) (p11.q13)	1 (%0.5)	0	0

46XY inv (9) (p11.q13)	1 (%0.5)	0	0
46XY. inv (9) (p11.q13)	1 (%0.5)	0	0
47XY	1 (%0.5)	0	0
KLEINFELTER 46XXY	1 (%0.5)	0	0

β 2 Mikroglobulin Ig M, β 2 Mikroglobulin Ig G, Antifosfolipid Antikoru - IGM, Antifosfolipid Antikoru Ig G, Antikardiyolipin Ig M, Antikardiyolipin IgG, tüm olgularda (-) geldiğinden veri analizi yapılamamıştır.

Hastaların mutasyonları incelendiğinde; 36 (%11.9) hastada homozigot MTHFR-1298 mutasyonu, 126 (%41.7) hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu saptandı. 140 (%46.4) hasta MTHFR-1298 mutasyonuna rastlanmadı. 37 (%12.3) hastada homozigot MTHFR-677 mutasyonu, 130 (%43) hastada heterozigot MTHFR-677 mutasyonuna saptandı. 135 (%44.7) hastada MTHFR-677 mutasyonuna rastlanmadı. 54 (%17.9) hastada 4G/4G PAI mutasyonu, 238 (%78.8) hastada 4G/5G PAI mutasyonu, 10 (%3.3) hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptandı. 1 (%0.3) hastada homozigot Faktör-V Leiden mutasyonu, 36 (%11.9) heterozigot Faktör-V Leiden mutasyonu saptanırken 265 (%87.7) hastada Faktör-V Leiden mutasyonuna rastlanmadı. 3 (%1) hastada homozigot Faktör-13 mutasyonu, 57 (%18.9) hastada heterozigot Faktör-13 mutasyonu saptandı, 242 (%80.1) hastada Faktör-13 mutasyonu saptanmadı. 3 (%1) hastada homozigot Faktör-2 mutasyonu, 12 (%4) hastada heterozigot Faktör-2 mutasyonu saptanırken, 287 (%95) hastada Faktör-2 mutasyonuna rastlanmadı. Grupların MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutasyon ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2'deki faktör 13 mutasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların gen defektlerinin karşılaştırması

		Toplam n (%)	Grup 1 (n:199) n (%)	Grup 2 (n:12) n (%)	Grup 3 (n:91) n (%)	p*
MTHFR-1298	Homozigot	36 (%11.9)	24 (%12.1)	3 (%25)	9 (%9.9)	0.267
	Heterozigot	126 (%41.7)	81 (%40.7)	2 (%16.7)	43 (%47.3)	
	Mutasyon yok	140 (%46.4)	94 (%47.2)	7 (%58.3)	39 (%42.9)	
MTHFR-677	Homozigot	37 (%12.3)	24 (%12.1)	2 (%16.7)	11 (%12.1)	0.727
	Heterozigot	130 (%43)	91 (%45.7)	4 (%33.3)	35 (%38.5)	
	Mutasyon yok	135 (%44.7)	84 (%42.2)	6 (%50)	45 (%49.5)	
PAI	4G/4G	54 (%17.9)	39 (%19.6)	1 (%8.3)	14 (%15.4)	0.207
	4G/5G	238 (%78.8)	156 (%78.4)	11 (%91.7)	71 (%78)	
	5G/5G	10 (%3.3)	4 (%2)	0	6 (%6.6)	
Faktör-V Leiden	Homozigot	1 (%0.3)	1 (%0.5)	0	0	0.278
	Heterozigot	36 (%11.9)	29 (%14.6)	0	7 (%7.7)	
	Mutasyon yok	265 (%87.7)	169 (%84.9)	12 (%100)	84 (%92.3)	
Faktör-13	Homozigot	3 (%1)	3 (%1.5)	0	0	0.045 α

	Heterozigot	57 (%18.9)	33 (%16.6)	6 (%50)	18 (%19.8)	
	Mutasyon yok	242 (%80.1)	163 (%81.9)	6 (%50)	73 (%80.2)	
Faktör-2	Homozigot	3 (%1)	3 (%1.5)	0	0	
	Heterozigot	12 (%4)	8 (%4)	1 (%8.3)	3 (%3.3)	0.684
	Mutasyon yok	287 (%95)	188 (%94.5)	11 (%91.7)	88 (%96.7)	

*Ki-kare testi, "grup 2 için mutasyon sıklığı anlamlı olarak yüksekti

Çalışmaya dahil edilen hastaların anomali varlığı ve anomali subgrubu incelendiğinde; hastaların 1'inde (%1.4) sağ açık/sol kapalı, 5'inde (%7) sağ kapalı/sol açık ve 65'inde (%91.5) bilateral açık saptandı. Grupların tubal açıklıkları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Batında dağılım olguların tamamında olduğu için istatistik yapılamadı. Uterin anomali 68 hastada değerlendirildi. 10 (%14,7) hastada anomali saptandı. Hastaların uterus anomalisi incelendiğinde 3 (%30) hastada bikornu uteri, 1 (%10) hastada didelfis uteri, 4 (%40) hastada septum uteri ve 2(%20) hastada subseptum uteri saptandı. Gruplar arasında anomali varlığı ve anomali subgrubu açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların tubal yapılar ve kavite değerlendirmesinin karşılaştırması

		Toplam	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p*
Tubal Açıklık	Sağ açık / Sol Kapalı	1 (%1.4)	0	0	1 (%5.6)	0.361
	Sağ kapalı / Sol açık	5 (%7)	3 (%6.3)	1 (%20)	1 (%5.6)	
	Bilateral açık	65 (%91.5)	45 (%93.8)	4 (%80)	16 (%88.9)	
Uterin anomali	Yok	61 (%85.3)	38 (%82.6)	4 (%80)	16 (%94.1)	0.489
	Var	10 (%14.7)	8 (%17.4)	1 (%20)	1 (%5.9)	
Uterin anomali sub grubu	Bikornu	3 (%30)	2 (%1)	1 (%8.3)	0	0.332
	Didelfis	1 (%10)	1 (%0.5)	0	0	
	Septum	4 (%40)	3 (%1.5)	0	1 (%1.1)	
	Subseptum	2 (%20)	2 (%1)	0	0	

*Ki-kare testi

Çalışmamızda 48 (%15.9) hastada 10-20 hafta arasında kayıp olduğu saptandı. 10-20 hafta gebelik kaybı olan hastaların yaş ortancası 30, boy ortancası 165 cm, ağırlık ortancası 69 kg, BMI ortancası 25 kg/m², gravida ortancası 4, parite ortancası 0, ve abort ortancası 3 olarak saptandı. 10-20 hafta arasındaki gebelik kaybı olan ve olmayan hastalarda yaş, boy, ağırlık, BMI ve parite açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 10-20 hafta arasındaki gebelik kaybı olanlarda gravida ve abort sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Geç kaybı ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	10-20 hafta		p*
	Yok Median (Min-max)	Var Median (Min-max)	
Yaş	29 (18 - 43)	30 (20 - 42)	0.190
Boy (cm)	165 (150 - 187)	165 (152 - 185)	0.714

Ağırlık (kg)	68 (47 - 98)	69 (48 - 95)	0.845
BMI (kg/m2)	24.435 (17.84 - 37.34)	25 (18.25 - 31.25)	0.467
Gravida	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	<0.001
Parite	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0.101
Abort	2 (0 - 6)	3 (2 - 6)	<0.001

*Kruskal Wallis Testi

Hastaların 15'inde (%4.9) en az bir 20 hafta sonrası gebelik kaybı olduğu saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan hastaların yaş ortancası 31, boy ortancası 162 cm, ağırlık ortancası 67 kg, BMI ortancası 24.6 kg/m2, gravida ortancası 4, parite ortancası 1 ve abort ortancası 3 olarak saptandı. 20 hafta sonrası kaybı olan ve olmayan hastalarda yaş, boy, ağırlık, BMI ve parite açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 20 hafta sonrası kaybı olanlarda gravida ve parite sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. 20 hafta sonrası kayıplar ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	20+ hafta			p*
	Yok	Median (Min-max)	Var Median (Min-max)	
Yaş	287/15	29 (18 - 43)	31 (23 - 40)	0,079
Boy (cm)	287/15	165 (150 - 187)	162 (157 - 182)	0,240
Ağırlık (kg)	287/15	68 (47 - 97)	67 (54 - 98)	0,921
BMI (kg/m2)	287/15	24.55 (17.84 - 35.62)	24.6 (21.33 - 37.34)	0,769
Gravida	287/15	3 (2 - 6)	4 (3 - 5)	<0,001
Parite	287/15	0 (0 - 2)	1 (1 - 3)	<0,001
Abort	287/15	2 (0 - 6)	3 (2 - 4)	0,575

*Kruskal Wallis Testi

10-20 hafta arasında kaybı olan hastalarda FSH ortancası 6.305, LSH ortancası 4.69, E2 ortancası 37.21, PRL ortancası 10.075, AMH ortancası 2.27, TSH ortancası 1.99, T3 ortancası 5.065, T4 ortancası 13.09, Progesteron (21. Gün) ortancası 6.33, Lupus antikorları ortancası 35.56 sn, Protein C ortancası 109,86, Protein S ortancası 76.105, Aktive Protein C Rezistansı ortancası 0.935, Anti TPO ortancası 0.25 ve Anti-Tiroglobulin ortancası 2.2 olarak saptandı. 10-20 hafta arasındaki kaybı olan ve olmayan hastalarda; FSH, LH, E2, AMH, TSH, serbest T3, serbest T4, 21. gün progesteron, lupus antikorlar, protein C, protein S, aktive protein c oranı, anti TPO ve anti tiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Geç gebelik kayıplarının , hormon ve serolojik gruplar ile ilişkisi

	10-20 hafta		p*
	Yok	Var	

	Median (Min-max)	Median (Min-max)	
FSH	6.48 (2.16 - 12.53)	6.305 (1.77 - 8.74)	0.154
LH	4.56 (1.1 - 28.7)	4.69 (1.05 - 12.03)	0.790
E2	37.86 (12.31 - 286.08)	37.21 (20.25 - 224.81)	0.711
PRL	12.35 (2.89 - 963)	10.075 (3.26 - 40.24)	0.024
AMH	2.27 (0.12 - 23.49)	2.03 (0.37 - 12.1)	0.738
TSH	1.99 (0.26 - 5.52)	1.99 (0.54 - 5.46)	0.642
T3	4.96 (3.32 - 14.22)	5.065 (3.85 - 13.07)	0.492
T4	13.31 (1.88 - 24.45)	13.09 (7.56 - 25.2)	0.239
Progesteron (21. gün)	5.86 (0.18 - 22.36)	6.33 (0.1 - 13.6)	0.667
Lupus Antikorları (sn)	34.095 (22.36 - 50.6)	35.56 (29.92 - 45.85)	0.058
Protein C (%)	108.8 (10.745 - 150)	109.86 (67 - 145.6)	0.827
Protein S (%)	75.56 (7.34 - 195)	76.105 (49.93 - 250)	0.434
Aktive Protein C Rezistansı	0.905 (0.48 - 1.79)	0.935 (0.57 - 6.94)	0.246
Anti-TPO	0.22 (0.1 - 78.23)	0.25 (0.23 - 179)	0.275
Anti-Tiroglobulin	1.36 (0.56 - 322.29)	2.2 (0.89 - 22.14)	0.370

*Kruskal Wallis Testi

20 hafta sonrası kaybı olan hastalarda FSH ortancası 6.63, LSH ortancası 4.82, E2 ortancası 41.96, PRL ortancası 10.87, AMH ortancası 4.56, TSH ortancası 1.76, T3 ortancası 5.04, T4 ortancası 13.375, Progesteron (21. Gün) ortancası 3.17, Lupus antikorları ortancası 34.775 sn, Protein C ortancası 109.1, Protein S ortancası 73.29, Aktive Protein C Rezistansı ortancası 0.935, ve Anti-Tiroglobulin ortancası 0.725 olarak saptandı. 20 hafta sonrası kaybı olan ve olmayan hastalarda; FSH, LH, E2, AMH, TSH, serbest T3, serbest T4, 21. gün progesteron, lupus antikorları, protein C, protein S, aktive protein C oranı ve anti Tiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. 20 hafta sonrası kayıpların , hormon ve serolojik gruplar ile ilişkisi

	20+ hafta		p*
	Yok Median (Min-max)	Var Median (Min-max)	
FSH	6.44 (1.77 - 12.53)	6.63 (3.65 - 8.72)	0.776
LH	4.56 (1.05 - 24.14)	4.82 (2.32 - 28.7)	0.926
E2	37.27 (12.31 - 286.08)	41.96 (18 - 92.9)	0.323
PRL	12.325 (2.89 - 963)	10.87 (5.63 - 49.4)	0.457
AMH	2.215 (0.12 - 23.49)	4.56 (2.36 - 6.76)	0.215
TSH	2.01 (0.26 - 5.52)	1.76 (0.7 - 4.15)	0.934
T3	4.96 (3.32 - 14.22)	5.04 (4.12 - 5.72)	0.944
T4	13.265 (1.88 - 25.2)	13.375 (11.67 - 16.29)	0.628
Progesteron (21. gün)	6.33 (0.1 - 22.36)	3.17 (0.56 - 10.28)	0.420
Lupus Antikorları (sn)	34.67 (22.36 - 50.6)	34.775 (25.65 - 40.2)	0.551
Protein C (%)	108.96 (10.745 - 150)	109.1 (82.2 - 128.91)	0.969
Protein S (%)	75.56 (7.34 - 195)	73.29 (10.7 - 250)	0.975
Aktive Protein C Rezistansı	0.91 (0.48 - 4.09)	0.935 (0.68 - 6.94)	0.495
Anti-Tiroglobulin	2.25 (0.56 - 322.29)	0.725 (0.56 - 0.89)	0.101

*Kruskal Wallis Testi

10-20 hafta arasında gebelik kayıplarının 42'sinde (%87.5) ABO uyumsuzluğu yokken, 6'sında (%12.5) ABO uyumsuzluğu saptandı. 10-20 hafta arasındaki gebelik kaybı ve annenin ABO kan grupları arasında ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$). 10-20 haftalık gebelik kayıplarında Rh uyumsuzluğu saptanmadı. 10-20 hafta arasındaki gebelik kaybı olan annelerin Rh (+) olma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının 14'ünde (%93.3) ABO uyumsuzluğu yokken; 1'inde (%6.7) ABO uyumsuzluğu saptandı. 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarında annenin AB kan grubu sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). 20 hafta sonrası gebelik kayıplarında Rh uyumsuzluğu saptanmadı. Annenin Rh grubu ile 20 hafta sonrası kayıplar arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının babanın kan grubu ile arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının; anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından olası uyumsuzlukları açısından anlamlılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının olası kan grubu ve Rh uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması

		10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
		Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
ABO uyumsuzluğu	(-)	226 (%89)	42 (%87.5)	0.767		254 (%88.5)	14 (%93.3)	0.564
	(+)	28 (%11)	6 (%12.5)			33 (%11.5)	1 (%6.7)	
Rh uyumsuzluğu	(-)	239 (%94.1)	48 (%100)	0.084		273 (%95.1)	14 (%93.3)	0.756
	(+)	15 (%5.9)	0			14 (%4.9)	1 (%6.7)	

