

## TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINA KANITA DAYALI YAKLAŞIM

Ayşe SEYHAN<sup>1</sup>, Barış ATA<sup>2</sup>, Bülent URMAN<sup>1</sup><sup>1</sup>Amerikan Hastanesi Kadın Sağlığı Merkezi, Üremeye Yardımcı Teknolojiler Ünitesi, İstanbul<sup>2</sup>McGill Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, Montreal, Kanada

## ÖZET

*Gebelik planlayan kadınların yaklaşık % 0.5-1'i üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybı yaşamaktadır. Etiyolojide genetik anormallikler, uterin patolojiler, trombofili, çevresel faktörler, endokrinolojik ve immünojenik nedenler rol oynayabilir. Tüm bu faktörler araştırılsa da hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir neden ortaya konulamamaktadır. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalar tedavi beklentisi içinde olduğundan, hekimler ampirik tedavi alternatiflerine sık sık başvurmaktadır. Bu derlemede, tekrarlayan gebelik kayıplarının prognozu, tanı ve tedavi yöntemleri mevcut kanıtlar ışığında tartışılacaktır.*

**Anahtar kelimeler:** düşük, tekrarlayan gebelik kaybı

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 1 Sayfa: 5- 20*

## SUMMARY

## EVIDENCE BASED APPROACH TO RECURRENT MISCARRIAGE

*Recurrent miscarriage, defined as three or more consecutive misscarriages, affects approximately 0.5-1% of couples trying to have a child. Genetic and uterine abnormalities, thrombophilias, environmental, endocrinologic and immunologic factors have been proposed to play a role in the etiology of recurrent miscarriage. The underlying pathology remains unidentified in approximately half of the recurrent miscarriage patients. Couples' expectations for a treatment often causes physicians to employ empiric treatments. In this review we will discuss the prognosis and evidence-based approach to diagnosis and treatment of recurrent miscarriage.*

**Key words:** early pregnancy loss, recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, spontaneous abortion

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 1 Pages: 5- 20*

---

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Barış Ata. Güzelbahçe sokak no: 20 Nişantaşı, 34365 İstanbul

Tel.: (0532) 744 74 16

e-posta: barisata@hotmail.com

Alındığı tarih: 16.10.2009, revizyon sonrası alınma: 03.02.2010, kabul tarihi: 28.03.2010, online yayın tarihi: 15.12.2010

## TANIM VE İNSİDANS

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) aynı partnerle oluşan ardışık 3 veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan abortusla sonuçlanması olarak tanımlanır<sup>(1,2)</sup>. Kadınların %10-20'si reproduktif dönemleri boyunca bir kez abortus yaparken, %2'si iki ardışık abortus, % 0.5-1'i ise üç ardışık abortus yapmaktadır<sup>(3-5)</sup>.

Primer TGK, ardışık 3 veya daha fazla gebelikte 20. gebelik haftasından önce gerçekleşen gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Sekonder TGK ise 20. gebelik haftasından sonra canlı doğum, ölü doğum veya neonatal ölümle sonuçlanmış bir gebeliği takiben TGK olarak tanımlanmaktadır.

Düşük nedenleri ve prognozun gebeliğin dönemlerine göre değiştiği düşünüldüğünden, gebelik kayıplarının 5 hafta altı pre-embryonik, 5-10 hafta arası embryonik, 10 hafta üzeri ise fetal olarak sınıflandırılması önerilmektedir<sup>(5)</sup>.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

### 1. Önceki gebelik kaybı sayısı

TGK olgularında önceki gebelik kaybı sayısı en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Abortus sayısı arttıkça bir sonraki gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanma olasılığı azalmaktadır. İlk abortusu izleyen bir gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %80 iken, bu olasılık iki ardışık gebelik kaybından sonra %70-80, üç ardışık gebelik kaybından sonra %50-60, dört ardışık gebelik kaybından sonra %45, beş ardışık gebelik kaybından sonra %41, altı ardışık gebelik kaybından sonra %13 olmaktadır<sup>(6)</sup>.

### 2. Kadın yaşı

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar yaşlarına göre kategorize edildiğinde, 30-34 yaş grubu ile 35-39 yaş grubu arasında bir sonraki gebeliğin abortusla sonuçlanma olasılığı benzer iken, 40-44 yaş grubunda bu oran dramatik olarak yükselerek % 70'lere ulaşmaktadır<sup>(3)</sup>.

