



Recurrent Pregnancy Loss [Tekrarlayan Gebelik Kayıpları]

Senem Arda Duz

Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

Abstract

Recurrent pregnancy loss is an entity that affects 0.5-3% of women with a wide etiology and treatment spectrum. A cause cannot be found in approximately 50% of patients. The known causes are; chromosomal abnormalities, endocrine disorders, uterine defects, hematologic and immunologic disorders. The treatment of underlying endocrine problems, use of in vitro fertilization and preimplantation genetic diagnose method for patients with chromosomally abnormality and aspirin and low molecular weight heparin treatment for patients with hematologic disorders have been tried for improving pregnancy outcomes, but all of these are controversial at treatment.

Keywords: Etiology, habitual abortion, recurrent pregnancy loss

(Rec.Date: Sept 04, 2015

Accept Date: Sept 15, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey
E-mail: senem_arda@yahoo.com

Recurrent Pregnancy Loss [Tekrarlayan Gebelik Kayıpları]

Senem Arda Duz

Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya, Türkiye

Özet

Tekrarlayan gebelik kayıpları kadınların %0,5-3'ünde görülebilen, geniş bir etiyoloji ve tedavi yelpazesine sahip bozukluklardır. Hastaların yaklaşık %50'sinde altta yatan bir neden bulunamamaktadır. Bilinen nedenler arasında kromozom anomalileri, endokrin bozukluklar, uterin anomaliler, hematolojik ve immünolojik bozukluklar sayılabilir. Altta yatan nedene göre tedavi değişmekle birlikte; endokrin bozuklukların tedavi edilmesi, kromozomal bozukluklarda in vitro fertilizasyon ve preimplantaston genetik tanı yöntemi uygulanması, hematolojik hastalıklarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanması tedavide denenmektedir ancak tüm bunların gebelik sonuçlarına katkısı ile ilgili tartışmalı görüşler vardır.

Anahtar Kelimeler: Etiyoloji, habituel abortus, tekrarlayan gebelik kaybı

(Rec.Date: Sept 04, 2015

Accept Date: Sept 15, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey
E-mail: senem_arda@yahoo.com

Giriş

Klinik olarak fark edilebilen düşükler bilinen tüm gebeliklerin %15-20'sini kapsayacak kadar çok sık görülürler [1,2]. Bununla birlikte total embriyonik kayıp insidansı muhtemelen daha fazladır. Tekrarlayan gebelik kayıpları üç veya daha fazla ardışık düşüğün görülmesi olarak tanımlanır ve kadınların %0,5-3'de meydana gelir [3,4]. Uterin anomaliler, endokrin problemler, immünolojik anormallikler, kromozomal anormallikler ve enfeksiyöz hastalıklar ve kazanılmış ya da kalıtsal trombofililer gibi birçok etyolojik faktör suçlanmaktadır [5,6]. Tekrarlayan gebelik kaybının yönetimi de altta yatan etiyolojik faktöre göre değişiklik göstermektedir.

İnsidans

Önceden düşük öyküsü olanlarda diğer gebelikte tekrar düşük olma riski normal popülasyondan yüksektir. Ardışık iki düşüktan sonra üçüncü gebeliğin düşük ile sonuçlanma riski %17-25'dir. Ardışık 3 düşüktan sonra ise bu oran %25-46'lara kadar yükselmektedir. Artan anne yaşı da tabloyu daha da kötüleştirir [7].

Etiyoloji

Genetik

Sporadik düşüklerin en önemli nedeni fetal kromozomal anormalliklerdir. Sporadik abortlu vakaların sitogenetik incelemesi, kromozomal anormallik sıklığının yaklaşık %50-70 olduğunu ortaya koymuştur [8,9]. Spontan abortusa yol açan kromozomal anormalliklerin en sık nedeni sayısal anormallikler olup, bunlar gonodogenezis esnasındaki, fertilizasyondaki veya fertilize ovumun ilk bölünmesi esnasındaki hatalardan kaynaklanabilir. Sıklık sırasına göre otozomal trizomiler (trizomi 13-16,21,22) (%50), monozomi X (%20), triploidi (%15), tetraploidi (%10) görülmektedir [8,10].