*Ki-kare testi

10-20 hafta arası gebelik kaybı sonrası hastaların 29'unun (%60.4) yaşayan çocuğu yokken, 16'sının (%33.3) yaşayan çocuk sayısı 1 ve 3'ünün (%6.3) yaşayan çocuk sayısı 2 idi. 20 hafta sonrası gebelik kaybından sonra annelerin 12'sinin (%80) yaşayan başka çocuğu yokken, 2'sinin (%13.3) yaşayan çocuk sayısı 1 ve 1'inin (%6.7) yaşayan çocuk sayısı 2 olarak saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının yaşayan çocuk sayısı ile arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının yaşayan çocuk sayısı ile ilişkisi

	10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
	Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
Yok	181 (%71,3)	29 (%60,4)	0,296		198 (%69)	12 (%80)	0,457
1	64 (%25,2)	16 (%33,3)			78 (%27,2)	2 (%13,3)	

2	9 (%3,5)	3 (%6,3)		11 (%3,8)	1 (%6,7)
---	----------	----------	--	-----------	----------

*Ki-kare testi

Akraba evliliği ve geç gebelik kayıpları arasındaki ilişki incelendiğinde; 10-20 hasta arası kaybı olan hastaların 14'ünde (%29,2) akraba evliliği olduğu, 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan hastaların ise 2'sinde (%13,3) akraba evliliği olduğu saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının akrabalık ile arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının akrabalık ile ilişkisi

	10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
	Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
Yok	198 (%78)	34 (%70,8)	0,284		219 (%76,3)	13 (%86,7)	0,354
Var	56 (%22)	14 (%29,2)			68 (%23,7)	2 (%13,3)	

*Ki-kare testi

Geç gebelik kayıpları ile hastaların alışkanlıkları karşılaştırıldığında; 10-20 hafta kaybı olan hastalardan 8'inin (%16,7) sigara kullandığı, 10-20 hafta arasında kaybı olan hastalarda alkol kullanımı olmadığı ve 20 haftadan sonra kaybı olan hastaların 4'ünde (%26,7) sigara kullanımı olduğu, 20 hafta sonrası kaybı olan hastalarda alkol kullanımı olmadığı saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının alkol ve sigara kullanımı ile arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının alışkanlıklar ile karşılaştırılması

		10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
		Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
Sigara	Yok	192 (%75,6)	40 (%83,3)	0,244		221 (%77)	11 (%73,3)	0,743
	Var	62 (%24,4)	8 (%16,7)			66 (%23)	4 (%26,7)	
Alkol	Yok	243 (%95,7)	48 (%100)	0,142		276 (%96,2)	15 (%100)	0,440
	Var	11 (%4,3)	0			11 (%3,8)	0	

*Ki-kare testi

10-20 hafta arasında gebelik kaybı olan annelerin hastalık özgeçmişleri incelendiğinde; 41 hastada (%85,4) herhangi bir hastalık özgeçmişisaptanmazken, 3 hastada (%6,3) hipotiroidi, 2 (%4,2) hastada DM, 1 (%2,1) hastada hipertiroidi, 1 (%2,1) hastada over kisttektomi saptandı. 20 haftası gebelik kaybı olan annelerin 14'ünde (%93,3) herhangi bir hastalık özgeçmişisaptanmazken, 1 (%6,7) hastada

DM saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının hastaların özgeçmişlerindeki özellikleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası gebelik kayıplarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

10-20 hafta kayıp					20 hafta kayıp			
	Yok n (%)	Var n (%)	p*			Yok n (%)	Var n (%)	p*
Özellik Yok	231 (%90,9)	41 (%85,4)	0,289			258 (%89,9)	14 (%93,3)	>0,999
Hipotiroidi	17 (%6,7)	3 (%6,3)				20 (%7)	0	
DM	4 (%1,6)	2 (%4,2)				5 (%1,7)	1 (%6,7)	
Hipertiroidi	0	1 (%2,1)				1 (%0,3)	0	
Myomektomi	1 (%0,4)	0				1 (%0,3)	0	
Over kisttektomi	0	1 (%2,1)				1 (%0,3)	0	
Sol ooferektomi	1 (%0,4)	0				1 (%0,3)	0	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; 10-20 hafta arası gebelik kaybı olan hastaların 2'sinde (%4.2) maternal anomali, 7'sinde (%3.5) paternal anomali saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan hastalardan 1'inde (%6.7) maternal anomali, 2'sinde (%2.2) paternal anomali saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının; maternal ve paternal karyotip anomalisi sıklıkları arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının karyotip anomalileri karşılaştırılması

		10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
		Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
Maternal Anomali	Yok	245 (%96,5)	46 (%95,8)	0.833		277 (%96,5)	14 (%93,3)	0.521
	Var	9 (%3,5)	2 (%4,2)			10 (%3,5)	1 (%6,7)	
Paternal Anomali	Yok	293 (%97)	192 (%96,5)	0.598		12 (%100)	89 (%97,8)	0.684
	Var	9 (%3)	7 (%3,5)			0	2 (%2,2)	

*Ki-kare testi

Hastaların gebelik kaybı varlığı-yokluğu ile mutasyonları incelendiğinde; 10-20 hafta arası gebelik kaybı olan 3 (%20) hastada homozigot MTHFR-1298 mutasyonu, 4 (%26.7) hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu saptandı. 8(%53,3) hasta MTHFR-1298 mutasyonuna rastlanmadı. 7 (%14.6) hastada homozigot MTHFR-677 mutasyonu, 21 (%43.8) hastada heterozigot MTHFR-677 mutasyonuna saptandı. 20 (%41.7) hastada MTHFR-677 mutasyonuna rastlanmadı. 3 (%6.3) hastada 4G/4G PAI mutasyonu, 44 (%91.7) hastada 4G/5G PAI mutasyonu, 1 (%2.1) hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptandı. 1 (%2.1) hastada homozigot Faktör-V Leiden mutasyonu, 5 (%10.4) heterozigot Faktör-V Leiden mutasyonu saptanırken 42 (%87.5) hastada Faktör-V Leiden mutasyonuna rastlanmadı. 12 (%25) hastada

heterozigot Faktör-13 mutasyonu saptandı, 36 (%75) hastada Faktör-13 mutasyonu saptanmadı. 1 (%2.1) hastada homozigot Faktör-2 mutasyonu, 4 (%8.3) hastada heterozigot Faktör-2 mutasyonu saptanırken, 43 (%89.6) hastada Faktör-2 mutasyonuna rastlanmadı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan 2 (%15.4) hastada homozigot MTHFR-1298 mutasyonu, 3 (%23.1) hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu saptandı. 8 (%61.5) hasta MTHFR-1298 mutasyonuna rastlanmadı. 3 (%20) hastada homozigot MTHFR-677 mutasyonu, 5 (%33.3) hastada heterozigot MTHFR-677 mutasyonuna saptandı. 7 (%46.7) hastada MTHFR-677 mutasyonuna rastlanmadı. 1 (%6.7) hastada 4G/4G PAI mutasyonu, 13 (%86.7) hastada 4G/5G PAI mutasyonu, 1 (%6.7) hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan 15 (%100) hastada Faktör-V Leiden mutasyonuna rastlanmadı. 7 (%46.7) hastada heterozigot Faktör-13 mutasyonu saptandı, 8 (%53.3) hastada Faktör-13 mutasyonu saptanmadı. 1 (%6.7) hastada heterozigot Faktör-2 mutasyonu saptanırken, 14 (%93.3) hastada Faktör-2 mutasyonuna rastlanmadı. 10-20 hafta arası gebelik kaybı varlığı ve yokluğunun MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutasyon, faktör 13 ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 20 haftadan sonraki 10-20 hafta arası gebelik kaybı varlığı ve yokluğunun MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutasyon ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda faktör 13'ün heterozigot sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının gen defektlerinin karşılaştırması

		10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp		
		Yok n (%)	Var n (%)	p*		Yok n (%)	Var n (%)	p*
MTHFR-1298	Homozigot	33 (%11.5)	3 (%20)	0.389		34 (%11.8)	2 (%15.4)	0.378
	Heterozigot	122 (%42.5)	4 (%26.7)			123 (%42.6)	3 (%23.1)	
	Mutasyon yok	132 (%46)	8 (%53.3)			132 (%45.7)	8 (%61.5)	
MTHFR-677	Homozigot	30 (%11.8)	7 (%14.6)	0.828		34 (%11.8)	3 (%20)	0.568
	Heterozigot	109 (%42.9)	21 (%43.8)			125 (%43.6)	5 (%33.3)	
	Mutasyon yok	115 (%45.3)	20 (%41.7)			128 (%44.6)	7 (%46.7)	
PAI	4G/4G	51 (%20.1)	3 (%6.3)	0.056		53 (%18.5)	1 (%6.7)	0.413
	4G/5G	194 (%76.4)	44 (%91.7)			225 (%78.4)	13 (%86.7)	
	5G/5G	9 (%3.5)	1 (%2.1)			9 (%3.1)	1 (%6.7)	
Faktör-V Leiden	Homozigot	0	1 (%2.1)	0.067		1 (%0.3)	0	0.332

Faktör-13	Heterozigot	31 (%12.2)	5 (%10.4)	0.389	36 (%12.5)	0	0.018
	Mutasyon yok	223 (%87.8)	42 (%87.5)		250 (%87.1)	15 (%100)	
	Homozigot	3 (%1.2)	0		3 (%1)	0	
Faktör-2	Heterozigot	45 (%17.7)	12 (%25)	0.166	50 (%17.4)	7 (%46.7)	0.799
	Mutasyon yok	206 (%81.1)	36 (%75)		234 (%81.5)	8 (%53.3)	
	Homozigot	2 (%0.8)	1 (%2.1)		3 (%1)	0	
	Heterozigot	8 (%3.1)	4 (%8.3)	0.166	11 (%3.8)	1 (%6.7)	0.799
	Mutasyon yok	244 (%96.1)	43 (%89.6)		273 (%95.1)	14 (%93.3)	
	Homozigot	2 (%0.8)	1 (%2.1)		3 (%1)	0	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların 10-20 hafta ve 20 hafta sonrası gebelik kayıpları ile anomali varlığı ve anomali subgrubu arasındaki ilişki incelendiğinde; 10-20 hafta arasında gebelik kaybı olan hastaların tubal açıklığı 1'inde (%11.1) sağ açık/sol kapalı, 2'sinde (%22.2) sağ kapalı/sol açık ve 6'sında (%66.7) bilateral açık olarak saptandı. 10-20 hafta arası gebelik kaybı olan hastaların 1'inde (%11.1) uterin anomali varken, 8'inde (%88.9) uterin anomali saptanmadı. Uterus anomali olan 1 hastada ise didelfis uteri saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan hastaların tubal açıklığı 1'inde (%12.5) sağ açık/sol kapalı, 1'inde (%12.5) sağ kapalı/sol açık ve 6'sında (%75) bilateral açık olarak saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olan hastaların 1'inde (%12.5) uterin anomali varken, 7'sinde (%88.5) uterin anomali saptanmadı. Uterus anomali olan 1 hastada ise bikornu uteri saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının sağ tubal yapının kapalı olma sıklığı anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının kaviteleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Geç gebelik kayıpları ve 20 hafta sonrası kayıplarının tubal yapılar ve kavite değerlendirmesinin karşılaştırması

10-20 hafta kayıp				20 hafta kayıp			
		Yok n (%)	Var n (%)	p*			p*
Tubal Açıklık	Sağ açık / Sol Kapalı	0	1 (%11.1)	0.004	0	1 (%12.5)	0.014
	Sağ kapalı / Sol açık	3 (%4.8)	2 (%22.2)		4 (%6.3)	1 (%12.5)	
	Bilateral açık	59 (%95.2)	6 (%66.7)		59 (%93.7)	6 (%75)	
Uterin anomali	Yok	50 (%84.7)	8 (%88.9)	0.744	51 (%85)	7 (%87.5)	0.851
	Var	9 (%15.3)	1 (%11.1)		9 (%15)	1 (%12.5)	
	Bikornu	3 (%1.2)	0		2 (%0.7)	1 (%6.7)	
Uterin anomali sub grubu	Didelfis	0	1 (%2.1)	0.200	1 (%0.3)	0	0.108
	Septum	4 (%1.6)	0		4 (%1.4)	0	
	Subseptum	2 (%0.8)	0		2 (%0.7)	0	

*Ki-kare testi

İlk gebelik sonlanma zamanının yaş, boy, ağırlık ve BMI ile arasında ilişki incelendiğinde; 0-10 hafta gebelik sonlanımında yaş ortancası 29, boy ortancası 165 cm, ağırlık ortancası 68 kg, BMI ortancası 24.55 kg/m², gravida ortancası 3, parite ortancası 0 ve abort ortancası 2 olarak saptandı. 10-20 hafta arası gebelik kayıplarında; yaş ortancası 30, boy ortancası 164 cm, ağırlık ortancası 68 kg, BMI ortancası 23.62 kg/m², gravida ortancası 4, parite ortancası 1 ve abort ortancası 3 olarak saptandı. 20 hafta sonrası gebelik sonlanımında; yaş ortancası 32, boy ortancası 161.5 cm, ağırlık ortancası 70 kg, BMI ortancası 26 kg/m², gravida ortancası 4, parite ortancası 1 ve abort ortancası 3 olarak saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanının yaş, boy, ağırlık ve BMI ile arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İlk gebeliği 20. Haftadan sonra sonlanan hastaların gravida, parite ve abortları sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. İlk gebeliğin sonlanma zamanı ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tetkik sayısı	0-10 hafta Median (Min-max)	10-20 hafta Median (Min-max)	20+ hafta Median (Min-max)	p*
Yaş	269/27/6	29 (18 - 43)	30 (20 - 42)	32 (24 - 39)	0.274
Boy (cm)	269/27/6	165 (150 - 187)	164 (152 - 182)	161.5 (157 - 165)	0.069
Ağırlık (kg)	269/27/6	68 (47 - 97)	68 (50 - 86)	70 (54 - 98)	0.715
BMI (kg/m ²)	269/27/6	24.55 (17.84 - 35.62)	23.62 (18.25 - 31.25)	26 (21.9 - 37.34)	0.492
Gravida	269/27/6	3 (2 - 6)	4 (3 - 6)	4.5 (3 - 5)	<0.001
Parite	269/27/6	0 (0 - 2)	1 (0 - 3)	1.5 (0 - 2)	<0.001
Abort	269/27/6	2 (0 - 6)	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	<0.001

*Kruskal Wallis Testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ilk gebelik sonlanma zamanının FSH, LH, E2, PRL, AMH, TSH, serbest T3, T4, 21. gün progesteron, lupus antikorlar, protein C, protein S, aktive protein C oranı, anti TPO ve anti Tiroglobulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 0-10 hafta gebelik sonlanımı olan hastaların FSH ortancası 9, LH ortancası 4.58, E2 ortancası 37.27, PRL ortancası 12.45, AMH ortancası 2.255, TSH ortancası 1.98, T3 ortancası 4.96, T4 ortancası 13.28, 21. Prpgesteron ortancası 6.33, Lupus Antikorları ortancası 34.29, Protein C ortancası 108.96, Protein S ortancası 75.77, aktive protein C oranı ortancası 4.09, Anti TPO ortancası 78.23 ve Anti-Tiroglobulin ortancası 322.29 olarak saptandı. 10-20 hafta arası gebelik sonlanımı olan hastalarda FSH ortancası 6.43, LH ortancası 4.43, E2 ortancası 37.42, PRL ortancası 11.33, AMH ortancası 1.98, TSH ortancası 1.95, T3 ortancası 4.625, T4 ortancası 13.09, 21. Prpgesteron ortancası 1.07, Lupus

Antikorları ortancası 36.7, Protein C ortancası 112.31, Protein S ortancası 75.56, aktive protein C oranı ortancası 0.94, Anti TPO ortancası 179 ve Anti-Tiroglobulin ortancası 2.2 olarak saptandı. 20 hafta sonrası gebelik sonlanımı olan hastalarda FSH ortancası 6.47, LH ortancası 4.57, E2 ortancası 48.41, PRL ortancası 9.47, AMH ortancası 6.75, TSH ortancası 3.025, T3 ortancası 5.625, T4 ortancası 14.765, 21. Progesteron ortancası 3.17, Lupus Antikorları ortancası 34.1, Protein C ortancası 102.68, Protein S ortancası 52.32, aktive protein C oranı ortancası 1.05 ve Anti-Tiroglobulin ortancası 0.89 olarak saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanının FSH, LH, E2, PRL, AMH, TSH, serbest T4, 21. gün progesteron, lupus antikorlar, protein C, protein S, aktive protein C oranı, anti TPO ve anti Tiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 20 haftadan sonra kayıp edilen fetüslerde annenin serbest T3 seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 27).