### 3. Canlı doğum bulunup bulunmaması

Sekonder TGK olan hastalarda ilk gebeliği canlı doğum ve takip eden 4 gebeliği düşükle sonuçlanan hasta ile ilk gebeliği abortus ile, ikinci gebeliği canlı

doğum ve takip eden 3 gebeliği abortus ile sonuçlanan hasta arasında prognoz açısından fark tespit edilmiştir<sup>(7)</sup>. İlk senaryodaki hasta grubunun ikinci senaryodakine kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayla sekonder TGK'nın tesadüfi olmadığı, doğumla sonuçlanan ilk gebelik sırasında bazı risk faktörlerinin geliştiği teorisi desteklenmektedir. Sekonder TGK olan hastalarda ilk doğan bebeğin cinsiyetinin de prognoz üzerine etkisi olduğu öne sürülmüştür<sup>(8)</sup>. İlk bebeği erkek olan kadınların TGK sonrası canlı doğum olasılığı %58 bulunurken, ilk bebeği kız olan kadınlarda %76 bulunmuş ve ilk doğan bebeğin erkek olması negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Erkek spesifik minor histokompatibilite antijenlerine karşı immünizasyon gelişmesi olası mekanizma olarak öne sürülmüştür.

### 4. Önceki gebelik kayıplarının zamanı

Tekrarlayan pre-embriyonik ve embriyonik gebelik kaybı olan olgularda prognozun tekrarlayan fetal kayıp olgularına göre daha iyi olduğu bildirilmiştir<sup>(9,10)</sup>. Erken TGK yaşayan kadınlarda takip eden gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığının %70'e ulaştığı bildirilirken, 16-27 gebelik haftasındaki fetal kaybın rekürens riskini 20 kat, 28 haftadan sonraki fetal ölüm riskini 5 kat artırdığı bildirilmiştir<sup>(10,11)</sup>.

### 5. Abortus materyalinin kromozomal yapısı

Önceki düşük materyalinde anöploidi olması olumlu prognostik faktörlerden birisidir. Anöploidi saptanması düşük nedeninin fetal bir sebebe bağlı olduğunu düşündürür ve bir sonraki gebelikteki yeni embriyonun öploid olma olasılığının yüksek olması nedeniyle daha iyi prognoz beklenebilir. Takip eden gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı öploid bir abortus sonrası %41, anöploid abortus sonrası ise %68 olarak bildirilmiştir<sup>(12)</sup>.

## ETYOLOJİDE ROL OYNADIĞI DÜŞÜNÜLEN FAKTÖRLER

### Koagülasyon sistemi ile ilgili faktörler

#### *Trombofili*

Gebelikte protein C seviyelerinde düşme, aktive protein C'ye karşı rezistans, pıhtılaşma faktörlerinde artış, fibrinolizde bozulma gibi fizyolojik değişiklikler sonucunda hiperkoagülabilite oluşur<sup>(13,14)</sup>. Trombofililer

venöz tromboz riskinin arttığı durumlar olup kalıtsal ve edinsel olarak iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Trombofilili hastalarda, desidual damarlarda trombozu izleyen plasental infarktlar gelişmesi sonucu uteroplazental yetersizlik, fetal kayıplar gibi obstetrik komplikasyonlar daha sık görüldüğü için TGK'da rol oynayabilecekleri düşünülmüştür<sup>(15-18)</sup>. Kalıtsal trombofilili grubunda faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR geni mutasyonları (677 ve 1298 mutasyonları) ile protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri sayılabilir. Plasental dolaşım ilk trimesterde tam olarak gelişmediğinden kalıtsal trombofilili saptanan hastalarda ilk trimester kayıpları teorik olarak beklenmemektedir. Fakat kalıtsal trombofililerle erken gebelik kayıpları ve TGK arasında ilişki olduğunu öne sürenler vardır<sup>(19-23)</sup>. Bazı çalışmalarda ise trombofilik mutasyon taşıyıcılarında erken gebelik kayıplarına daha az rastlandığını bildirilmiştir<sup>(24-27)</sup>. Bu uyumsuzluk rastlantısal olabileceği gibi çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış da olabilir. Nitekim çalışmalarda kullanılan TGK tanımları bile farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda TGK iki ve üstü ardışık gebelik kaybı olarak tanımlanırken, bir kısmında da 28. gebelik haftasına kadar olan kayıplar da TGK tanımına dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri de oldukça değişkendir. Kalıtsal trombofilili ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çelişkili sonuçlar vermesi ve antitrombotik tedavilerin plasebo kontrollü randomize çalışmalarda değerlendirilmemiş olması nedeniyle klinik uygulamada trombofilili taraması yapılması halen tartışmalı bir uygulamadır.