Parenteral kromozomal anormallikler tekrarlayan düşüklü çiftlerin yaklaşık %4'de görülürken, bu oran normal popülasyonda % 0,2'dir. Kadınlarda anormallikler erkeklere göre iki kat daha sık görülür. En sık görülen anormallikler dengeli translokasyonlardır. Translokasyonlar, resiprokal (anormalliklerin %50'si) ve robertsonian (%25) olarak iki tip olup, fetusta dengesiz translokasyonlara yol açar. Yaklaşık %12 oranında kadında seks

kromozomal mozaismi görülürken, anormalliklerin geri kalan kısmını inversiyonlar ve sporadik anomaliler oluşturur [11].

İki veya daha fazla düşüğe sahip hastaların sadece %4-5’de kromozomal anormallikler saptanır, ancak tekrarlayan düşükler nedeniyle incelenen çiftlerin kromozomal analizi rutin olarak yapılmalıdır. Ebeveynlerin birinde translokasyon saptanmışsa, gebelik yaklaşık %80 oranında düşer. Bu hastalar in vitro fertilizasyon (IVF) ve preimplantasyon genetik tanı yöntemi ile sağlıklı çocuk elde edebilirler.

Anotomik Nedenler

TGK yaşayan hastaların % 3,2-6,9’unda majör uterin anomali vardır ve % 1-16,9’unda arkuat uterus mevcuttur [12]. Asherman sendromu, sonradan kazanılan bir durum olup, uterin kaviteyi kısmen ya da tamamen oblitere eden posttravmatik intrauterin adezyonların mevcudiyeti nedeniyle meydana gelir. Prognoz endometriyal zedelenmenin yaygınlığına bağlıdır. Yaygın fibrozisin olmadığı vakalarda adezyonların kesilmesi, endometriyumun steroidlere yanıtını düzenler ve düzenli menstruasyonu sağlar. Bununla birlikte yaygın dens fibrozisin varlığı düşük prognozu gösterir. Submukozal fibroidlerin belirgin, intramural fibroidlerin orta derece, subserozal myomların muhtemelen reproduktif sonuçlara olumsuz etkilerini destekleyen IVF serilerinden elde edilen yeterince gözlemsel veri mevcuttur [13,14].

Enfeksiyonlar

Bakteriyel vajinoz, preterm eylem geç düşükler için bir risk faktörüdür [15]. Özellikle geç dönem düşük öyküsü olan hastalardan vajinal kültür, bir tarama testi olarak yapılmalıdır [16].

Endokrin Hastalıklar

Uzun yıllar hipo-hipertiroidinin tekrarlayan düşüklerle ilişkisi olduğu düşünüldü. Günümüzdeki veriler tedavi edilen tiroid disfonksiyonun tekrarlayan düşüklerle ilişkisi olmadığını göstermektedir [17]. TSH ölçümü, tiroid fonksiyonu değerlendirmede sensitif ve pahalı olmayan bir yöntem olduğu için; tiroid disfonksiyonu semptom ve bulgularından herhangi birini taşıyan, tekrarlayan düşük nedeniyle başvuran kadınların incelenmesinde dikkate alınmalıdır.

Tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadınlarda polikistik over prevalansı %40 olarak bildirilmiştir [18]. Ancak bir başka çalışmada bu oran %7,8 olarak bulunmuştur [19]. Polikistik overli ve normal morfolojik görünümlü overe sahip kadınların canlı doğum oranları birbirine benzerdir [18].

PKOS hastalarında bazal LH yüksekliği düşük için risk faktörüdür. Bununla beraber asiste (yardımcı üreme teknikleri) veya spontan konsepsiyon öncesi endojen LH'ın süpresyonu canlı doğum oranlarında bir artışa neden olmamaktadır [18].

İnsülin direnci PKOS ile ilişkili olsun ya da olmasın tekrarlayan düşüklerde rol oynar [20]. En son meta analizlerde insülin direncinin tekrarlayan düşük etiolojisinde etkisi gösterilmiştir, belki de TGK'nın bilinen tek direkt nedeni olarak suçlanabilir [21,22].

Yakın zamanda yapılan iki çalışmada tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadınlarda folliküler faz androjen seviyelerinin, normal fertil kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [23,24]. Yüksek androjen seviyesinin, plasental protein 14 (glycodelin A) konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu protein, uterus kanlanması ve endometrial glanduler hücrelerin sekretuar fonksiyonunu yansıtan biyokimyasal bir belirteçdir. İn vitro çalışmalar da androjenlerin epidermal büyüme faktörü konsantrasyonunda artmaya neden olduğunu, glycodelin A üretimini azalttığını göstermektedir [25,26].