Tablo 27. İlk gebeliğin sonlanma zamanının hormon ve serolojik gruplar ile karşılaştırılması

	Tetkik sayısı	0-10 hafta Median (Min-max)	10-20 hafta Median (Min-max)	20+ hafta Median (Min-max)	p*
FSH	196/19/5	9 (4 - 17)	6.43 (1.77 - 8.74)	6.47 (4.49 - 8.72)	0.259
LH	196/19/5	4.58 (1.1 - 28.7)	4.43 (1.05 - 8.36)	4.57 (1.24 - 5.19)	0.247
E2	196/19/5	37.27 (12.31 - 286.08)	37.42 (20.3 - 224.81)	48.41 (35.34 - 92.9)	0.391
PRL	196/19/5	12.345 (2.89 - 963)	11.33 (3.26 - 49.4)	9.79 (5.63 - 14.62)	0.077
AMH	96/7/1	2.255 (0.12 - 23.49)	1.98 (1.12 - 5.12)	6.76 (6.76 - 6.76)	0.246
TSH	194/22/4	1.98 (0.26 - 5.52)	1.95 (0.7 - 4.92)	3.025 (1.61 - 3.77)	0.259
T3	194/22/4	4.96 (3.32 - 14.22)	4.625 (3.98 - 5.52)	5.625 (5.25 - 5.72)	0.008
T4	193/21/4	13.28 (1.88 - 25.2)	13.09 (9.59 - 17.42)	14.765 (13.58 - 16.29)	0.094
Progesteron	52/8/3	6.33 (0.18 - 22.36)	1.07 (0.1 - 13.6)	3.17 (0.65 - 10.28)	0.613
Lupus Antikorları(sn)	189/16/5	34.29 (22.36 - 50.6)	36.7 (30.24 - 42.9)	34.1 (28.86 - 40.2)	0.153
Protein C (%)	187/17/5	108.96 (10.745 - 150)	112.31 (95.82 - 145.6)	102.68 (82.2 - 121.36)	0.357
Protein S (%)	188/17/5	75.77 (7.34 - 195)	75.56 (52.97 - 179)	52.32 (10.7 - 250)	0.196
Akt. Protein C	188/17/5	4.09 (0.94 - 0.68)	0.94 (0.68 - 1.35)	1.05 (0.84 - 6.94)	0.148
Rezistansı					
Anti-TPO	28/3/1	78.23 (179 - 179)	179 (179 - 179)	(-)	0.095
Anti-Tiroglobulin	22/0/10	322.29 (2.2 - 1.6)	2.2 (1.6 - 8.35)	0.89 (0.89 - 0.89)	0.586

*Kruskal Wallis Testi

İlk gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh ile arasındaki ilişki incelendiğinde; 0-10 hafta gebelik sonlanımında 55 (%20.4) annenin kan grubu 0, 140 (%52) annenin kan grubu A, 36 (%13.4) annenin kan grubu AB, 38 (%14.1) annenin kan grubu B olarak saptandı. 238 (%88.5) annede Rh (+) iken, 31 (%11.5) hastada Rh (-) idi. 52 (%19.3) babanın kan grubu 0, 95 (%35.3) babanın

kan grubu A, 37 (%13.8) babanın kan grubu AB, 85 (%31,6) babanın kan grubu B olarak saptandı. 230 (%85.5) babanın kanları Rh (+) iken, 39 (%14.5) babanın Rh (-) idi. 10-20 hafta arası gebelik sonlanımında 3 (%11.1) annenin kan grubu 0, 18 (%66,7) annenin kan grubu A, 4 (%14.8) annenin kan grubu AB, 2 (%7.4) annenin kan grubu B olarak saptandı. 27 (%100) annede Rh (+) idi. 4 (%14.8) babanın kan grubu 0, 10 (%37) babanın kan grubu A, 5 (%18.5) babanın kan grubu AB, 8 (%29.6) babanın kan grubu B olarak saptandı. 21 (%77.8) babanın kanları Rh (+) iken, 6 (%22.2) babanın Rh (-) idi. 20 hafta sonrası gebelik sonlanımında 1 (%16.7) annenin kan grubu 0, 1 (%16.7) annenin kan grubu A, 3 (%50) annenin kan grubu AB, 1 (%16.7) annenin kan grubu B olarak saptandı. 6 (%100) annede Rh (+) idi. 2 (%33.3) babanın kan grubu A, 3 (%50) babanın kan grubu AB, 1 (%16.7) babanın kan grubu B olarak saptandı. 4 (%66.7) babanın kanları Rh (+) iken, 2 (%33.3) babanın Rh (-) idi. İlk gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh ile arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. İlk gebelik sonlanma zamanı ve kan gruplarının karşılaştırması

			0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Anne	ABO	0	55 (%20.4)	3 (%11.1)	1 (%16.7)	0.124
		A	140 (%52)	18 (%66.7)	1 (%16.7)	
		AB	36 (%13.4)	4 (%14.8)	3 (%50)	
		B	38 (%14.1)	2 (%7.4)	1 (%16.7)	
	Rh	(-)	31 (%11.5)	0	0	0.120
		(+)	238 (%88.5)	27 (%100)	6 (%100)	
Baba	ABO	0	52 (%19.3)	4 (%14.8)	0	0.293
		A	95 (%35.3)	10 (%37)	2 (%33.3)	
		AB	37 (%13.8)	5 (%18.5)	3 (%50)	
		B	85 (%31.6)	8 (%29.6)	1 (%16.7)	
	Rh	(-)	39 (%14.5)	6 (%22.2)	2 (%33.3)	0.275
		(+)	230 (%85.5)	21 (%77.8)	4 (%66.7)	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ilk gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından olası uyumsuzlukları arasındaki ilişki incelendiğinde; 0-10 hafta gebelik sonlanımında 30 ABO uyumsuzluğu, 15 hastada Rh uyumsuzluğu saptandı. 10-20 hafta arası gebelik sonlanımında 3 (%11.1) hastada ABO uyumsuzluğu saptanırken Rh uyumsuzluğu saptanmadı. 20 hafta sonrası gebelik sonlanımında 1 (%16.7) ABO uyumsuzluğu saptanırken Rh uyumsuzluğu saptanmadı. İlk gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından olası uyumsuzlukları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29. İlk gebelik sonlanma zamanı ve olası uyumsuzluk durumlarının karşılaştırılması

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
ABO uyumsuzluğu	(-)	239 (%88.8)	24 (%88.9)	5 (%83.3)	0.914
	(+)	30 (%11.2)	3 (%11.1)	1 (%16.7)	
Rh uyumsuzluğu	(-)	254 (%94.4)	27 (%100)	6 (%100)	0.380
	(+)	15 (%5.6)	0	0	

*Ki-kare testi

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 67'sinin (%24.9) bir, 10'nunun (%3.7) iki yaşayan çocuğu; 10-20 hafta içinde olanların 12'sinin (%44.4) bir, 2'sinin (%7.4) iki yaşayan çocuğu; 20 haftadan sonra gebelik kaybı olanların ise 1'inin (%16.7) bir yaşayan çocuğu olduğu saptandı. İlk gebelik kaybı 10-20 hafta arasında olan hastaların, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 30).

Tablo 30. İlk gebelik sonlanma zamanı ve yaşayan çocuk sayısının karşılaştırılması

	0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Yok	192 (%71.4)	13 (%48.1)	5 (%83.3)	<0.001
1	67 (%24.9)	12 (%44.4)	1 (%16.7)	
2	10 (%3.7)	2 (%7.4)	0	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ilk gebelik sonlanma zamanı ve akrabalık arasında ilişki incelendiğinde; 0-10 hafta arası sonlanımı olan hastaların 59'unda (%21.9), 10-20 hafta arası sonlanımında 9'unda (%33.3) ve 20 hafta sonra sonlanımında 2'sinde (%33.3) akraba evliliği varlığı saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanı ve akrabalık arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 31. İlk gebelik sonlanma zamanı ve akrabalık durumu karşılaştırılması

	0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Yok	210 (%78.1)	18 (%66.7)	4 (%66.7)	0.342
Var	59 (%21.9)	9 (%33.3)	2 (%33.3)	

*Ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen 0-10 hafta gebelik sonlanımı olan hastaların 68'i (%25.3), 20 hafta sonrası gebelik sonlanımında 2'si (%33.3) sigara kullanırken, 10-20 hafta arası gebelik sonlanımında sigara kullanan hasta saptanmadı. 0-10 hafta gebelik sonlanımı olan hastaların 11'inde (%4.1) alkol kullanımı saptandı. Sigara içen annelerin ilk gebeliklerinin ilk 10 haftada ve 20 haftadan sonra gebelik kaybı yaşama oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). İlk gebelik sonlanma zamanı ve alkol tüketimi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32. İlk gebelik sonlanma zamanı ve alkol/sigara alışkanlıklarının karşılaştırılması

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Sigara	Yok	201 (%74.7)	27 (%100)	4 (%66.7)	0.010
	Var	68 (%25.3)	0	2 (%33.3)	
Alkol	Yok	258 (%95.9)	27 (%100)	6 (%100)	0.496
	Var	11 (%4,1)	0	0	

*Ki-kare testi

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 17'sinin (%6.3) hipotiroidik olduğu, 5'inin (%1.9) DM olduğu, 1'inin (%0.4) hipertiroidik olduğu, 1'inin (%0.4) myomektomi, 1'inin (%0.4) over kistektomi ve 1'inin (%0.4) ooferektomi operasyonu geçirdiği; 10-20 hafta içinde gebelik kaybı olanların 2'sinin (%7.4) hipotiroidik ve 1'inin (%3.7) DM olduğu; 20 haftadan sonra gebelik kaybı olanların ise 1'inin (%16.7) hipotiroidik olduğu saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanı ve özgeçmişteki özellik arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33. İlk gebelik sonlanma zamanı ve özgeçmişteki özelliklerin karşılaştırılması

	0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Özellik Yok	243 (%90.3)	24 (%88.9)	5 (%83.3)	0.911
Hipotiroidi	17 (%6.3)	2 (%7.4)	1 (%16.7)	
DM	5 (%1.9)	1 (%3.7)	0	
Hipertiroidi	1 (%0.4)	0	0	
Myomektomi	1 (%0.4)	0	0	
Over kistektomi	1 (%0.4)	0	0	
Sol ooferektomi	1 (%0.4)	0	0	

*Ki-kare testi

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 10'unun (%3.7) maternal ve 8'inin (%3) paternal karyotip bozukluğu; 10-20 hafta içinde gebelik kaybı olanların 1'inin (%3.7) maternal ve 1'inin (%3.7) paternal karyotip bozukluğu olduğu saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip anomalisi açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 34).

Tablo 34. İlk gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip bozukluğu sıklığının karşılaştırılması

	0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Maternal anomali	259 (%96.3)	26 (%96.3)	6 (%100)	0.891
	10 (%3.7)	1 (%3.7)	0	
Paternal anoli	261 (%97)	26 (%96.3)	6 (%100)	0.890
	8 (%3)	1 (%3.7)	0	

*Ki-kare testi

İlk gebelik kayıplarının sonlanım süreleri ve karyotip analizleri Tablo 35'te verilmiştir.

Tablo 35. İlk gebelik sonlanma zamanı ve ebeveynlerin karyotip analizleri

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)
Maternal anomali	45 X (2).47XXX (1)	1 (%0.4)	0	0
	45X (1) MONOZOMİ	0	1 (%3.7)	0
	46XX .t (x:3) (q26;q12)	1 (%0.4)	0	0
	46XX 4ps (+)	1 (%0.4)	0	0
	46XX inv (9) (p11;q13)	1 (%0.4)	0	0
	46XX t (13;20) (p14;q13)	1 (%0.4)	0	0
	46XX t (3;17) (q23;p13)	1 (%0.4)	0	0
	46XX t (4;9) (q23;q32)	1 (%0.4)	0	0
	46xx t (5;6) (q35;q23)	1 (%0.4)	0	0
	46XX t (9;15) (p24.q24)	1 (%0.4)	0	0
	47XXX	1 (%0.4)	0	0
Paternal anoali	46XY t (9;15.p24q24)	1 (%0.4)	0	0
	46XY 16qh+	1 (%0.4)	0	0
	46XY 1qh (+)	2 (%0.7)	0	0
	46XY inv (9) (p11.q13)	1 (%0.4)	0	0
	46XY inv (9) (p11.q13)	0	1 (%3.7)	0
	46XY. inv (9) (p11.q13)	1 (%0.4)	0	0
	47XY	1 (%0.4)	0	0
	KLEINFELTER 46XXY	1 (%0.4)	0	0

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 31'inin (%11.5) homozigot ve 109'unun (%40.5) heterozigot MTHFR-1298 gen defekti olduğu; 34'ünün (%12.6) homozigot ve 116'sının (%43.1) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu; 51'inin (%19) 4G/4G ve 9'unun (%3.3) 5G/5G gen defekti olduğu; 35'inin (%13) heterozigot FVL gen defekti olduğu; 3'ünün (%1,1) homozigot ve 49'unun (%18.2) heterozigot faktör13 gen defekti olduğu; 2'sinin (%0.7) homozigot ve 8'inin (%3) heterozigot faktör 2 gen defekti olduğu saptandı. 10-20 hafta içinde gebelik kaybı olanların 3'ünün (%11.1) homozigot ve 15'inin (%55.6) heterozigot MTHFR-1298 gen defekti olduğu; 1'inin (%3.7) homozigot ve 13'ünün (%48.1) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu; 3'ünün (%11.1) 4G/4G ve 1'inin (%3.7) 5G/5G gen defekti olduğu; 1'inin (%3.7) heterozigot FVL gen defekti olduğu; 1'inin (%3.7) heterozigot faktör 13 gen defekti olduğu; 3'ünün (%11.1) heterozigot faktör 2 gen defekti olduğu saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olanların 2'sinin (%33.3) homozigot ve 2'sinin (%33.3) heterozigot MTHFR-1298 gen defekti olduğu; 2'sinin (%33.3) homozigot ve 1'inin (%16.7) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu; 1'inin (%16.7) homozigot FVL gen defekti olduğu; 4'ünün (%66.7) heterozigot faktör13 gen defekti olduğu; 1'inin (%16.7) homozigot ve 1'inin (%16.7) heterozigot faktör 2 gen defekti olduğu saptandı. İlk gebelik

sonlanma zamanının MTHFR-1298, MTHFR-677 ve PAI ile arasında istatistiksel bir ilişkiye saptanmadı ($p>0.05$). 0-10 haftada gebelik kaybı olan hastalarda, FVL heterozigot mutasyonu; 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda FVL homozigot mutasyonu, faktör 13 heterozigot mutasyonu ve faktör 2 mutasyon sıklığı anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$) (Tablo 36).