#### *Antifosfolipid sendromu*

Edinsel trombofililerin tipik örneği olan antifosfolipid sendromunun (AFS) TGK'ya neden olduğu konusunda ise görüş birliği vardır. Üç veya daha fazla 10 hafta altı gebelik kaybı, 1 veya daha fazla morfolojik olarak normal olan 10 hafta üzeri gebelik kaybı veya 1 ya da daha fazla gebelikte 34. gebelik haftasından önce gelişen preeklampsi, plasental yetersizlik nedeniyle prematür doğum öyküsü olan bütün gebeler AFS açısından araştırılmalıdır<sup>(28)</sup>. Abortusun maternal desiduada ve intervillöz alanda tromboz oluşumu ve trofoblast fonksiyonlarının etkilenmesi sonucu fetoplazental dolaşımın bozulması olduğu düşünülmektedir. Prostasinin-tromboksan dengesinin bozulması, artmış doku faktörü ekspresyonu, protein C aktivasyonu,

aktive protein C fonksiyonu inhibisyonu olası diğer mekanizmalardır<sup>(29-32)</sup>. Antifosfolipid antikorlar trombosit agregasyonunu ve trombositlerle endotel etkileşimini artırmaktadır. AFS'lu olgularda trofoblastlar üzerinde antitrombotik kalkan oluşturan annexin V ekspresyonunun da azaldığı saptanmıştır<sup>(33,34)</sup>.

Antifosfolipid antikorları (aPL) fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerini uzatanlar ve uzatmayanlar olarak 2 ana sınıfa ayrılır. Fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerini uzatmayan aPL antikorlar olan antikardiolipin (aCL), anti-fosfatidiletanolamin (aPE), anti-fosfatidilserin (aPS), anti-fosfatidilkolin (aPC), anti-fosfatidilgliserol (aPG), anti-fosfatidilinozitol (aPI), anti-fosfatidikasit (aPA) antikorların ve  $\beta$ 2-glikoprotein I (a  $\beta$ 2-GPI) düzeyleri kantitatif veya semikantitatif olarak ölçülmektedir. Sonuçlar aPL ünitesi olarak tanımlanır ve 1 ünite 1mg/ml saf fosfolipid bağlama kapasitesine eşdeğerdir. İmmünglobulin izotipine bağlı olarak GPL (Ig G), MPL (Ig M) ve APL (Ig A) ünitesi olarak ölçüm yapılmaktadır<sup>(35)</sup>. Fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerini uzatan Lupus antikoagulanı (LA) tespiti için aPTT seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı (dRVVT), kaolin pıhtılaşma zamanı, dilue protrombin zamanı, textarin zamanı veya taipan zamanı testlerinden en az 2 tanesi kullanılmalıdır<sup>(36)</sup>. Test sonucu LA pozitif veya negatif olarak gelir<sup>(37)</sup>. Klasik olarak LA pozitifliği ve/veya aCL Ig G düzeyinin >20 GPL u/ml ve/veya aCL IgM düzeyinin >20 MPL u/ml olması aPL'lere bağlı düşüklüklerin tanısı için yeterli kabul edilmektedir. APL'ler normal bireylerde de geçici olarak saptanabileceğinden 6 hafta arayla testin tekrar edilmesi önerilmektedir<sup>(38-41)</sup>. APL testleri patolojik gebeliklerin sonlanmasından sonra düşme eğiliminde olduğundan bu testler gebelik sırasında ya da gebelik kaybına yakın bir zamanda yapılması önerilmektedir<sup>(37)</sup>.

aCL, aPE ve aPS'nin endotel hücrelerindeki fosfolipidleri hedef alarak plasental damarlarda tromboza neden olurken, aPE ve aPS'nin ayrıca trofoblastlardaki fosfolipidleri de hedef alarak trofoblast fonksiyon bozukluğuna neden olduğu, aPC, aPG ve aPI'nin ise pre-embriyonik dokulardaki fosfolipidleri hedef alarak embriyogenezis aşamasında etkili olduğu öne sürülmüştür<sup>(38)</sup>. Pratikte en sık aCL ve LA kullanılmakla beraber plasentanın histolojik incelenmesinde tromboz tespit edilen hastalarda endotel üzerine etkili, pre-embriyonik ve erken kayıpları olan hastalarda trofoblast ve implantasyon üzerine etkili aPL'lerin araştırılması önerilmektedir<sup>(35)</sup>.