Hiperprolaktineminin tekrarlayan düşüklerle ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Bir çalışmada 3/122 hastada yüksek prolaktin seviyesi (%2,5) saptanmıştır. Buna ilave olarak aynı çalışmada 23 hastalık alt grupta, mid-foliküler fazdan erken luteal faza günlük plasma prolaktin seviyesi ölçümünde preovulatar hiperprolaktinemi saptanmamıştır [19].

Korpus luteum tarafından progesteron üretimi, plasenta bu üretimi üstlenene kadar endometriyumun sekretuar fonksiyonu ve erken gebeliğin desteklenmesi için kritik rol oynar. Suboptimal korpus luteal fonksiyonu luteal faz defektine neden olur. Geleneksel olarak midluteal düşük progesteron seviyesi veya Noyes kriterleri [27] uyarınca; en az iki menstrual siklusta, kronolojik olarak olması gereken endometriyumun histolojik görünümü ile saptanan endometriyumun histolojik görünümü arasında en az üç günlük uyumsuzluk saptanması luteal faz defekti için delil olarak kabul edilebilir. Bunun, implantasyonda başarısızlığa neden olarak TGK'a yol açtığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar bu tanı yöntemi kullanılarak

tanımlanan luteal yetmezliğin, tekrarlayan düşük öyküsüne sahip vakaların 1/3'ünde olacak kadar sık bulurlarken, bazı araştırmacılar ise luteal yetmezliği düşüklerin nadir nedenleri arasında kabul etmektedir. Bu farklılığın nedeni histolojik örnekleme sonucu endometriyal zamanlamanın doğruluğunun gözlemciden gözlemciye değişmesidir. Bununla birlikte bu alanda daha önceki çalışmalar kan örnekleme veya biyopsinin, LH piki ya da ovulasyonun ultrasonografik gösterimi ile zamanlamasını doğru yansıtmadığını göstermektedir.

Çoğu vakada luteal faz defekti endometriyumun progesterona yanıtında primer defekt veya fibroid ya da adezyonlara bağlı sekonder defekt nedeniyledir ki, bu vakaların çoğunda luteal faz progesteron seviyesi normaldir. Bu anormal gözlem, steroidlere reseptör düzeyinde defekt ile açıklanabilir. Morfolojik ve immunohistokimyasal çalışmalar primer endometriyal defektin TGK vakalarının %20'sinden fazlasında olduğunu desteklemiştir [28].

TGK klinik ve subklinik tiroid bozuklukları ile ilişkilidir. Bu hastaların değerlendirilmesi sırasında mutlaka tiroid fonksiyon testi yapılmalıdır. Tiroid otoantikorlarının ise TGK ile ilişkisi ise tartışmalıdır [29].

İmmünoloji

TGK'ların önemli bir kısmında immünolojik bir neden vardır [30]. Öne sürülen değişik mekanizmalar vardır. Periferik ve uterin natural killer (NK) hücreler reproduktif yetmezlikte etkilidir. NK gibi immünkompetan hücrelerin endometriyumda anormal fonksiyon göstermeleri bir sebep olabilir. Oral prednizolon ve intravenöz immünglobulinlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir [31]. İmmünolojik bir olay olduğu düşünülen kronik histiyositik intervillözit de gebelik kayıpları ile ilişkilidir [32].

Birçok çalışmada TGK yaşayan kadınların gebelik öncesi ve gebelikte otoantijenler ve gebelikte fetal antijenlere abartılı inflamatuvar yanıt verdikleri saptanmıştır [33].

Servikal faktörler

Servikal yetmezlik sıklıkla ikinci trimesterde gebelik kayıplarına neden olur. Uterin septum veya bikornu uterus gibi konjenital uterus anomalileri ile birlikte görülebilir. Nadiren konjenital olarak inutero dietilstilbesterol maruziyetini takiben de TGK görülebilir. Tipik öykü ikinci trimesterde fetal membranların ani rüptürünü takip eden ağrısız düşüktür. Gerçek

tanımı koydurucu bir test yoktur. Tanı sıklıkla aşağıdakilere bağlıdır:(i) gebeliğin ikinci trimesterinde ağrısız servikal dilatasyon, membranların ani rüptürü, takiben ağrısız düşük veya erken doğum hikayesi; (ii) gebe olmayan dönemde servikal rezistans indeks ölçülerek azalmış servikal rezistansın (internal os boyunca minimum 6 mm çaplı dilatörün kolaylıkla geçmesi) ortaya konulması; (iii) gebelik takibinde mid-trimesterde efesman ve dilatasyonun, seri ultrason ölçümlerinde 25 mm altında servikal uzunluğun, funneling işaretinin görülmesi [34].