Tablo 36. İlk gebelik sonlanma zamanı ve gen defektlerinin karşılaştırması

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
MTHFR-1298	Homozigot	31 (%11.5)	3 (%11.1)	2 (%33.3)	0.273
	Heterozigot	109 (%40.5)	15 (%55.6)	2 (%33.3)	
	Mutasyon yok	129 (%48)	9 (%33.3)	2 (%33.3)	
MTHFR-677	Homozigot	34 (%12.6)	1 (%3.7)	2 (%33.3)	0.280
	Heterozigot	116 (%43.1)	13 (%48.1)	1 (%16.7)	
	Mutasyon yok	119 (%44.2)	13 (%48.1)	3 (%50)	
PAI	4G/4G	51 (%19)	3 (%11.1)	0	0.614
	4G/5G	209 (%77.7)	23 (%85.2)	6 (%100)	
	5G/5G	9 (%3.3)	1 (%3.7)	0	
Faktör-V Leiden	Homozigot	0	0	1 (%16.7)	<0.001
	Heterozigot	35 (%13)	1 (%3.7)	0	
	Mutasyon yok	234 (%87)	26 (%96.3)	5 (%83.3)	
Faktör-13	Homozigot	3 (%1.1)	0	0	0.047
	Heterozigot	49 (%18.2)	4 (%14.8)	4 (%66.7)	
	Mutasyon yok	217 (%80.7)	23 (%85.2)	2 (%33.3)	
Faktör-2	Homozigot	2 (%0.7)	0	1 (%16.7)	<0.001
	Heterozigot	8 (%3)	3 (%11.1)	1 (%16.7)	
	Mutasyon yok	259 (%96.3)	24 (%88.9)	4 (%66.7)	

*Ki-kare testi

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 10'unda (%16.4) uterin anomali olduğu saptandı. İlk gebelik sonlanma zamanının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 37).

Tablo 37. İlk gebelik sonlanma zamanı ve uterin anomaliler arasındaki ilişki

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Uterin anomali	Yok	51 (%83.6)	4 (%100)	3 (%100)	0.510
	Var	10 (%16.4)	0	0	
Uterin anomali subgrup	Bikornu	3 (%1.1)	0	0	0.332
	Didelfis	1 (%0.4)	0	0	
	Septum	4 (%1.5)	0	0	
	Subseptum	2 (%0.7)	0	0	

*Ki-kare testi

2. gebeliğini 20 hafta üzerinde kaybeden gebelerde protein C seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

İlk gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olan annelerin 57'sinin (%19.7) 0 kan grubu, 154'ünün (%53.1) A kan grubu olduğu, 40'ının (%13.8) AB kan grubu olduğu, 39'unun (%13.4) B kan grubu olduğu, 31'inin (%10.7) Rh (-),

259'unun (%89.3) Rh (+) olduğu; babaların ise 51'inin (%17.6) 0 kan grubu, 104'ünün (%35.9) A kan grubu olduğu, 44'ünün (%15.2) AB kan grubu olduğu, 91'inin (%13.4) B kan grubu olduğu, 47'sinin (%16.2) Rh (-), 243'ünün (%83.8) Rh (+) olduğu saptandı. İlk gebelik sonlanım zamanı 10-20 hafta içinde olan annelerin 1'inin (%10) 0 kan grubu, 5'inin (%50) A kan grubu olduğu, 3'ünün (%30) AB kan grubu olduğu, 1'inin (%10) B kan grubu olduğu, 10'unun (%100) Rh (+) olduğu; babaların ise 4'ünün (%40) 0 kan grubu, 2'sinin (%20) A kan grubu olduğu, 1'inin (%10) AB kan grubu olduğu, 3'ünün (%30) B kan grubu olduğu, 10'unun (%100) Rh (+) olduğu saptandı. İlk gebelik sonlanım zamanı 20 haftadan sonra olan annelerin 1'inin (%50) 0 kan grubu, 1'inin (%50) B kan grubu olduğu ve 2'sinin (%100) Rh (+) olduğu; babaların ise 1'inin (%50) 0 kan grubu, 1'inin (%50) B kan grubu olduğu ve 2'sinin (%100) Rh (+) olduğu saptandı. İkinci gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh ile arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 38).

Tablo 38. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve kan gruplarının karşılaştırması

			0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Anne	ABO	0	57 (%19.7)	1 (%10)	1 (%50)	0.358
		A	154 (%53.1)	5 (%50)	0	
		AB	40 (%13.8)	3 (%30)	0	
		B	39 (%13.4)	1 (%10)	1 (%50)	
	Rh	(-)	31 (%10.7)	0	0	0.489
		(+)	259 (%89.3)	10 (%100)	2 (%100)	
Baba	ABO	0	51 (%17.6)	4 (%40)	1 (%50)	0.469
		A	104 (%35.9)	2 (%20)	1 (%50)	
		AB	44 (%15.2)	1 (%10)	0	
		B	91 (%31.4)	3 (%30)	0	
	Rh	(-)	47 (%16.2)	0	0	0.316
		(+)	243 (%83.8)	10 (%100)	2 (%100)	

*Ki-kare testi

İkinci gebelik sonlanma zamanının, anne ve babanın kan grupları ve Rh açısından olası uyumsuzlukları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İkinci gebelik sonlanma zamanının, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İkinci gebelik sonlanma zamanı ve akrabalık arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İkinci gebelik sonlanma zamanının sigara ve alkol alışkanlığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İkinci gebelik sonlanma zamanı ve özgeçmişteki özellik arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İkinci gebelik sonlanım zamanı 0-10 hafta içinde olanların 11'inin (%3.8) maternal ve

9'unun (%3.1) paternal karyotip bozukluğu olduğu saptandı. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip anomali açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 39).

Tablo 39. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve maternal/paternal karyotip bozukluk sıklığının karşılaştırılması

	0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Maternal anomali	279 (%96.2)	10 (%100)	2 (%100)	0.790
	11 (%3.8)	0	0	
Paternal anomali	281 (%96.9)	10 (%100)	2 (%100)	0.825
	9 (%3.1)	0	0	

*Ki-kare testi

İkinci gebelik sonlanma zamanı 0-10 hafta içinde olanların 32'sinin (%11) homozigot ve 123'ünün (%42.4) heterozigot MTHFR-1298 gen defekti olduğu; 35'inin (%12.1) homozigot ve 124'ünün (%42.8) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu; 52'sinin (%17.9) 4G/4G ve 10'unun (%3.4) 5G/5G gen defekti olduğu; 1'inin (%0.3) homozigot ve 35'inin (%12.1) heterozigot FVL gen defekti olduğu; 3'ünün (%1) homozigot ve 54'ünün (%18.6) heterozigot faktör 13 gen defekti olduğu; 3'ünün (%1) homozigot ve 11'inin (%3.8) heterozigot faktör 2 gen defekti olduğu saptandı. 10-20 hafta içinde gebelik kaybı olanların 4'ünün (%40) homozigot ve 3'ünün (%30) heterozigot MTHFR-1298 gen defekti olduğu; 2'sinin (%20) homozigot ve 4'ünün (%40) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu; 2'sinin (%20) 4G/4G gen defekti olduğu; 1'inin (%10) heterozigot FVL gen defekti olduğu; 3'ünün (%30) heterozigot faktör 13 gen defekti olduğu ve 1'inin (%10) heterozigot faktör 2 gen defekti olduğu saptandı. 20 hafta sonrası gebelik kaybı olanların 2'sinin (%100) heterozigot MTHFR-677 gen defekti olduğu saptandı. İkinci gebelik sonlanma zamanının MTHFR-677, PAI, faktör V leiden mutasyon, faktör 13 ve faktör 12 ile arasında istatistiksel bir ilişkiye saptanmadı ($p>0.05$). 10-20 hafta arasında homozigot MTHFR-1298 sıklığının anlamlı arttığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 40).

Tablo 40. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve gen defektlerinin karşılaştırması

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
MTHFR-1298	Homozigot	32 (%11)	4 (%40)	0	0.039
	Heterozigot	123 (%42.4)	3 (%30)	0	

	Mutasyon yok	135 (%46.6)	3 (%30)	2 (%100)	
MTHFR-677	Homozigot	35 (%12.1)	2 (%20)	0	
	Heterozigot	124 (%42.8)	4 (%40)	2 (%100)	0.519
	Mutasyon yok	131 (%45.2)	4 (%40)	0	
PAI	4G/4G	52 (%17.9)	2 (%20)	0	
	4G/5G	228 (%78.6)	8 (%80)	2 (%100)	0.923
	5G/5G	10 (%3.4)	0	0	
Faktör-V Leiden	Homozigot	1 (%0.3)	0	0	
	Heterozigot	35 (%12.1)	1 (%10)	0	0.986
	Mutasyon yok	254 (%87.6)	9 (%90)	2 (%100)	
Faktör-13	Homozigot	3 (%1)	0	0	
	Heterozigot	54 (%18.6)	3 (%30)	0	0.845
	Mutasyon yok	233 (%80.3)	7 (%70)	2 (%100)	
Faktör-2	Homozigot	3 (%1)	0	0	
	Heterozigot	11 (%3.8)	1 (%10)	0	0.882
	Mutasyon yok	276 (%95.2)	9 (%90)	2 (%100)	

*Ki-kare testi

İkinci gebelik 0-10 hafta arasında sonlanan olaylarda sadece olguların 10'nunda (%14.7) uterin anomali saptandı. Olguların 3'ü bikornu , 1'inde dideltis, 4ünde septum ve 2'sinde subseptum uterus saptandı (Tablo 41).

Tablo 41. İkinci gebelik sonlanma zamanı ve uterin anomaliler arasındaki ilişki

		0-10 hafta n (%)	10-20 hafta n (%)	20+ hafta n (%)	p*
Uterin anomali	Yok	58 (%85.3)	0	0	N/a
	var	10 (%14.7)	0	0	
Uterin anomali subgrup	Bikornu	3 (%1.1)	0	0	N/a
	Didelfis	1 (%0.4)	0	0	
	Septum	4 (%1.5)	0	0	
	Subseptum	2 (%0.7)	0	0	

*Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Gebelik kaybı sık görülen bir olay olup; gebeliklerin yaklaşık %15'i abortus ile, %0,5-3'de TKG ile sonlanmaktadır (142, 143). Yapılan çalışmalarda vakaların sadece %50'sinde saptanabilir bir etiyolojik neden bulunabilmektedir (143, 144). Bulunan nedenlerin çoğunda ise tartışmalar sürmektedir. Ewintong ve ark. TKG'yı janga isimli bir oyuna benzetmiş ve bu doğrultuda sağlıklı gebelik için tüm taşların yerinde olması gerektiğini savunmuştur (145).

Literatürde yapılan çalışmalarda altta yatan etiyolojik faktörlerin dağılımı incelendiğinde hastaların %3-8'inde genetik-kromozomal; %15-25'inde anatomik; %10-20'sinde endokrinolojik; %7-42'sinde trombofilik; %5-20'sinde immünolojik bir faktör olarak görülmekte ve çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir. Aynı çalışmada geç dönemde gereksinimlerin bir kısmının plasentadan kaynaklandığı belirtilmiştir (146, 147). Çalışmamızda olguların %41,7'sinde herediter trombofili, %15,2'sinde abortuslarda endokrin anormallik, %7,9'unda immünolojik anormallik, %6'sında ebeveynlerde karyotip anormallik, %5'inde anatomik bozukluk %34,1'ünde ise birden fazla bozukluğun birlikte olduğu saptandı. Verilerimiz genel olarak literatür ile uyumluydu. Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle FGK'ların tam olarak hangi nedenlere bağlı olduğu aydınlatılamamıştır. Anatomik nedenlerin daha düşük olması, kayıt altına alınan muayane sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Önceki gebelik kaybı sayısı TKG'sı olan hastalarda çok önemli prognostik bir faktördür. Bir düşükten sonraki gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %80, iki ardışık gebelik kaybindan sonra %70-80, üç ardışık gebelik kaybindan sonra %50-60, dört ardışık gebelik kaybindan sonra %45, beş ardışık gebelik kaybindan sonra %41, altı ardışık gebelik kaybindan sonra %13'tür. TKG olgularında önceki kayıpların sayısındaki artış prognozu kötü etkilediği ve bu etkinin yaş ilerledikçe belirginleştiği bilinmektedir (10, 148).

TKG olgularında bir canlı doğum öyküsünün olmasının prognoz üzerine etkisi tartışma konusu olmuştur. Primer ve sekonder TKG'sı olan hastalarda prognozların farklı olduğunu bildirmiştir. İlk senaryodaki hasta grubunun prognozu ikinci senaryodakine kıyasla daha kötü olduğu ifade edilmiştir. Sekonder TKG olan hastalarda ilk doğan bebeğin cinsiyetinin erkek olması da negatif prognostik faktör

olarak bildirilmiştir (13). Deneysel gözlemlere dayalı klinik çalışmalar üç gebelik kaybı sonrası kayıp riskinin beklenenden az olduğunu (%33-45) ve daha önceki canlı doğum sayısı ile değiştiğini göstermiştir (149). Çalışmamızda tüm olgularda en az bir erken gebelik kaybı mevcuttu. Çalışmamızda grup 1'deki erken kayıp, grup 2'de 20 haftadan sonraki kayıp sıklıkları yüksek saptandı. Geçmişte tanı almamış konjenital anomaliler ve anatomik defektlerin sıklıkla ilk trimesterde kayıplara yol açması sebebiyle grup 1'de erken kayıp sıklığının arttığı kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda abortus riskinin ileri maternal yaş ile arttığı gösterilmiş, abortus hızının 30 yaşından sonra arttığı tespit edilmiştir. Ancak TKG olguları açısından rekkürrens riskinin genç ve ileri yaş kadınlarda farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bu durum TKG patogenezinde yaştan bağımsız diğer faktörlerin rol oynayabileceğine bağlanmıştır (17, 150-152). Yapılan başka çalışmalarda da abortus riskinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Otuz yaşından önce % 7- 15, 30-34 arasında % 8-21, 35-39 yaşlarda % 17-28, 40 yaş ve üzerinde ise % 34-52'ye çıkmaktadır. Kırk yaş üzerinde bu oranın % 52 olduğu belirtilmiştir (12, 153). Obut yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşını 29.71 ± 6.61 olarak belirlemiş ve yaşın primer/sekonder ayrımında anlamlı bir parametre olmadığını ifade etmiştir (154). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancasının 28 yıl olduğu saptandı. Çalışmamızda yaş ve TKG arasında ilişki saptanmadı. Abortus geçiren hastalarda yaş faktörünün önemli olduğu, yaş arttıkça kromozomal anomali riskinin, komorbiditelerin arttığı ve bunların düşüğe neden olduğu düşünülebilir. Sekonder TKG'larda canlı doğum (lar) varlığı ve gebelikler arasındaki süre göz önüne alındığında annenin daha yaşlı olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda tüm gruplarda da primer TKG'nın varlığı bu farkın anlamlı çıkmasını engellemiş olabilir. Abortusu ile sonlanan gebelerin tamamında en az bir erken gebelik kaybı olması ve TKG yol açan etiyolojik faktörlerin benzer olması sebebiyle abortusun geliştiği hafta ve yaş arasında ilişki çıkmadığı kanısındayız.