Antikor titresi ve pozitif aPL sayısı klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur<sup>(42,43)</sup>. ACL ve/veya diğer aPL düzeylerinin >40 GPL u/ml olması sonraki gebelikte farmakolojik tedaviden yararlanılabileceğini gösterirken, aCL > 80 GPL u/ml olması ise bu hastalarda izleyen gebelikte fetal ölüm olasılığının yüksek olacağına işaret etmektedir<sup>(42)</sup>. Birden fazla aPL pozitifliği bir aPL pozitifliğine göre gebelik kaybını öngörmekte daha güvenilir bir değişkendir<sup>(43)</sup>. ACL gebelik öncesi pozitif saptanması veya gebelikte titrasyonda artış kötü prognostik faktörlerden birisidir<sup>(44)</sup>. LA negatif aCL pozitif hastalar her ikisi için de negatif olan hastalara kıyasla %36-48 daha düşük canlı doğum oranlarına sahiptir<sup>(45)</sup>.

AFS tespit edilen hastalarda gebelik kaybını önlemek amacıyla düşük doz aspirin, heparin, intravenöz immünglobulin (IVIG), glukokortikoidler ve bunların kombinasyonları önerilmiştir. Aspirinin trombositlerde siklo-oksijenaz ve tromboksan sentezini bloke ederek antikoagülasyon sağlayarak ve AFS'li hastalarda düşük seviyelerde bulunan IL-3'ü uyararak gebelik kayıplarını azalttığı düşünülmektedir<sup>(46-48)</sup>. Heparin ise anti-inflamatuar etkilerinin yanında antifosfolipid antikorlarına bağlanıp trofoblast fosfolipidlerini koruyarak, lökositlerin endotele adezyonunu önleyerek ve koagülasyonu inhibe ederek etki göstermektedir. AFS'li TGK olgularında aspirinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda canlı doğum oranları benzer bulunurken<sup>(49-51)</sup>, aspirin ve heparin kombinasyonunun gebelik kaybını %54 azalttığı saptanmıştır<sup>(52)</sup>. Her ne kadar AFS tedavisinde heparin ve aspirinin birlikte kullanımı üzerinde konsensus oluşmuş olsa da tedavinin aspirin komponentinin yarar sağlayıp sağlamadığı kanımızca halen açık değildir.

TGK tedavisinde glukokortikoid kullanımının tek başına veya diğer tedavi ajanlarıyla kombine edildiğinde yararlı etkisinin olmadığı, ayrıca gestasyonel diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, enfeksiyon, osteoporoz gibi yan etkileri olabildiği bildirilmiştir<sup>(53,54)</sup>. Sistemik lupus eritematozise (SLE) sekonder gelişen AFS'da ise SLE'yi kontrol altına alan en düşük dozda glukokortikoid kullanımı önerilmektedir<sup>(35)</sup>.

AFS'li TGK hastalarında IVIG'nin aCL ve LA inhibisyonu, antikor klirensinde artış ve B hücre antijen reseptörleri üzerinden aCL üretiminde azalma sağlayarak faydalı olacağı düşünülmüştür. Ancak AFS'li kadınlarda IVIG ile yapılan çalışmaların meta-analizinde IVIG ile gebelik kaybı ve erken doğum olasılığının arttığı bildirilmiştir<sup>(52)</sup>.