Hematolojik Bozukluklar

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), kazanılmış bir trombofilidir ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir [35]. Normal gebelerde antifosfolipid antikorların klinik olarak tespit edilme oranı %2-5 iken TKG olan hastalarda bu oran %5-50'lere çıkmaktadır [36]. Antifosfolipid otoantikorlarının varlığı sebebiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Antifosfolipid antikorlardan, antikardiolipin antikor ve lupus antikoagulan antikor (LA) tekrarlayan düşüklü hastalarda araştırılmalıdır. LA varlığı tromboz için yüksek risk teşkil eder [37]. Antikardiolipin antikor varlığı ise APS tanısı koydurmaz. Sifiliz, Lyme hastalığı, EBV, CMV, HIV ve hepatit C durumlarında da bu antikor tespit edilmektedir. Ancak LA bu hastalarda saptanmaz [38]. En az 12 hafta ara ile 2 kez her iki antikorun da varlığının gösterilmesi APS tanısı için gereken laboratuvar kriteridir. APS'nin klinik kriterleri venöz tromboz öyküsü ya da gebelik morbiditesidir. 1 ya da daha fazla, 10. gebelik haftası civarında, morfolojik olarak normal fetüs kaybı, ağır preeklampsi veya eklampsi öyküsü, 34. gebelik haftasından önce plasental yetmezlik bulgularının olması ve 3 ya da daha fazla 10. gebelik haftası öncesi açıklanamayan abortus öyküsü gebelik morbiditeleridir. Herhangi bir klinik bulguya ilaveten anormal laboratuvar bulgusunun olması ile APS tanısı koyulmaktadır. Bu otoantikora sahip TKG hastalarında düşük doz aspirin ve heparin tedavisinin canlı doğum şansını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [39,40].

Faktör V Leiden mutasyonu, protrombinG20210A gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksikliği TKG ile ilişkilidir [41]. Vaka-kontrol çalışmalarında TKG ile FV Leiden ve protrombinG20210A mutasyonu ile olan kalıtsal trombofililer arasında orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur [42]. Bu durum daha çok 20. gebelik haftasından sonraki kayıplara sebep olmaktadır. Birçok geniş prospektive kohort çalışmalarında trombofili ile sporadik düşüklükler

arasında ilişki bulunmuştur [43-45]. Ancak kalıtsal trombofili ile TKG arasındaki ilişki ise çok kuvvetli değildir ve daha da önemlisi bu hastalarda antikoagulan tedavinin canlı doğum oranlarını artırdığını gösteren kanıt bulunamamıştır [46].

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, 5,10 metilentetrahidrofolatı dolaşımdaki aktif folat formu olan 5-metiltetrahidrofolata çeviren enzimdir [47]. MTHFR gen polimorfizmi hiperhomosisteinemiye neden olur [48,49]. Hiperhomosisteinemi de nöral tüp defektleri (NTD) ve TKG ile ilişkilidir [50-52].

Erkek Faktörü

TKG yaşayan çiftlerden erkek partnerlerin sperm DNA fragmentasyonunda artış tespit edilmiştir [53-55]. Sperm kalitesinin önemi TKG yaşayan kadınların partnerlerinin de incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Azoospermik erkeklerin %15,2'sinde ve normal sperm sayısı olan erkeklerin %2,3'ünde kromozomal anormallik vardır [56].

Tanı

Anamnez

Medikal, cerrahi, psikolojik, sosyal ve genetik hikayeyi içeren detaylı anamnez her iki partnerden alınmalıdır. Kronik medikal hastalıklar, galaktore mevcudiyeti, geçirilmiş pelvik enfeksiyon, uterin enstrumasyon öyküsü, inutero dietistilbesterol maruziyeti özellikle sorgulanmalıdır. Menstrual hikaye, oligoovulasyon PCOS için ipucu verebilir. Sigara, alkol kullanımı, kullanılan ilaçlar, potansiyel mesleksi maruziyet aydınlatılmalıdır. Geçmiş gebelikler hakkında detaylı bilgi alınmalıdır. Özellikle düşüklerin meydana geldiği gestasyonel hafta ve fetal büyüklük bir sonraki gebelik de aynı zamanda düşmeye meyilli olduğu için önemlidir. Konsepsiyon için gereken zaman da kaydedilmelidir. Geçmiş abortların karyotip bilgisi mevcutsa, ilerisi için yardımcı olabilir.