Obut yaptığı çalışmada hastaların ortalama gravida sayısını 4.14 ± 1.92 , ortalama parite sayısını 0.95 ± 1.07 , ortalama abort sayılarını 3.16 ± 1.31 ve ortalama yaşayan çocuk sayısını 0.81 ± 0.95 olarak saptamıştır (160). Bu çalışmada primer ve sekonder gebelik kayıplarında gravida/parite/abort sayıları açısından fark olmadığını

ifade etmişlerdir (154). Özdemir ve ark.'nın çalışmalarında TKG'ları değerlendirmiş; çalışma grubunun ortanca gravida sayısı 4, kontrol grubunda ise 2 olarak tespit edilmiş ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, parite sayısı kontrol grubunda 2, çalışma grubunda 1 olarak bulunmuş ve arada istatistiksel fark olduğu bildirilmiştir (155). Kumru ve ark.'nın çalışmalarında TKG'lı kadınlar ve TGA öykülü sağlıklı gebe kadınların, diğer bütün gruplardan daha yüksek gravidaya sahip olduklarını belirtmişlerdir (156). Çot ve ark. yaptıkları çalışmada abortus sayısının prognostik değerinin istatistiksel anlamlılığa yakın olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir (157). Hastaların gravida ortancası 3, parite ortancası 0 ve abort ortancası 2 olarak saptandı. Çalışmamızda grup 3'teki abort/gravida/parite sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı. 10-20 haftada gravida ve abort sıklığı yüksek, 20 haftadan sonra ise gravida ve parite sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca ilk gebeliğin sonlanma zamanı geç olanlarda abort/gravida/parite sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı. Primer TKG, sekonder TKG ve tersiyer TKG'ların tanımlarına baktığımız zaman; sekonder TKG ve tersiyer TKG'larda canlı doğumların olması abort/gravida/parite sayılarını arttırdığı kanısındayız. Erken gebelik kayıplarının kromozomal anomali, uterus şekil bozukluğu gibi nedenlere bağlı olması sebebiyle bireylerin aldığı tedavi yada bebek isteklerinden vazgeçmesi abort/gravida/parite sayılarını düşürmüş olabilir.

Yapılan bir metaanalizde yüksek BMİ ile gebelik kaybı oranlarının artışı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (158). Buna karşın yapılan Piccini ve ark. bir çalışmada BMİ 'nin gebelik kaybı üzerine olan etkisi gösterilememiştir (159). Obut yaptığı çalışmada hastaların BMİ ortalamasını 23.7 ± 5.7 olduğunu bu durumun primer veya sekonder TKG'lı hastalarda benzer olduğunu belirtmiştir (154). Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ortancası 165 cm, ağırlık ortancası 68 kg, BMI ortancası 24.6 kg/m² saptandı. Çalışmamızda TKG'nın boy, ağırlık ve BMİ ilişkisi saptanmadı. Her ne kadar çalışmamızda bu sonuçlar bulunsada BMİ 'si yüksek hastaların metabolik sendrom, DM, PCOS gibi hastalıklar açısından bir risk faktörü olması nedeniyle TKG sıklığının artmasına yol açtığı kanaatindeyiz. Bununla birlikte her üç grupta primer gebelik kaybı olması, gruplar arasında fark gözlenmemesine yol açmış olabilir.

Düşük eğitim seviyesi, meslek ve ekonomik faktörlerin erken doğum ve abortusu sıklığı için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (160). Polat ve ark. çalışmalarında daha az eğitilmiş ve yaşlı kadınların daha fazla sayıda düşük yaptığı tespit edilmiştir (161). Çalışmamızda annelerin en sık lise mezunu (%29.1) ve ev hanımı (%63.9) olduğu; TKG'nın annenin mesleki ve eğitim durumları ilişkisi saptanmadı. Eğitim düzeyi arttıkça gebelik durumunun daha kontrollü olacağı, mevcut hastalığın erken fark edilmesi ve erken tedavisinin yapılacağı ve bu durumun abort öyküsünde azalma sağlayacağı kanaatindeyiz. Yorucu iş hayatı, ağır mesleki gruplar, stres faktörü abort öyküsünde meslek faktörünü önemli kılabilir.

Quenby ve ark. (162) TKG olgularında yaşayan çocuk varlığının başarılı bir gebelik ile ilişkili olduğunu belirtse, Brigham ve ark. (148) aksine önceki canlı doğum öyküsünün gebelik prognozunu etkilemediğini bildirmiştir. Çalışmamızda annelerin 78'inin (%25) yaşayan çocuk sayısı 1.12'sinin (%3.8) yaşayan çocuk sayısı 2 idi. Grup 3'te yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının yaşayan çocuk sayısı ile arasında ilişki saptanmadı. İlk gebelik kaybı 10-20 hafta arasında olan hastaların, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. İkinci gebelik sonlanma zamanının, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tanım olarak sekonder ve tersiyer TKG'larda zaten çocuk olması grup 3'teki çocuk sayısını anlamlı çıkarmış olabilir. Yaşayan çocuk olması başarılı bir gebelik öyküsünü düşündürmekte, konjenital ve anatomik bir anomali olmadığını düşündürmekle birlikte, TKG etiyolojisinin multifaktöriyel olması ve nedenlerin büyük oranda bilinmemesi nedeniyle arada ilişkinin olup olmadığını net olarak söylemek güçtür. İlk gebelik kaybı sonrası yaşayan çocuk sıklığının yüksek çıkması, ailelerin bu konuya daha çok önem vermeleri ve tedavi için daha fazla uğraşmaları nedeniyle olabilir.

Ailesel olarak TKG'ya yol açan risk faktörlerinin akraba evliliklerinde artış gösterebildiği belirtilmiştir. Ayrıca ebeveynlerin ailelerinde olan akraba evliliklerinde de, ebeveynlere ait risk faktörlerinde artacağı ifade edilmiştir (160). TKG olgularında etiyolojik faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda, akraba evliliğinin klinik başarı oranlarını etkilemediği belirtilmiştir (163). Çalışmamızda akraba evliliği oranı %23.2 olup; akrabalığın TKG arasında ilişkiye rastlanmadı.

Belirli genetik hastalıkların, akraba evliliğinde sıklığının artmasına bağlı olarak abortus sıklığını artırabileceği kanısında olsakta, akrabalıkta aktarılan patoloji sıklığının düşüklüğüne bağlı olarak istatistiksel olarak anlamsız çıktığı kanısındayız.

Bazı bağımlılıkların TKG'ları artırdığı ifade edilmiştir (160). Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörlerdendir. Yapılan bir çalışmada sigaranın yan etkilerinin doza bağımlı olarak gebelik kaybı riskini arttırdığı belirtilmiştir (164, 165). Nikotin, karbondioksit ve siyanid gibi komponentlerinin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileriyle plasental yetersizliğe yol açtığı ancak mekanizmanın tam olarak bilinmediği belirtilmiştir. Alkol, doza bağımlı yan etkileri olduğu bilinen bir teratojendir. Günde iki kadehin üzerinde alkol tüketimi spontan gebelik kayıp riskini ikiye katlamaktadır. Alkole bağlı yan etkiler sigara tüketimiyle artabilmektedir (166, 167). Bununla birlikte TKG ile obezite, sigara, alkol ve kafein tüketimi arasındaki ilişki belirsizdir (95). Speroff ve ark. sigara, alkol ve aşırı kahve tüketiminin artmış TKG sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan bir çalışmada günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin artmış spontan abortus sıklığında artışa yol açtığı bildirilmiş, ancak herhangi bir sınır tariflenmemiştir. 10 sigara/gün içen birinde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (97). Finan ve ark. habituel abortuslarda bir risk faktörü olarak sigara kullanımını, kontrol grubuna oranla daha sık olduğunu belirtmişlerdir (168). Ülkemizde yapılan bir çalışmada abortus grubu ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (163). Floyd ve ark. gebeliğin ilk 8 haftasında, sık alkol kullanımının hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabileceği belirtmiştir (169). Kline ve ark. tarafından abortus riskinin içmeyenlerle karşılaştırıldığında haftada iki defa alkol içen kadınlarda iki katına, her gün alkol alan kadınlarda 3 katına çıktığı bildirilmiştir (170). Yapılan başka bir çalışmada gebelik süresince düşük düzeyde alkol tüketiminin anlamlı abortus riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (171). Çalışmaya dahil edilen annelerin 70'i (%23.2) sigara ve 11'i (%3.6) alkol kullanıyordu. Çalışmamızda grup 3'te sigara kullanan gebelerin sigara kullanma sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Sigara içen annelerin ilk gebeliklerinin ilk 10 haftada ve 20 haftadan sonra gebelik kaybı yaşama oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında alkol kullanma sıklığı açısından farklılık saptanmadı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik

kayıplarının alkol ve sigara kullanımı ile arasında ilişki saptanmadı. İlk ve ikinci gebelik sonlanma zamanının sigara ve alkol alışkanlığı arasında ilişki saptanmadı. Literatürde bu konu ile çelişkili çalışmalar mevcuttur. Alkolün teratojen olduğu, sigaranın yüksek dozda plasental yetersizliğe yol açtığı düşünülürse sigara ve alkol alışkanlıklarının abort yapma potansiyellerinin olduğu söylenebilir. İlk gebelikte erken ve geç dönemde plasental yetersizliğe yol açarak düşüğe yol açmış olabilir. Ancak TKG etiyojisinin büyük oranda bilinmemesi, bilinen etiyojisinin multifaktöriyel olması nedeniyle sigara ve alkol faktörünün TKG etiyojisinde var demek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Matsua ve ark. endokrin fonksiyon bozuklukların TKG sıklığını artırabileceğini ifade etmiştir (172). Yapılan çalışmalar TKG olgularında folliküler faz androjen seviyelerinin, normal fertil kontrollere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (173-175). Uterus kanlanması ve endometrial glanduler hücrelerin sekretuar fonksiyonlarından sorumlu olan plasental protein 14'ün (glycodelin A) yüksek androjen seviyesi ile arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (176). Çalışmamızda hastaların FSH düzeyi ortancası 6.46 mIU/ml, LH düzeyi ortancası 4.56 mIU/ml, E2 düzeyi ortancası 37.48 pg/ml ve AMH düzeyi ortancası 2.24 ng/ml olarak saptandı. Çalışmamızda androjenlerin TKG ile ilişkisi olmadığı saptandı. Hasta popülasyonumuzda androjen bozukluğuna bağlı TKG'ların sıklığının düşük olmasına bağlı olarak verilerimizin anlamsız çıktığı kanısındayız.

Yapılan çalışmaların çoğunda TKG ile hipotiroidi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir (173, 177). Maruo ve ark. hipotiroidili kadınlarda spontan abortus oranının iki katına çıktığını işaret etmiştir. Bu çalışmada maternal tiroid hormon seviyelerinin abortus tehditinden sorumlu endokrin faktörlerden biri olduğunu belirtmişler ve abortus tanısı konulan 32 hastanın serbest T3 ve serbest T4 seviyelerinin aynı gebelik haftasındaki 21 gebeye oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (172). Yapılan çalışmaların çoğunda TKG ve hipotiroidi ile anlamlı ilişkiler saptanmış olsa da bazı çalışmalarda TKG ile hipertiroidi arasında ilişki kurulmuştur (178). Yapılan çalışmalarda antitiroid antikorlar, risk altındaki gebeler için bağımsız bir gösterge olarak öne sürülmüştür (179, 180). Ancak mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid oto-antikorların varlığının, immun sistemin yaygın olarak aktivasyonuna yol açtığı ve sonuçta fetoplasental yatağa karşı

artmış otoimmün bir reaktivite olduğu ileri sürülmüştür (180). Glinöer ve ark. otoantikörleri pozitif olan ötiroid kadınlarda, negatif olanlara göre abortus oranının 4 kat arttığını göstermişlerdir (181). Taşhan çalışmasında literatürün aksine abortus grubunda hipertiroidi olgularına rastladığını, ancak kontrol grubu ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadığını belirtmiştir (163). Obut çalışmasında hastaların %1.8'inde maternal hipertiroidi saptadığını belirtmiştir. Bu oran normal popülasyona oranla yüksek olduğu saptanmıştır (154). Aynı çalışma da hastaların %3.5'inde subklinik hipotiroidi, %4.4'ünde hipotiroidi olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda TSH düzeyi ortancası 1.99 mIU/ml, T3 düzeyi ortancası 4.96 pmol/ml, T4 düzeyi ortancası 13.27 pmol/ml, anti-TPO ortanca değeri 0.23 IU/ml ve anti-tiroglubin ortanca değeri 1.9 mIU/ml olarak saptandı. Hastaların %6.6'ında hipotiroidi mevcuttu. Çalışmamızda gruplar arasında tiroid hormonları, anti-TPO ve antitiroglubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. 10-20 hafta arasındaki ve 20 hafta sonrası kaybı olan ve olmayan hastalarda; TSH, serbest T3, serbest T4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. İlk gebelik sonlanma zamanının TSH, serbest T4, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. 20 haftadan sonra kayıp edilen fetüslerde annenin serbest T3 seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatür çalışmalarında TGK'da daha çok hipotiroidi saptansa da hipertoidiye de rastlanmaktadır. Her iki tiroid hastalığı da düşüğe yol açmaktadır. Çalışmamızda hastaların erken ve geç gebelik dönemleri arasında fark saptanmaması, hipotiroidi hastalarının aynı kategoride bulunmamaları her iki karşılaştırılan grupta eşit olmuş olmasından olabilir. Ayrıca coğrafi bölgelerin özellikleri ve kişilerin beslenme alışkanlıkları tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olmuş olabilir ve yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara sebebiyet vermiş olabilir. Hipertiroidinin artan metabolizma ile ilişkili olarak ikinci trimesterinde abortus sıklığını artırdığı kanısındayız. Kandaki serbest T3 seviyesinin yüksek olması artan ihtiyacın bir göstergesi olabilir.

Hiperprolaktineminin TGK ile ilişkisi tartışmalı olup (173), yapılan bir çalışmada hastaların %2.5'inde PRL yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada mid-foliküler fazdan erken luteal faza kadarki dönemlerde hiperprolaktinemi saptanmamıştır (182). Kadınlarda amenore, galaktore, infertilite, azalmış libido, TGK ile sonuçlanabilir. TGK'lı hastalarda hiperprolaktinemi ve hiperandrojenizmin

tedavisi ile daha sonraki gebelik kayıplarının önlenebileceği belirtilmiştir (183). Çalışmamızda hastaların PRL düzeyi ortancası 12.18 ng/ml olarak saptandı. Çalışmamızda 10-20 haftadaki kayıplarda PRL düzeyi düşük saptandı. 20 haftadan sonraki TGK'larda ve gebelik sonlanma zamanının PRL ilişkisi saptanmadı.