Antifosfolipid antikorları pozitif, tromboz hikayesi olmadan gebelik kaybı olan hastaların yönetimi tartışmalıdır. 10. gebelik haftasının altında 3 ve daha fazla gebelik kaybı olan hastalarda düşük doz aspirin (75 mg/gün) ve profilaktik dozda fraksiyone olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 1mg/kg/gün) ile tedavinin etkili olduğu bildirilmiştir<sup>(55,56)</sup>. Tromboz öyküsü bulunan AFS hastaları veya 10 hafta üzeri bir veya daha fazla fetal kaybı olanların yönetiminde düşük doz aspirin ve tam terapötik doz fraksiyone olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir) faydalı bulunmuştur<sup>(56,57)</sup>. Düşük molekül ağırlıklı heparin, fraksiyone olmayan heparine kıyasla gerek yan etki profili bakımından gerekse daha az enjeksiyonla aynı etkinliğinin sağlanması bakımından tercih edilebilir.

### **Endokrinolojik faktörler**

#### *Luteal faz defekti*

İnsan embriyosu ovülasyondan 4 gün sonra uterin kaviteye girer ve implantasyon ovülasyondan yaklaşık 7 gün sonra veya son adet tarihinden 19-24 gün sonra gerçekleşir<sup>(58)</sup>. Ovülasyon - implantasyon intervali uzadıkça erken gebelik kaybının arttığı bildirilmiştir<sup>(59)</sup>. Tekrarlayan gebelik kaybı olgularının %17.4-28' de luteal faz defekti (LFD) bulunduğu bildirilmiştir<sup>(60,61)</sup>. Korpus luteumdan progesteron salınımının yetersizliğine bağlı endometrial gelişim ve maturasyonun geri kalmasının erken gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. LFD endometriyumun histolojik değerlendirmesiyle veya luteal fazda progesteron ölçümüyle değerlendirilmektedir. Fakat endometriyumun patolojik incelemesinin inter/intraobserver ve intersiklus değişkenliği yüksektir. Aynı örneğin aynı patolog tarafından iki farklı zamanda değerlendirildiği bir çalışmada iki tanının tam uyuma oranı %24 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın diğer kolunda ise hastalara farklı sikluslarda 2 kez endometrial biopsi yapılmış ve tanıları sadece %4 oranında tam uyum göstermiştir<sup>(62)</sup>. Normal fertil kadınların da %26.7'de endometrial biopsi yapıldığında LFD tanısı koyulduğu görülmüştür<sup>(63)</sup>. Sonuç olarak endometriyumun histolojik değerlendirmesine dayanarak koyulan LFD tanısının güvenilirliği düşüktür. LFD tanısı için midluteal progesteron seviyesinin < 10 ng/ml olması eşik değer olarak kabul edilmektedir. Endometrial biopsi ile LFD tanısı alan hastaların progesteron seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada tüm kadınların

progesteron düzeyi normal olarak bulunmuştur<sup>(61)</sup>. Bir başka çalışmada da progesteron düzeylerine göre LFD olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında gelecek gebelik kaybı için luteal progesteron düzeyinin prediktif değeri olmadığı bulunmuştur<sup>(64)</sup>. LFD'nin gerek tanı kriterlerindeki çelişkiler, gerekse TGK etyolojisindeki yeri ile ilgili güçlü kanıtların olmaması nedeniyle LFD'nin ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmemesi gerektiği görüşündeyiz. LFD tanısı için invaziv ve pahalı testlerin yapılmasından kaçınılmalıdır.

#### *Hipotiroidi*

Hipotiroidi TGK olgularında sık rastlanan bir durum olmamasına rağmen maternal hipotiroidinin fetal gelişim üzerine olumsuz etkileri olduğu, TSH ölçümünün kolay ve kesin bir test olması nedeniyle TGK'nın rutin araştırmasında yeri olması gerektiği savunulmaktadır<sup>(65-67)</sup>.

#### *Diabetes Mellitus*

Glisemi kontrolü iyi olan diabetik hastalar TGK açısından risk altında değildir<sup>(66)</sup>. Gebelik öncesi Hb A1c düzeyinin  $\leq$  % 7,5 olması gebelik kaybını riskini büyük ölçüde azaltmaktadır<sup>(68)</sup>. TGK açısından fark yaratmadığı düşünülse bile diabetik hastalarda glisemik kontrolün gebelik öncesi dönemde optimizasyonu anne ve fetusun sağlığı açısından faydalı olacaktır.