Fizik Muayene

Boy, kilo, kan basıncı ölçümünü, metabolik hastalık bulgularının genel değerlendirilmesini içeren detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Hirsütizm, hiperandrogenizmin genel bulguları not edilmelidir. Galaktore için meme muayenesi, geçirilmiş servikal travma, dietistilbesterol maruziyeti için pelvik muayene yapılmalıdır. Uterus büyüklüğü not edilmelidir.

Labaratuar ve Görüntüleme yöntemleri

Tam bir görüş birliği sağlanmamakla birlikte, çoğu merkezde tekrarlayan gebelik nedeniyle başvuran çiftlerin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan testler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tanısal laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri

<i>Genetik</i>	Partner karyotip
<i>Uterusun değerlendirilmesi</i>	Histerosalpingografi
	Transvaginal ultrasonografi
	Histeroskopi, laparaskopi
<i>Servikal kompetans</i>	6 – mm dilatör test
	Histerosalpingografi (funneling bulgusu)
	Transvaginal USG (gebelikte)
<i>Endokrin</i>	Geç luteal faz serum progesteron düzeyi veya endometrial biopsi
	Foliküler faz orta-geç- döneminde LH
	Foliküler faz androgen
	TSH
	Açlık-tokluk kan şekeri
	Prolaktin
<i>Trombofili</i>	Lupus antikoagulan
	Antikardiyolipin antikör
	Faktör V Leiden

Yönetim

Özellikle anksiyöz çiftlerde psikolojik destek oldukça önemlidir. Özellikle altta yatan bir neden bulunamayan çiftlerde psikolojik destek ve danışmanlık kritik öneme sahiptir [57]. Vitamin takviyesinin TKG'nın önleminde yeri yoktur [58].

Genetik

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve prenatal genetik testler kromozomal anomalisi olan TKG'lı çiftlere önerilmektedir [59]. TKG hastalarında doğal konsepsiyona göre daha hızlı canlı çocuk sahibi olmayı sağlar [60]. Ancak kanıtlar yetersizdir.

Anatomik Defektler

Bikornuat ve septat uterusu olan hastaların %65-85'inde metroplastiden sonra olumlu gebelik sonuçları alınmıştır. Ancak cerrahi uygulanmayan hastalarda da kümülatif canlı doğum oranları %78'dir. Metroplastinin faydasının gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [12]. Asherman sendromu, uterus fibroidler ve uterus polipleri olan hastalarda yönetim tartışmalıdır ve cerrahi tedavinin gebelik kaybını azalttığını gösteren kanıtlar yetersizdir. Minimal invaziv cerrahiler tercih edilmelidir. Servikal yetersizlikte servikal yararı da gösterilememiştir [61].

Enfeksiyon

Erken ikinci trimesterde asemptomatik anormal vajinal flora ve bakteriyel vajinozisin klindamisin ile tedavisi düşük ve erken doğum oranını azaltmaktadır [15,62].

Endokrin Bozukluklar

Diyabet ve tiroit hastalıkları gibi endokrin bozukluklar mutlaka tedavi edilmelidir [63,64]. Her ne kadar iyi kontrol altına alınmamış diyabet, spontan abortus riskini artırsa da; günümüzdeki çalışmalar kontrol altındaki diabetes mellitusun tekrarlayan düşüklerle ilişkisinin olmadığını desteklemektedir [17]. Bir çalışmada, insülin direncinin tekrarlayan düşük öyküsüne sahip kadınlarda yaş-kilo- body mass index (BMI-vücut kitle indeksi) ile eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [65]. Randomize olmayan bazı çalışmalarda insülin direnci olan hastalarda metformin ile insülin

seviyeleri azaltıldığında düşük riskinin azaldığı gösterilmiştir [66,67]. Ancak TKG tedavisinde önerilmemektedir. Hiperprolaktinemisi olan TKG hastalarında dopamin agonistlerinin kullanımı gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkiler [68]. Sporadik düşüklerde progesteron desteğinin faydası gösterilememiştir. [68,69]. Ancak 3 veya daha fazla düşüğü olan hastalarda faydalı olabilir [68-71].