Korpus luteum tarafından salınan progesteron, endometriyumun sekretuar fonksiyonu ve erken gebeliğin desteklenmesi için kritik öneme sahiptir (173). Progesteron gebelikte corpus luteumdan salgılanmaya başlar ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasenta bu görevi üstlenir. TGK'ların %35'inde LFY olduğu belirtilmiştir (184). LFY ile TGK arasındaki ilişki kanıtlanabilmiş değildir ve luteal fazda endometrium biyopsisi ve progesteron ölçümü önerilmemektedir (185). Çalışmamızda hastaların 21. gün progesteron düzeyi ortancası 6.3 ng/ml olarak saptandı. Çalışmamızda progesteron düzeyi ve TGK arasında ilişki saptanmadı. Hastalarda lüteal faz defektine bağlı abortus sıklığının düşüklüğüne bağlı sonuçlarımız anlamsız çıkmış olabilir.

Literatürde Protein C ve Protein S eksikliği ile ilgili çalışmalara diğer hereditör trombofil faktörlerinde olduğu kadar sık rastlanmamaktadır. Protein C-S eksikliği ile TGK arasında ilişki literatürde oldukça çelişkili sonuçlar mevcuttur. Protein S ile TGK arasında ilişki bulan (16, 93, 152, 186, 187); bulmayan yayınlar (188, 189) mevcuttur. Ancak geniş serili meta-analiz sonucuna göre protein S eksikliğinde TGK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artış saptanmışken, protein C ile fetal kayıp riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir (16). Önderoğlu ve ark. TGK ve trombofilik anomaliler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında Protein S, Protein C düzeylerinin TGK olgularında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (158). Çalışmanın sonucunda trombofil insidansını, TGK olgularında yüksek tespit ederek, TGK olgularında genetik trombofililerin major etiyolojik faktör olarak araştırılması gerektiğini bildirmişleridir (152). Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikorlar, otoimmün hastalık sonucu artan antifosfolipit antikorlardır ve bu antikorlar humoral veya hücresele yanıtta vücudun kendisine saldırır. Bu antikorlar trombosit ve damar endoteline karşı meydana gelir ve tromboza, spontan düşüklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar TGK'lı kadınların %10-16'sında antifosfolipid

antikorlarının varlığını ortaya koymuştur (96). Hastaların lupus antikor ortanca değeri 34.67 sn protien C ortanca değeri %108.96, protein S ortanca değeri %75.56 ve aktive protein C rezitansı oranı ortanca değeri 0.91 olarak saptandı. Çalışmamızda lupus antkikorlar, protein C, protein S ve aktive protein C'nin TGK ile ilişkisi saptanmadı. 2.Gebeliğini 20 hafta üzerinde kaybeden gebede protein C seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatür çalışmalarında bizim sonucumuzun tersi olarak protein C anlamsız, protein S yüksek olarak bulunmuştur. Bu değerlerin anlamlı olup olmadığını söylemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte TGK olan hastalarda protein C,S değerlerine bakılmasında fayda olduğunu düşünmekteyiz. Antifosfolipid antikorları, lupus antikorları otoimmün hastalık sonucu artan antikorlar olup otoimmünitenin vücudun kendisine saldırması sonucu TGK'lara yol açabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte her üç grupta primer gebelik kaybı olması, gruplar arasında fark olmamasına yol açmış olabilir.

1943 yılında Levine ABO uyumsuzluğunun erken düşük ve ölü doğumlara neden olduğunu göstermiştir. Bu tarihten sonra çeşitli araştırmacılar A grubu erkeklerle evlenen O grubu kadınlarda artmış düşük olduğunu ve bunun özellikle A grubu çocuklar için geçerli olduğunu bildirdiler (190, 191). Hindistan Pune şehrinde yineleyen düşükten yakınan 79 çift ABO kan grup fenotiplerinin belirlenmesi ve düşük nedeni olarak ABO uyuşmazlığının saptanabilmesi amacı ile incelenmiş, erkeklerin çoğunluğunun A grubu olduğu, kadınlarında en sık B grubu olduğu belirtilmiştir (192). Yapılan çalışmalarda Rh izoimmünizasyonu ile abortus sıklığının artabileceği gösterilmiştir (193, 194). Ancak Taşhan çalışmasında, literatürle uyumlu olarak Rh faktörü yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar tespit edilmediğinden bahsetmiştir (163). Çalışmaya dahil edilen grupların 34'ünde (%11.3) ABO kan uyuşmazlığı ve 15'inde (%5) Rh uyuşmazlığı saptandı. Çalışmamızda kan grupları ve TGK anlamlı bir ilişki saptanmadı. Eşlerin eritrositlerinin membranlarında yer alan antijenlerdeki uyumsuzluğun TGK'da rolü olabileceği kanaatindeyiz. Rh uyuşmazlığı için literatürde abortusu arttırdığı belirtilmekle beraber TGK açısından fark bulunmadığı belirtilmiş bu bulgularla çalışmamız sonuçlarının paralel olduğu bulundu. Ancak prenatal ve antenatal

takiplerin daha sıkı yapılması ve rhogam kullanımının yaygınlaşması sebebiyle sonuçlarımızın anlamsız çıktığı söylenebilir.

Parental kromozom düzensizliği, TKG'nın bir nedeni olarak ilk kez 1967 yılında bildirilmiştir (154). Parental kromozom anomalileri TKG'ların %2-4 ünden sorumlu tutulmaktadır. Bu oran düşük olmakla birlikte çiftlerin her ikisinin de karyotiplerinin araştırılması gerekliliği belirtilmektedir. Tehrapel ve ark.'nın çalışmalarında majör kromozom anomalisi %2.9 olarak saptanmıştır. Bu oranın genel popülasyondan 5-6 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Kadın/erkek anomali oranı 2:1 olduğu söylenmiştir (8). Kromozom anomalileri ilk trimester kayıplarının yaklaşık %50-60'ında, ikinci trimester kayıplarının yaklaşık üçte birinde bulunmuştur (154). Yapılan çalışmalarda saptanan karyotip bozukluğu olan hasta oranının %3-4 seviyesinde olduğu ve annede daha sık tespit edildiği ifade edilmiştir (8, 195-198). Jaslow ve ark. yaptıkları bir çalışmada TKG olgularında % 2.5 ile %10.2 arasında parental karyotip anomalisi olduğunu belirtmişlerdir (199). Yapılan bir başka çalışmada TKG öyküsü olan hastalarda %3-6 arasında kromozomal anomali olduğu ve bu durumun normal popülasyona göre on kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada en sık karşılaşılan anormalliklerin dengeli translokasyon ve inversiyon anomalileri olduğu bildirilmiştir (200). Fuente ve ark. TKG nedeniyle 158 çifti değerlendirmiş hastaların 12 (%7.6)'sinde kromozomal anomali saptamışlardır. Kromozom anomalisi saptanan hastaların kadın/erkek oranının 1.4/1 olduğunu belirlemişlerdir (197). Niroumanesh ve ark. tekrarlayan gebelik kayıpları olan 100 çift üzerinde yaptıkları çalışmada kromozomal anomali saptanan hastaların %8'inin kadın, % 5'inin erkek olduğunu saptamışlardır (198). Dengeli translokasyon tipi düzensizlikler, abortusların başlıca nedeni kabul edilmektedir. TKG'sı olan çiftlerde, dengeli translokasyon görülme sıklığı %0'dan %14.29'a kadar değişen çok farklı oranlarda rapor edilmektedir. TKG'lı çiftlerde en sık olarak resiprokal tip dengeli translokasyona rastlanıldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada akraba evliliği olmayan bir çalışmada, hastaların %6.9'unda majör kromozom düzensizliği olduğunu belirlemişlerdir. Bu kromozom anomalilerinin %16'sının kadında, %14'ünün erkekte olduğunu saptamışlardır (195). Çalışmamızda maternal grupta 11 (%3.6) ve paternal grupta 9 (%3) hastada karyotip bozukluğu saptandı. Grup 1'de ve ilk 10 haftalık gebelik kaybında abortusların geliştiği dikkati çekse de istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. Karyotip bozukluğu oranımız literatür ile uyumlu olup, annede daha sık olma sebebi fetüse geçen mitokondrinin anne kaynaklı olması ile ilişkili olabilir. Bu durum yaşamla bağdaşmayan kromozal bozukluklarda, fetüste sentezlenen bir enzim veya protein sebebi kısa sürede fetal ölüm gerçekleştiği kanısındayız.

Trombozun artması trombofili olarak tanımlanır ve TGK vakalarında trombofili araştırılmaktadır. Bunlar içinde en çok araştırılanlar FVL, MTHFR C677T ve protrombin 20210A mutasyonlarıdır (155). Gebelik sırasında XIII düzeyi %70'lere varan bir azalma göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte anlamlı ölçüde bir değişiklik göstermedikleri söylenmektedir (201). ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 1998 de antifosfolipid antikorlarının görülme sıklığının %0.2 olduğu, ancak TGK'sı olan kadınlarda bu oranın %20 lere çıktığı belirtilmiştir (202). Zammiti ve ark idiopatik tekrarlayan erken gebelik kayıpları için FVL mutasyonunun daha çok 10-12. gebelik haftalarında pik yaptığını, 8. gebelik haftası öncesinde etkili olmadığını yayınlamışlardır (203). Roque ve ark. 10 hafta öncesi erken gebelik kayıpları ile kalıtsal trombofililerin ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (204). Önderoğlu ve ark. TGK ve trombofilik anomaliler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; FVL, F II G20210 defekt sıklıklarını TGK olgularında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (155). FVL mutasyonu batı toplumlarında ortalama %4-10 oranındadır (15). Ülkemizde yapılan çalışmalarda TGK'sı olan hastaların FVL mutasyon oranının %7.9-18.2 arasında pozitif olduğu ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (155, 205, 206). Literatür çalışmalarının bazılarında ise TGK olan hastalar ile kontrol grubu arasında FVL mutasyonu açısından fark olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (89, 152, 207). Hashimoto ve ark. (208), Yusoff ve ark. (209) ve Dizon ve ark (210) 3 ve daha fazla 1.trimester düşük öyküsü olan ve düşük öyküsü olmayan kontrol grubunda FVL mutasyonunu araştırmışlar ve hiçbir olguda FVL mutasyonu olmadığını belirtmişlerdir. Kutteh ve ark. 28 primer düşüğü 22 sekonder düşüğü olan 50 hastalık vaka grubunu 50 hastadan oluşan kontrol grubu ile FVL taşıyıcılığı açısından karşılaştırdıklarında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (88). Grandone ve ark. tekrarlayan erken gebelik kaybı olan grupla kontrol grubu arasında FVL gen mutasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit

etmemişlerdir (211). Rey ve ark. literatürde 1975-2002 yılları arasında yapılmış çalışmaları incelemişler ve FVL mutasyonu erken ve geç TKG ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (16). Meta-analiz sonucunda, erken TKG'sı olan hastaların değerlendirilmesinde FVL mutasyonu araştırılması önerilmektedir (16). Robertson ve ark.'nın 1991-2002 yılları arasında yapılan 25 çalışmayı içeren sistematik derlemesinde Geç (>20 hafta) gebelik kaybı ile FVL arasındaki ilişkiyi erken TKG ile FVL mutasyonu arasındaki ilişkiden daha kuvvetli bulmuşlardır. Homozigot FVL mutasyonu erken gebelik kayıplarında diğer trombofililere göre daha riskli olarak değerlendirilmiştir (85).

Protrombin gen mutasyonu protrombinin fazla aktive olmasına neden olur ve bunun sonucunda da venöz trombozlar gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada başlangıçta venöz tromboemboli öyküsü olan kadınların %13-17'sinde bu mutasyonun olduğu ve hamilelik sırasında da bu mutasyon taşıyıcılarında %0.5 oranında gerçek pıhtılaşma riski olduğu bildirilmiştir (212). Tal ve ark. yaptıkları çalışmada protrombin gen mutasyonunun ve MTHFR homozigot mutasyonunun sık görülmediği şeklindedir (213). Pihusch ve ark. çalışmalarında Protrombin gen mutasyonlarının TKG'lı olgularda daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (214). Değişik toplumlarda Protrombin gen mutasyonu görülme sıklığını; % 2-4, TKG olgularında ise % 7.8 saptamışlardır (215). Rey ve ark. 2003 yılında yaptıkları bir metaanalizde de protrombin gen mutasyonun tekrarlayan birinci trimester kayıplarını ve geç tekrar etmeyen fetal kayıp oranını arttırdığı belirtilmiştir (16).

MTHFR gen mutasyon çalışması iki gende (C677T ve A1298C) çalışılmaktadır. Literatürde TKG olgularında MTHFR gen mutasyon sıklığını kontrol grubuna göre yüksek saptayan yayınlar olmakla beraber, fark bulmayan yayınlar çoğunluktadır (89, 91, 216). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MTHFR gen mutasyon pozitifliği %45.8-%70.97 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup TKG ile kontrol grubu arasında MTHFR gen mutasyonu yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (155, 217, 218) Obut çalışmasında 60 (%52.6) hastada MTHFR C677T ve 62 (%54.3) hastada MTHFR A1298T'nin pozitif olduğunu belirlemiştir (154). MTHFR gen mutasyonunun değerlendirildiği iki metaanalizin sonucuna göre TKG da etiyolojik neden olmadığı sonucuna varılmıştır

(16, 219). Foka ve ark. (89) Carp ve ark. (220) ve Pauer ve ark. (221) yaptıkları çalışmalarda MTHFR C677T homozigot mutasyon oranlarını 3 veya daha fazla erken gebelik kaybı olan olguları değerlendirmeye aldıkları çalışmalarında TKG'da MTHFR Mutasyonunun gruplar arasında farklı olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.

Hastaların mutasyonları incelendiğinde; %11.9 hastada homozigot ve %41.7 hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu saptandı. %12.3 hastada homozigot ve %43 heterozigot MTHFR-677 mutasyonuna saptandı. %17.9 hastada 4G/4G ve %3.3 hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptandı. %0.3 hastada homozigot ve %11.9 heterozigot FVL mutasyonu saptandı. %1 hastada homozigot ve %18.9 hastada heterozigot Faktör-13 mutasyonu saptandı. %1 hastada homozigot ve %4 hastada heterozigot Faktör-2 mutasyonu saptandı. Grupların MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, FVL mutasyon ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. 10-20 hafta arasındaki kayıplarda homozigot MTHFR-1298 sıklığının anlamlı arttığı saptandı. Faktör 13'ün grup 2'deki ve 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda faktör 13'ün heterozigot sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. 0-10 haftada gebelik kaybı olan hastalarda, FVL heterozigot mutasyonu; 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda FVL homozigot mutasyonu, faktör 13 heterozigot mutasyonu ve faktör 2 mutasyon sıklığı anlamlı olarak artmıştı. Bu konuda literatür çalışmalarında olan çelişkili sonuçları çalışmalara dahil edilen popülasyonların etnik ve genetik özelliklerinin farklı olması, çalışma kapsamına alınan olgu sayılarının farklı olması ile açıklamak mümkün olabilir. Mutasyon oranının ortalamadan çok düşük veya çok yüksek derecede çıkması o popülasyonun etnik kökenine, akraba evliliği sıklığına bağlanabilir. Akraba evliliği ile aynı mutasyona uğramış olan genetik yapının aktarılması sonucu sıklık artmış olabilir.