#### *Polikistik over sendromu*

Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda gebelik kaybı riski artmıştır<sup>(69)</sup>. Bu artıştan yüksek LH ve testosteron seviyelerinin ve insülin rezistansının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber obezitenin birinci trimester gebelik kaybı ve TGK sıklığını arttırdığı bildirilmiştir<sup>(70)</sup>. Beden kitle indeksi (BKİ) ile implantasyonda önemli rolü olduğu düşünülen Leukemia Inhibitory Factor (LIF) arasında negatif korelasyon bildirilmiştir<sup>(71)</sup>. PKOS hastalarının yaklaşık yarısı fazla kilolu veya obez olduğundan bu hasta grubundaki artmış abortus sıklığı obezite ile ilişkilendirilebilir. Bu hastalara kilo kaybı bir seçenek olarak sunulmalıdır.

#### *Progesteron*

Progesteron hCG etkisi altında korpus luteumdan salgılanarak endometriyumda implantasyon ve gebeliğin devamı için gerekli olan sekretuar değişiklikleri oluşturur<sup>(72)</sup>. Csapo klasik çalışmalarında 8. gebelik haftasından

önce yapılan luteoektominin abortusla sonuçlandığını göstermiştir<sup>(73)</sup>.

Progesteron, immünomodulator ve anti abortif etkileri nedeniyle düşük tehlikesi geçiren hastalara çok yaygın olarak verilmektedir. Fakat abortus imminensli gebelerde progesteron ile ilgili çalışmaların meta-analizinde, dozdan ve kullanım şeklinden bağımsız olarak herhangi bir olumlu etkisi bulunmamışken, TGK hikayesi olanlarda gebelik kaybını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir<sup>(74)</sup>. Fakat çalışmalardaki hasta sayısının azlığı, tedavi protokollerindeki ve TGK tanımlarındaki çeşitlilik, ileri yaş gruplarının çalışmalara katılması ve çalışmaların çok büyük kısmının plasebo kontrollü olmaması bu çalışmaların gücünü ve güvenilirliğini azaltmaktadır. Progesteron tedavisinin TGK olanlarda rutin olarak önerilebilmesi için iyi tasarlanmış, geniş örneklemlili, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Progesteron kullanımının hipospadias olasılığını artırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(75,76)</sup>. Bu nedenle maternal progesteron tedavisinin potansiyel teratojenik etkileri göz ardı edilmemelidir.

#### *Koryonik Gonadotropin*

Koryonik gonadotropin (hCG) erken gebelikte korpus luteumun bekasını sağlamaktadır. Gelişimini normal olarak devam ettiremeyen gebeliklerde hCG seviyeleri ve buna bağlı olarak progesteron seviyeleri düşer. TGK olgularında hCG uygulamasıyla sağlanacak indirekt luteal faz desteğinin faydalı olacağı düşünülerek yapılan çalışmaların meta-analizinde abortus olasılığında anlamlı azalma sağladığı tespit edilmiştir (Odds Oranı: 0.26, %95 güven aralığı: 0.14-0.52)<sup>(77)</sup>. Fakat bu çalışmaların bir kısmında plasebo kullanılmamış ve randomizasyon hakkında bilgi verilmemiştir. Metaanalizin sonuç kısmında da çalışmaların metodolojik zayıflıklarından dolayı hCG'nin klinik pratikte rutin kullanımı için verilerin yetersiz ve ikna edici olmadığı vurgulanmıştır. Metaanalize dahil olan randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada ise sadece oligomenore hikayesi olan altgrupta hCG tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir (Odds Oranı: 0.15, %95 güven aralığı: 0.03-0.83).

#### **İmmünolojik faktörler**

Semiallojenik embriyoya karşı maternal immün toleransta kusur sonucunda embriyonun rejeksiyonunun TGK etyolojisinde rol oynayabilecek bir diğer mekanizma

olduğu düşünülmektedir. Eşler arasında insan lökosit antijenlerinin (HLA) benzerliği, lokal desidual trofoblast düzeyinde salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi moleküler immüno-supresif faktörlerin yanında NK hücre sayısının/aktivitesinin rolü de araştırılmıştır (78-81).