Hematolojik Bozukluklar

Antifosfolipid sendromunda en iyi tedavi düşük doz aspirin ve subkutan heparin olarak görülmektedir. İki prospektif randomize çalışma bu kombinasyonun vakaların %70'inde başarı ile sonuçlandığını ve tek başına aspirin tedavisine oranla daha üstün olduğunu göstermektedir [39,72]. Bu çalışmalarda unfraksiyone heparin kullanılmakla birlikte, düşük moleküler ağırlıklı heparin, heparinin induklediği trombositopeniye ve osteoporoza daha az neden olduğu için önerilmektedir. Aspirin (75 mg günde bir defa) gebelik testi pozitif olur olmaz, heparin/düşük moleküler ağırlıklı heparin USG'de fetal kalp atımları görülür görülmez başlanmalıdır. Tedavi süresinin ideal uzunluğu tam olarak bilinmemekle birlikte doğuma kadar tedavi sürdürülmelidir. Postpartum trombotik profilaksi sadece tromboz hikayesi olanlarda veya sezaryan durumunda gereklidir. Heparin tedavisi alan gebeler trombosit sayısı açısından ilk üç hafta, haftada bir ve daha sonra her 4-6 haftada bir takip edilmelidir [73].

Antifosfolipid antikor sendromunda glukokortikoidler önerilmemektedir. LA varlığında ve romatoloğun tavsiyesi dahilinde düşük doz prednizon kullanılabilir, ancak antifosfolipid antikor varlığında faydası gösterilememiştir [74].

Brenner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada trombofili tanısı konan 50 hastanın günlük 40-120 mg enoxaparin ile tedavi başarısının (%75), trombofili tanısı konmadan önceki sonuçlara göre (%20) belirgin olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir [75]. Bu alanda geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalıtsal trombofilide antikoagulan tedavi tartışmalıdır. Sadece birkaç çalışmada canlı doğum oranlarının arttığı gösterilmiştir [76-78]. Yüksek doz folik asit tedavisinin TKG'da gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği yönünde kanıt yoktur. İmmunoterapi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir, ancak henüz yararı ile ilgili kanıt bulunamamıştır [79].

TGK, günümüzde oldukça ilgi çeken ve araştırılan bir konudur. Bazı hematolojik ve endokrin hastalıkların ilk bulgusu olabilir. Kalıtsal trombofililerde aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin yeri tartışmalıdır. Hakkında yeterince çalışma olmadığından hiçbir immunoterapi önerilmemektedir. Daha geniş, multisentrik çalışmalar yapıldıkça TGK nedenleri ve yönetimi daha da açıklığa kavuşacaktır.

Kaynaklar

1. U.S.Department of Health and Human Services. Reproductive impairment among married couples. In U.S.Vital Health Statistics Series 23,11. Hyattsville, MD: National Center of Health Statistics
2. American Collage of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, 2001. Int J Gynecol Obstet 2002;78(2):179-90.
3. Daya S. Evaluation and management of recurrent spontaneous abortion. Curr Opin Obstet Gynecol. 1993;8(3):188-92.
4. Katz VL, Kuller JA. Recurrent miscarriage. Am J Perinatol. 1994;11(6):386-97.
5. Teremmahi Ardestani M, Nodushan HH, Aflatoonian A, Ghasemi N, Sheikhha MH. Case control study of the factor V Leiden and factor II G20210A mutation frequency in women with recurrent pregnancy loss. Iran J Reprod Med 2013;11(1):61-4.
6. Martínez-Zamora MÁ, Cervera R, Balasch J. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;43(3):265-74.
7. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ. 1989;299(6698):541-5.
8. Stephenson MD, Awartini KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage:a case-control study. Hum Reprod. 2002;17(2):446-51
9. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions.1975. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013;97(7):471-86.
10. Hassolds TJ, Chen N, Funkhouser T, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. Ann Hum Genet. 1980;44(Pt2):151-78
11. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parenteral chromosome abnormalities: A review. Br J Obstet Gynecol. 1985;92(9):899
12. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2011;29(6):514-21.
13. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Rep Update. 2000;6(6):614-20.

14. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Rep.* 2001;16(11):2411-7.
15. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):375-90.
16. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, Redžko S, Przepieść J, Zdrodowski M. The influence of Chlamydia trachomatis infection on spontaneous abortions. *Adv Med Sci.* 2009;54(1):86-90.
17. Clifford K, Rai R, Watson H ve Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod.* 1994;9(7):1328-32.
18. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod.* 2000;15(3):612-5
19. Li TC, Spuijbroek MDEH, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird SM. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;107(12):1975-80.
20. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One.* 2013;8(5):e64446.
21. Li ZL, Xiang HF, Cheng LH, Cao YX, Wei ZL, Liu C, Hu JJ, Pan FM. Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: A meta analysis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012;47(12):915-9.
22. Hong Y, Xie QX, Chen CY, Yang C, Li YZ, Chen DM, Xie MQ. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):225-31.
23. Okon MA, Laird SM, Tuckerman E, Li TC. Serum androgen levels in women who suffer recurrent miscarriage and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998;69(4):682-90.
24. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 1999;14(1):18-20.
25. Watson H, Francks S, Bonney RC. Regulation of epidermal growth factor receptor by androgens in human endometrial cells in culture. *Hum Rep.* 1998;13(9):2585-91.
26. Tuckerman EM, Okon MA, Li TC, Laird SM. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril.* 2000;74(4):771-9
27. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;122(2):262-3.
28. Li TC, Tuckerman E, Laird SM. Endometrial factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2002;8(1):43-52

29. Yan J, Sripada S, Saravelos SH, Chen ZJ, Egner W, Li TC. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: Prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. *Fertil Steril*. 2012;98(2):378-82.
30. Saito S, Nakashima A, Shima T. Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):91-5.
31. Russell P, Anderson L, Lieberman D, Tremellen K, Yilmaz H, Cheerala B, Sacks G. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure I: Techniques. *J Reprod Immunol*. 2011;91(1-2):90-102.
32. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EA, Visser W, de Kuiper RP, de Krijger RR, Roelen DL, Exalto N. An immunological basis for chronic histiocytic intervillitis in recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(3):230-7.
33. Christiansen OB. Reproductive immunology. *Mol Immunol*. 2013;55(1):8-15.
34. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Guijn HP. Final results of the Cervikal Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIRPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1106-12.
35. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(4):229-34.
36. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1740-7.
37. Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood*. 1995;86(2):617-23.
38. Rand JH, Wolgast LR. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012. 2012:455-9.
39. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1584-9.
40. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systemic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):1335-44.
41. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011. 2011:150-5.
42. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171-96.

43. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517-24.
44. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G, Jr, Wenstrom K, Samuels P, Caritis SN, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network.. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14-20.
45. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5-13.
46. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):540-7.
47. Zetterberg H. Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: Biological and clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:7.
48. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1044-51.
49. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111-3.
50. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TK. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med.* 1991;324(3):199-200.
51. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Eskes TK. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet.* 1992;339(8801):1122-3.
52. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1196-9.
53. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, Campbell B. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl.* 2003;49(1):49-55.
54. Braham S, Mehdi M, Landolsi H, Mougou S, Elghezal H, Saad A. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology.* 2011;78(4):792-6.

55. Ribas-Maynou J, García-Peiró A, Fernandez-Encinas A, Amengual MJ, Prada E, Cortés P, Navarro J, Benet J. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. *PLoS One*. 2012;7(9):e44679.
56. Dul EC, van Echten-Arends J, Groen H, Dijkhuizen T, Land JA, van Ravenswaaij-Arts CM. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: Numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2850-6.
57. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(2):140-6.
58. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD004073.
59. Twisk M, Mastenbroek S, Hoek A, Heineman MJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Repping S, Korevaar JC. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2813-7.
60. 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. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(6):869-74.
61. Brix N, Secher NJ, McCormack CD, Helmig RB, Hein M, Weber T, Mittal S, Kurdi W, Palacio M, Henriksen TB; CERVO group. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *BJOG*. 2013;120(5):613-20.
62. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9362):983-8.
63. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, Metzger B, Bieber FR, Knopp RH, Holmes LB, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 1988;319(25):1617-23.
64. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia*. 1990;33(2):100-4.
65. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78(3):487-90.
66. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(6):591-7.
67. Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(8):1177-89.

68. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2):246-52.
69. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD003511.
70. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD003511.
71. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(3):275-80.
72. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J*. 1997;314(7076):253-257.
73. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109(4):704-15.
74. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(2):439-43.
75. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated with enoxaparin. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):693-7.
76. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):433-8.
77. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(2):227-9.
78. Ogueh O, Chen MF, Spurl G, Benjamin A. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;74(3):247-53.
79. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000112.