Anatomik nedenler TKG'ların %10-20'sinden sorumlu olduğu bunların; konjenital nedenlerden müllerian kanal defektleri, uterin enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar, leiomyomlar, küretaj ya da endometrial polipler gibi edinsel nedenler olduğu belirtilmiştir. Konjenital nedenlerin TKG etiolojisinde daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bir meta-analizde uterin septumu olan hastaların ilk trimester düşük oranının önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir

(200). Gönüllü'nün TKG öyküsü olan hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %4'ünde anatomik nedene rastlamış ve bu anatomik nedenler arasında en sık uterin septum olduğunu belirtmiştir (222). Yapılan başka bir çalışmada TKG nedeniyle incelenen hastaların yaklaşık %15'inde uterin anatomik bozukluklara rastlandığı bildirilmiştir (223). Başka bir çalışmada hastaların %5.5'inde konjenital uterin malformasyon olduğu ve bunların %15.4 ünde 3'den fazla düşük öyküsü olduğu bildirilmiştir (200, 224). Septat uterus kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (63). Erken gebelik kayıplarının çoğunda uterus içerisinde septum tespit edilmiştir (225, 226). Gebelik kaybı uterin küretajın en sık endikasyonu olmakla birlikte, küretajlar nedeniyle oluşan adezyonlar gebelik kaybının bir nedeni haline gelmiştir. Yapılan bir çalışmada 292 intrauterin adezyonlu ve tedavi yapılmamış kadının %45'i hamile kalmış ve bu gebeliklerin %40'ı spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Buna karşın 572 intrauterin adezyonlu ve adezyolizis uygulanan kadınlardan %52'si gebe kalmış ve %23'ü spontan abortus ile sonlanmıştır (227). Çalışmamızda hastaların %10.7'inde uterin anomali ve %12.7'sinde tubal anomali saptandı. Tubal ve uterin anomali sıklığı gruplar arasında benzerdi. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının sağ tubal yapının kapalı olma sıklığı anlamlı yüksek saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı. İlk gebelik sonlanma zamanının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı. Literatür çalışmalarında erken ve geç dönemde düşük riskinin arttığını bildiren yayınlar olduğundan, anatomik olarak konjenital ve edinsel Uterin anomalilerin fetüsün yerleşmesine veya büyümesine izin vermediğinden TKG'ların erken ve geç dönem olarak olgulara göre değişiklik gösterdiği kanısındayız.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle bazı hasta verilerine ulaşamamış ve ek tetkik istenememiştir. Bazı anomalilerin oranlarının düşük olması sebebiyle, sonuçlar anlamsız çıkmıştır. Çalışmanın retrospektif olması ve dosya kayıtlarının tam olmaması sebebiyle TKG yaşayan hastaların kayıplarında yaşanan patolojilerin (anatomik ve endokrin patolojiler) ne oranda tedavi edildiği konusunda herhangi bir bilgi yoktur. Fetusların otopsi raporu olmaması sebebiyle, feal kayba yol açan neden tam olarak belirlenememiştir.

7. SONUÇLAR

Hastaların %65,9 grup 1, %4'ü grup 2 ve %30,1 grup 3'teydi. Grup 1'deki erken kayıp, grup 2'de 20 haftadan sonraki kayıp sıklıkları yüksek saptandı.

Çalışmamızda olguların %41,7'sinde hereditör trombofili, %15,2'sinde abortuslarda endokrin anormallik, %7,9'unda immünolojik anormallik, %6'sında ebeveynlerde karyotip anormalisi, %5'inde anatomik bozukluk %34,1'ünde ise birden fazla bozukluğun birlikte olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancasının 28 yıl olduğu saptandı. Yaş ve TKG arasında ilişki saptanmadı. Hastaların gravida ortancası 3, parite ortancası 0 ve abort ortancası 2 olarak saptandı. Grup 3 teki abort/gravida/parite sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı. 10-20 haftada gravida ve abort sıklığı yüksek, 20 haftadan sonra ise gravida ve parite sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. İlk gebeliğin sonlanma zamanı geç olanlarda abort/gravida/parite sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ortancası 165 cm, ağırlık ortancası 68 kg, BMI ortancası 24,6 kg/m² saptandı. Çalışmamızda annelerin en sık lise mezunu (%29,1) ve ev hanımı (%63,9) olduğu saptandı. TKG'nın boy, ağırlık, BMI, akrabalık annenin mesleki ve eğitim durumları ile ilişkisi saptanmadı.

Çalışmamızda akraba evliliği oranı %23,2 olup; akrabalığın TKG arasında ilişkiye rastlanmadı.

Çalışmamızda annelerin 78'inin (%25) yaşayan çocuk sayısı 1, 12'sinin (%3,8) yaşayan çocuk sayısı 2 idi. Grup 3'te yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının yaşayan çocuk sayısı ile arasında ilişki saptanmadı. İlk gebelik kaybı 10-20 hafta arasında olan hastaların, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. İkinci gebelik sonlanma zamanının, sonraki dönemde yaşayan çocuk sayısı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen annelerin 70'i (%23,2) sigara ve 11'i (%3,6) alkol kullanıyordu. Grup 3'te sigara kullanan gebelerin sigara kullanma sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında alkol kullanma sıklığı açısından farklılık saptanmadı. Sigara/alkol'ün gebeliğin sonlanma süresi ile arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen grupların 34'ünde (%11,3) kan uyuşmazlığı ve 15'inde (%5) Rh uyuşmazlığı saptandı. Kan grupları ve TGK anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların FSH düzeyi ortancası 6,46 mIU/ml, LH düzeyi ortancası 4,56 mIU/ml, E2 düzeyi ortancası 37,48 pg/ml, PRL düzeyi ortancası 12,18 ng/ml, AMH düzeyi ortancası 2,24 ng/ml ve 21. gün progesteron düzeyi ortancası 6,3 ng/ml olarak saptandı. Çalışmamızda andorejenlerin TGK ile ilişkisi olmadığı saptandı. 10-20 haftadaki kayıplarda PRL düzeyi düşük saptandı. 20 haftadan sonraki TGK'larda ve gebelik sonlanma zamanının PRL ilişkisi saptanmadı.

Çalışmamızda TSH düzeyi ortancası 1,99 mIU/ml, T3 düzeyi ortancası 4,96 pmol/ml, T4 düzeyi ortancası 13,27 pmol/ml, anti-TPO ortanca değeri 0,23 IU/ml ve anti-tiroglobulin ortanca değeri 1,9 mIU/ml olarak saptandı. Hastaların %6,6'ında hipotiroidi mevcuttu. Gruplar arasında tiroid hormonları, anti-TPO ve antitiroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. 10-20 hafta arasındaki ve 20 hafta sonrası kaybı olan ve olmayan hastalarda; TSH, serbest T3, serbest T4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. İlk gebelik sonlanma zamanının TSH, T4, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. 20 haftadan sonra kayıp edilen fetüslerde annenin serbest T3 seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hastaların lupus antikor ortanca değeri 34.67 sn protien C ortanca değeri %108.96, protein S ortanca değeri %75.56 ve aktive protein C rezitansı oranı ortanca değeri 0,91 olarak saptandı. Lupus antikorlar, protein C, protein S ve aktive protein C'nin TGK ile ilişkisi saptanmadı. 2.gebeliğini 20 hafta üzerinde kaybeden gebede protein C seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda tüm olgularda en az bir erken gebelik kaybı , 48 (%15.9) hastada 10-20 hafta arasında en az bir gebelik kaybı ve 15'inde (%4.9) en az bir 20

hafta sonrası gebelik kaybı olduğu saptandı. Grup 1’de ve ilk 10 haftalık gebelik kaybında abortusların geliştiği dikkati çeksede istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastaların mutasyonları incelendiğinde; %11.9 hastada homozigot ve %41.7 hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu saptandı. %12,3 hastada homozigot ve %43 heterozigot MTHFR-677 mutasyonuna saptandı. %17,9 hastada 4G/4G ve %3,3 hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptandı. %0,3 hastada homozigot ve %11,9 heterozigot FVL mutasyonu saptandı. %1 hastada homozigot ve %18,9 hastada heterozigot Faktör-13 mutasyonu saptandı. %1 hastada homozigot ve %4 hastada heterozigot Faktör-2 mutasyonu saptandı. Grupların MTHFR-1298, MTHFR-677, PAI, faktör V leiden mutasyon ve faktör 2 defekt sıklıkları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. 10-20 hafta arasında homozigot MTHFR-1298 sıklığının anlamlı arttığı saptandı. Faktör 13’ün grup 2’deki ve 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda faktör 13’ün heterozigot sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. 0-10 haftada gebelik kaybı olan hastalarda, faktör V leiden heterozigot mutasyonu; 20 haftadan sonra gebelik kaybı olan hastalarda faktör V leiden homozigot mutasyonu, faktör 13 heterozigot mutasyonu ve faktör 2 mutasyon sıklığı anlamlı olarak artmıştı.

Hastaların %10.7’inde uterin anomali ve %12.7’sinde tubal anomali saptandı. Tubal ve uterin anomali sıklığı gruplar arasında benzerdi. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının sağ tubal yapının kapalı olma sıklığı anlamlı yüksek saptandı. 10-20 hafta ve 20 haftadan sonraki gebelik kayıplarının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı. İlk gebelik sonlanma zamanının uterin anomaliler ile arasında ilişkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak; TKG etiyojisinde birçok faktörün rolü olduğu saptandı. Bu faktörlerin bazılarının tedavi edilebilmesi açısından TKG etiyojisinin belirlenmesi önemlidir. Bu faktörlerin bazıları tüm TKG tiplerine etki etse de, bazı faktörler özellikler bir gruba (primer/sekonder/tersiyer) etki etmektedir. Bu faktörler ayrıca gebelik sonlanma zamanları üzerine de etkindir.

8. KAYNAKLAR

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368:601–11.
2. van den Berg MM, 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.
3. Kolte A, Bernardi L, Christiansen O, Quenby S, Farquharson R, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*. 2014;30(3):495-8.
4. Karlı P. Abortus Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, İki Yıllık Deneyim. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg*. 2017;3(3):565-70.
5. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(5):558-63.
6. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2017. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx> Erişim tarihi: 05.09.2018.
7. Aksin Ş. Tekrarlayan gebelik kayıpları. *Van Tıp Derg*. 2017;24(4):410-4.
8. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(2):412-24.
9. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1999;11(5):435-9.
10. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 1997;12(2):387-9.
11. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 1994;1(2):138-42.

12. Cabik DJ, Swingler R, Wardle PG, Regan L, Bacbos M, Forquharson RG, et al. Early prenatal. In: Risk pregnancy, management options. 4th. Ed (Cheff Edt: James D.) Saunders. 2011;57-160.
13. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. American Journal of Reproductive Immunology. 1991;26(1):23-7.
14. Christiansen OB, Andersen A-MN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility. 2005;83(4):821-39.
15. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2000;14(5):839-54.
16. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. The Lancet. 2003;361(9361):901-8.
17. Cunningham FG, Gant N, Leveno KJ, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Williams Obstetrics. New York : McGraw-Hill. 2001.
18. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2015;42(1):15-25.
19. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2006;21(9):2216-22.
20. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. April 2011. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf Son erişim tarihi: 18.10.2018.
21. Kolte A, Van Oppenraaij R, Quenby S, Farquharson R, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2014;29(5):931-7.

22. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 1999;72(3):427-30.
23. Cao X, Cui Y, Zhang X, Lou J, Zhou J, Wei R. The correlation of sperm morphology with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(33):55646.
24. Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites and bisphenol A and associations with follicular-phase length, luteal-phase length, fecundability, and early pregnancy loss. *Environmental Health Perspectives*. 2015;124(3):321-8.
25. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, Mumford SL, Perkins NJ, Ye A, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(3):375. e1-. e11.
26. Roberts C, Algert C, Ford J, Nippita T, Morris J. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod*. 2016:1-7.
27. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12.
28. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1994;37(3):625-34.
29. Heuser C, Dalton J, Macpherson C, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(4):343. e1-. e5.
30. Tulandi T, Al-Fozan H. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. www.uptodate.com. Son erişim tarihi: 10.10.2018.

31. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod.* 2002;17(2):446-51.
32. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, Davis R, Norton ME. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2006;107(5):1098-102.
33. Braekeleer MD, Dao T-N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5(5):519-28.
34. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, Ness RB, Harger J, Nagel T, et al. A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001;185(3):563-8.
35. Drugan A, Greb A, Johnson MP, Krivchenia EL, Uhlmann WR, Moghissi KS, et al. Determinants of parental decisions to abort for chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis.* 1990;10(8):483-90.
36. Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, Ober C. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertility and Sterility.* 1989;51(5):811-4.
37. Byrne JL, Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1994;37(3):693-704.
38. Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod.* 2003;18(1):182-8.
39. Munné S, Sandalinas M, Magli C, Gianaroli L, Cohen J, Warburton D. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis.* 2004;24(8):638-43.

40. Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens)*. 2014;13(3):314-22.
41. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertility and Sterility*. 1997;68(5):806-9.
42. Poglar K, Hill JA. Progesterone inhibits invitro embryotoxic factor production in women with recurrent sbontaneous abortion. *Proc Soc Gynecol Invest*. 1994;41:22-6.
43. Kuohung W, Hornstein MD, Barbieri RL, Barss VA. Evaluation of female infertility. www.uptodate.com Son erişim:10.10.2018
44. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2000;15(suppl_1):46-59.
45. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, Théron-Gérard L, Snaifer E, Cedrin-Durnerin I, et al. Hypothyroidism: from the desire for pregnancy to delivery. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilite*. 2007;35(3):240-8.
46. Palomba S, Orio Jr F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3498-503.
47. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):524-9.
48. Rushworth F, Backos M, Rai Ra, Chilcott I, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod*. 2000;15(7):1637-9.

49. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;179(6):1583-6.
50. Lazarus J, Premawardhana L. BEST PRACTICE NO 184 Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology*. 2005;58(5):449-52.
51. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;112(1):85.
52. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2858-64.
53. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15(3):612-5.
54. Jakubowicz DJ, Seppälä M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1126-33.
55. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2002;78(3):487-90.
56. Glueck C, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2001;75(1):46-52.
57. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion

among insulin-dependent diabetic women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1985;153(4):439-42.

58. Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: a true clinical entity or a spurious finding? *Fertility and Sterility*. 1998;70(2):253-5.

59. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2377-84.

60. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Seminars in reproductive endocrinology*. Thieme Medical Publishers. 1988; 6(2): 217-33.

61. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 2003;18(1):162-6.

62. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. Pregnancy: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1994;9(7):1328-32.

63. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Hum Reprod*. 2000;73(1):1-14.

64. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertility and Sterility*. 1989;51(5):747-55.

65. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285.

66. Pabuccu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergun A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertility and Sterility*. 1997;68(6):1141-3.

67. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 2011;96(3):530-5.
68. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertility and Sterility*. 2004;81(3):662-9.
69. Ito K, Karasawa M, Kawano T. Involvement of decidual Valpha 14 NKT cells in abortion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;97:740-4.
70. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346-56.
71. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2003;15(3):225-31.
72. Hill J, Choi B. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*. 2000;55:91-7.
73. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001.(Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;78(2):179.
74. Dhont M. Recurrent miscarriage. *Current Womens Health Reports*. 2003;3(5):361-6.
75. Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):959-63.
76. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(5):1146-55.

77. Laude I, Rongieres-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(01):18-21.
78. Tiscia G, Colaizzo D, Chinni E, Pisanelli D, Sciannamè N, Favuzzi G, et al. Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;101(02):309-13.
79. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bohring A, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(5):573-8.
80. Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, et al. Polymorphisms in the annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Molecular Hum Reprod*. 2011;17(7):447-52.
81. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2012;98(2):383-8.
82. Karata S, Aydin Y, Ocer F, Buyru A, Balci H. Hereditary thrombophilia, anti- beta2 glycoprotein 1 IgM, and anti- annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012;67(3):251-5.
83. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage—prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*. 2002;17(2):442-5.
84. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high risk pregnancies in women with thrombophilia *Blood Reviews* 2009; 23: 143-7.
85. Robertson L, Wu O, Langhorne P. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol*. 2006;132:171-96.

86. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2001;16(5):961-5.
87. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A (20210) mutations. *Haematologica.* 2002;87(2):177-81.
88. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility.* 1999;71(6):1048-53.
89. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, Karas G, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000;15(2):458-62.
90. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals: effects of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1967;122(3):583-90.
91. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Ron-El R, Kornberg Y, Sela B. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2001;45(2):65-71.
92. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;180(3):660-4.
93. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briet E, Berntorp E, Conard Ja, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet.* 1996;348(9032):913-6.

94. Tait R, Walker ID, Perry D, Islam S, Daly M, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British Journal of Haematology*. 1994;87(1):106-12.
95. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and Sterility*. 2003;79(5):1136-40.
96. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. Recurrent Early Pregnancy Losses. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6th ed. 1999 Lippincott Williams & Wilkins
97. Chatenoud L, Parazzini F, Di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Annals of Epidemiology*. 1998;8(8):520-6.
98. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Brink Henriksen T, Jørgen Secher N. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol and Alcoholism*. 2002;37(1):87-92.
99. Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2014;57(6):518-25.
100. Stephenson MD. Management of recurrent early pregnancy loss. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2006;51(4):303-10.
101. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and Sterility*. 2000;73(2):406-11.
102. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):1161-3.

103. Goldberg J, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Human Reproduction* (Oxford, England). 1997;12(10):2151-3.
104. Smit JG, Overdijkink S, Mol BW, Kasius JC, Torrance HL, Eijkemans MJ, et al. The impact of diagnostic criteria on the reproducibility of the hysteroscopic diagnosis of the septate uterus: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1323-30.
105. Sersam LW. The Value of Transvaginal Sonography Performed before Diagnostic Hysteroscopy for the Evaluation of Uterine Cavity in Infertile Women. *Iraqi Academic Scientific Journal*. 2007;6(4):276-85.
106. Orazi C, Lucchetti MC, Schingo PM, Marchetti P, Ferro F. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. *Pediatric Radiology*. 2007;37(7):657-65.
107. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, Sarisoy HT, Corakci A, Ozeren S. Diagnostic accuracy of real- time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high- risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2010;38(3):123-7.
108. Bermejo C, Ten PM, Cantarero R, Diaz D, Pedregosa JP, Barrón E, et al. Three- dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(5):593-601.
109. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(4):S133-S8.
110. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertility and Sterility*. 2006;85(2):446-50.

111. Gaboon NE, Mohamed AR, Elsayed SM, Zaki OK, Elsayed MA. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015;45(1):208-13.
112. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*. 2004;81(5):1296-301.
113. Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, et al. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)–Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):539.
114. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.
115. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):E44-E8.
116. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertility and Sterility*. 2000;74(2):335-7.
117. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. β 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004;104(12):3598-602.
118. Arnout JM, Vermeylen J. Lupus anticoagulants: Mechanistic and diagnostic considerations. *Hughes Syndrome*: Springer; 2006. p. 291-306.
119. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau J. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;96(1):37-50.

120. Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2010;39(3):148-52.
121. Laird S, Tuckerman E, Cork B, Linjawi S, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2003;9(2):163-74.
122. Clark DA. Is there any evidence for immunologically mediated or immunologically modifiable early pregnancy failure? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2003;20(2):63-72.
123. McKnight K, McKenzie LJ. Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction. 2016:37-50
124. Yenice MG, Tuğcu V, Arş BDSKE. Tekrarlayan gebelik kayıplarında erkek kaynaklı nedenler ve tedavi yöntemleri. *Androloji Bülteni*.18(65):111-4.
125. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*. 2005;14(3):165-81.
126. Saxena SG, Desai K, Shewale L, Ranjan P. Pre-implantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in couples of Indian ethnicity: Is there a scope? *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014;7(1):25.
127. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reproductive Biomedicine Online*. 2006;13(6):869-74.
128. Munné S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertility and Sterility*. 2002;78(2):234-6.

129. Werlin L, Rodi I, DeCherney A, Mareello E, Hill D, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2003;80(2):467-8.
130. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(1):9-17.
131. Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(6):1669-75.
132. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 21(10);CD000112.
133. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Hebert P, Jamieson J, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(2):134-42.
134. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(4):500-8.
135. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2455-7.
136. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(4):489-97.
137. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and Sterility*. 1998;70(2):246-52.

138. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *Journal of Ovarian Research*. 2015;8(1):77.
139. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott Jr RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2017;107(2):430-8. e3.
140. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1668-74.
141. Tulandi T, Al-Frozan HM. Management of couples with recurrent pregnancy loss. <https://www.uptodate.com/> Erişim tarihi: 01.10.2018.
142. Daya S. Evaluation and management of recurrent spontaneous abortion. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 1996;8(3):188-92.
143. Katz VL, Kuller JA. Recurrent miscarriage. *American Journal of Perinatology*. 1994;11(6):386-97.
144. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1994;9(7):1328-32.
145. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018:1-8.
146. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertility and Sterility*. 2004;81(2):367-73.

147. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and Sterility*. 1996;66(1):24-9.
148. Brigham S, Conlon C, Farquharson R. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2868-71.
149. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *American Journal of Human Genetics*. 1964;16(1):1.
150. Nelen W, Braat D. Selective karyotyping in repeated miscarriage. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2007;151(15):848-9.
151. Hogge WA, Prosen TL, Lanasa MC, Huber HA, Reeves MF. Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(4):384. e1-. e8.
152. Onderoglu L, Baykal C, Al R, Demirtas E, Deren O, Gurgey A. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2006;33(1):50-4.
153. Fandom PA, Kilby MD. Genetic risk of recurrence, and genetic counselling E. In: *Risk pregnancy, management options*. 4th. Ed. (Cheff Edt: James D.) Saunders. 2011;35-54.
154. Obut M. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi) Diyarbakır 2011.
155. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg*. 2010;20(3):93-97.
156. Boztosun A, Kumru S, Gödekmerdan A. Rekürren spontan abortuslarda lenfosit subgrupları ve sitokinlerin rolünün araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Derg*. 2004;18(3):147-55.

157. Çot Ö, Çelen B, Bülbül M, Develioğlu OH. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Bir Sonraki Gebeliğin Sonucu: Prognostik Faktörler. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;34(1):21-5.
158. 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. Fertility and sterility. 2008;90(3):714-26.
159. Piccinni MP, Scaletti C, Mavilia C, Lazzeri E, Romagnani P, Natali I, et al. Production of IL-4 and leukemia inhibitory factor by T cells of the cumulus oophorus: a favorable microenvironment for pre-implantation embryo development. European Journal of Immunology. 2001;31(8):2431-7.
160. Api M. Tekrarlayan gebelik kayıplarının tanısı ve epidemiyolojisi. İn: Tekrarlayan gebelik kayıpları (Edtr:Kadanalı S.). Nobel kitapevi. İstanbul 2012:1-15.
161. Polat A, Açık Y, Gürateş B. Elazığ devlet hastanesi aile planlaması polikliniğine başvuran kadınların doğurganlık özellikleri ve kullandıkları aile planlaması yöntemleri. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000;7(3):260- 5.
162. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? Obstetrics and Gynecology. 1993;82(1):132-8.
163. Taşhan F. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında maternal trombofililer. (Uzmanlık tezi) İstanbul 2007.
164. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. American Journal of Public Health. 1992;82(1):85-7.
165. Popova S, Lange S, Probst C, Parunashvili N, Rehm J. Prevalence of alcohol consumption during pregnancy and Fetal Alcohol Spectrum Disorders among the general and Aboriginal populations in Canada and the United States. European Journal of Medical Genetics. 2017;60(1):32-48.

166. Harlap S, Shiono P. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *The Lancet*. 1980;316(8187):173-6.
167. Brezina PR, Kutteh WH. Recurrent early pregnancy loss. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*: Springer; 2017. p. 269-88.
168. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY. Prevalence of factor V G1691A (factor V- Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *American Journal of Hematology*. 2002;71(4):300-5.
169. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *American Journal of Preventive Medicine*. 1999;17(2):101-7.
170. Kline J, Stein Z, ShROUT P, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *The Lancet*. 1980;316(8187):176-80.
171. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Toth TL, Missmer SA, Chavarro JE. Prepregnancy Low to Moderate Alcohol Intake Is Not Associated with Risk of Spontaneous Abortion or Stillbirth–3. *The Journal of Nutrition*. 2015;146(4):799-805.
172. Matsuo H, Maruo T, Hayashi M, Mochizuki M. Modification of endocrine function of trophoblasts by thyroid hormone. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi*. 1991;43(11):1533-8.
173. Duz SA. Recurrent Pregnancy Loss [Tekrarlayan Gebelik Kayıpları]. *Medicine Science| International Medical Journal*. 2016;5(2):606-22.
174. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li T-C. Serum Androgen Levels in Women who Have Recurrent Miscarriages and their Correlation with Markers of Endometrial Function 1. *Fertility and Sterility*. 1998;69(4):682-90.
175. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 1999;14(1):18-20.

176. Tuckerman EM, Okon MA, Li T-C, Laird SM. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertility and Sterility*. 2000;74(4):771-9.
177. Deniz R, Baykuş Y, Kavak EÇ. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım. *Kafkas Tıp Bilimleri Derg*. 2016(2):130-7.
178. Dönmez M, Şişli T, Atış A, Aydın Y. Spontan Abortus ve Tiroit Fonksiyonları. *Perinatoloji Derg*. 2005;13(2): 110-3.
179. Carp HJ, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 2008;47:6-8. .
180. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)*. 2008;7(4):294-302.
181. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(2):421-7.
182. Li T, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(12):1471-9.
183. Wang P, Streicher P, Glueck CJ. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2002;3(8):1177-89.
184. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine*; 2011;29(6):482-90.
185. Daya S. Evidence-based management of recurrent miscarriage: optimal diagnostic protocol. *International Congress Series*; 2004;1266:318-27.

186. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent Pregnancy Loss: Current Evidence and Clinical Guideline. Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics: Springer; 2017. p. 151-64.
187. Dempsey MA, Flood K, Burke N, Fletcher P, Kirkham C, Geary MP, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(5):522-5.
188. Baek KH. Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss. MHR: Basic Science of Reproductive Medicine. 2004;10(5):291-7.
189. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. Current Drug Targets. 2005;6(5):577-83.
190. Thompson JS, Thompson MW. Genetics in Medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1986:169.
191. Han J, Yan J. Treatment of ABO blood type incompatibility caused early abortion with traditional Chinese medicine. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western medicine. 1993;13(1):13-5.
192. Malekasgar AM. ABO blood group prevalence in spontaneously repeated abortion. Turk J Haematol. 2004;2004(21):181-7.
193. Atasü T, Şahmay Ş. Abortus. Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001,(37): 533-45
194. Kışnişçi G, Durukan Ü, AG, Önderoğlu Ö. Rekürren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 1996:1312-8.
195. Alp M, Diclehan O. Tekrarlayan spontan abortusları olan çiftlerde genetik araştırmalar. Dicle Tıp Derg. 2006;33(2):71-80.
196. Dubey S, Chowdhury M, Prahlad B, Kumar V, Mathur R, Hamilton S, et al. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions—an experience of 742 couples (1484 cases). Indian Journal of Human Genetics. 2005;11(2):96-8.

197. De la Fuente-Cortés BE, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, García-Vielma C, De la Rosa Alvarado RM, Cortés-Gutiérrez EI. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reproductive Biomedicine Online*. 2009;18(4):543-8.
198. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Annals of Saudi Medicine*. 2011;31(1):77.
199. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertility and Sterility*. 2010;93(4):1234-43.
200. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC*. 2013;11(1):154.
201. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2001. New York: 584-662.
202. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antifosfolipid syndrome. *ACOG Educational Bulletin*. Washington DC, ACOG, 1998;1-10.
203. Zammiti W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, Mahjoub T, et al. Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;95(04):612-7.
204. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;92(02):290-5.
205. Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O, et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Annals of Hematology*. 2007;86(10):727-31.

206. Aksoy M, Tek İ, Karabulut H, Berker B, Söylemez F. Habituel abortuslarda Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A mutasyonu. Turkish Journal of Haematology (supplement). 2004; 24(3):101-2.
207. Reznikoff-Etiévant M, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001;108(12):1251-4.
208. Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, Ohashi K, Shimizu T, Azuma C, et al. The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod. 1999;14(7):1872-4.
209. Yusoff NM, Abdullah WZ, Ghazali S, Othman MS, Baba AA, Abdullah N, et al. The absence of factor V Leiden mutation in Malays with recurrent spontaneous abortions. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2002;42(2):164-6.
210. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. Journal of Reproductive Immunology. 1997;34(3):217-23.
211. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thrombosis and Haemostasis. 1997;77(05):0822-4.
212. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998;179(5):1324-8.
213. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. Hum Reprod. 1999;14(6):1624-7.

214. Pihusch R, Hiller E, Buchholz T, Rogenhofer N, Hasbargen U, Thaler CJ, et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;46(2):124-31.
215. Cohen D. Inherited thrombophilia and pregnancy: Complications, diagnosis, and treatment. *American Biotechnology Laboratory*. 2002;20(5):22-4.
216. Unfried G, Griesmacher A, Weismüller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(4):614-9.
217. Saatçi Ç, Öner G, Taflıdemir F et al., Parental Karyotype and Genetic Markers for Thrombophilia in Recurrent Miscarriage, *J Turkish-German Gynecol*. 2008; 9(3):139-43.
218. Şahin Fİ, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofili Mutasyon Sıklıkları. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Derg*. 2009;31(2):104-9.
219. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2006;86(6):1716-22.
220. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1633-7.
221. Pauer H-U, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, et al. Analyses of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2003;82(10):942-7.
222. Gönüllü R. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda etyolojik faktörlerin analizi (Uzmanlık Tezi) Malatya 2013.

223. Wold ASD, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. pp:25-32.
224. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors. *Panminerva Medica*. 2000;42(2):105-8.
225. Alborzi S, Dehbashi S, Parsanezhad ME. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy. *Fertility and Sterility*. 2002;78(1):176-8.
226. Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertility and Sterility*. 2003;80(5):1212-5.
227. Wallach EE, Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and Sterility*. 1982;37(5):593-610.



9. ÖZGEÇMİŞ

İsim: Berna Seyhan

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 26.07.1986

Medeni Durumu: Evli

Adres: Kızılırmak Mahallesi 1456. Cadde 1/10 Çankaya Ankara

Telefon: 0532 768 06 86

ÖĞRENİM DURUMU

- ☐ 1992 – 1997 Yalçın Eskiyan İlköğretim Okulu
- ☐ 1998 – 2001 Çankaya İncesu Anadolu Lisesi
- ☐ 2004 – 2010 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
- ☐ 2013 – 2018 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H

YABANCI DİL VE DÜZEYİ

- ☐ İyi Düzeyde İngilizce