Yapılan çalışmalarda çiftler arasında HLA uyumunun artması ile izleyen gebeliklerin prognozu arasındaki ilişki tespit edilememiştir<sup>(82-85)</sup>. HLA C dışındaki klasik HLA sınıf I ve II antijenlerinin erken embriyo ve trofoblastta eksprese edilmediği saptanmıştır<sup>(86,87)</sup>. HLA G maternal-fetal arayüzdeki yoğun olarak bulunan HLA'dır<sup>(88)</sup>. NK hücreler klasik majör histokompatibilite (MHC) I molekülleri olmayan hücreleri tanıyarak sitotrofoblastları yıkabilme potansiyeline sahiptir. HLA G'nin NK hücreleri üzerinde inhibitör etkisi olduğu öne sürülmüştür<sup>(89)</sup>. TGK olgularında HLA G polimorfizmi araştırılmış ve bazı HLA G allellerinin TGK ile ilişkili olabileceği bildirilmişse de bu ilişki daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır<sup>(90-92)</sup>. Maternal HLA DR1 ve DR3 antijenleri ile TGK arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür<sup>(93)</sup>. TNF- $\alpha$  geni HLA DR ile ilişkilidir ve TNF- $\alpha$  hipersekresyonuna predispozisyon oluşturarak gebelik kaybına neden olduğu düşünülmektedir<sup>(94)</sup>.

Gebelikte Th1 bağımlı proinflatuar sitokinlere (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18) kıyasla Th2 bağımlı antiinflatuar sitokinlerin (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) ekspresyonunda artış olmaktadır<sup>(95)</sup>. Normal gebelikte Th2 bağımlı sitokin üretimi daha baskın olurken, Th1 bağımlı sitokinlerin daha çok üretildiği gebeliklerin anormal plasenta-embriyo gelişimi ve fetal kayıp ile sonuçlanma olasılığının arttığı öne sürülmüştür<sup>(96-98)</sup>. TGK veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda Th1 sitokin cevabının arttığı gözlemlenmiştir<sup>(99)</sup>. Th1 bağımlı sitokinlerin hiperkoagülabilité oluşturarak gebeliği tehlike altına soktuğu düşünülmektedir.

Semiallojenik embriyonik antijenlere karşı endometriumdaki maternal immün hücrelerde intrasellüler progesteron reseptörlerinin (PR) sayısı artmaktadır<sup>(100)</sup>. Progesteron varlığında aktive olmuş maternal lenfositler progesterone-induced blocking factor (PIBF) adlı bir protein üretmektedir<sup>(101-102)</sup>. PIBF Th1/Th2 oranını Th2 lehine değiştirerek, IL-4, IL-6 ve IL-10 üretimini artırır (103-105). IL-4 ve IL-6 trofoblastlardan hCG salınımını, hCG progesteron salınımını, ve progesteron da Th2 sitokinlerin salınımını uyararak pozitif feed-

back mekanizmasını oluşturur.

Fetomaternal mikroçevrede antijen sunumu zamanında hangi sitokinlerin predominans kazandığının Th1-Th2 dominansını belirlemede ve dolayısıyla sağlıklı gebelik devamı için önemli olduğu düşünülmektedir.

Desidual natural killer (NK) hücrelerinin immunomodulator sitokinler ve anjiyojenik faktörler aracılığı ile trofoblast invazyonunu kontrol ettiği öne sürülmüştür<sup>(106)</sup>. Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastaların endometriyumunda NK hücrelerinin arttığı bildirilmiştir<sup>(107-109)</sup>. NK hücre sayısının ve aktivitesinin artmasının Th1 hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılmasına, IFN  $\gamma$  üzerinden desidual makrofaj aktivasyonu ile nitrik oksit ve TNF  $\alpha$  üretilmesine, sonuç olarak apoptozis ile konseptusa zarar verilmesine neden olacağı öne sürülmektedir<sup>(96, 110-112)</sup>. Ancak NK hücre sayısının TGK olgularındaki etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir<sup>(107,108,113-117)</sup>.

Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada NK hücreleri olmayan deneklerde plasental hipertrofi geliştiği ve fetal ölüme neden olduğu tespit edilerek NK hücrelerin gebelik devamı için pozitif rolü ortaya konulmuştur<sup>(118)</sup>. Ancak NK hücre sayısı ve aktivitesi ile gebelik sonucu arasında güçlü bir korelasyon ortaya koyulamamıştır. Diğer yandan, progesteronun, PIBF aracılığı ile NK aktivitesini baskıladığı ve B lenfositlerden asimetrik antikor üretimini arttırarak embriyonun rejeksiyonunu önlediği öne sürülmüştür<sup>(119-121)</sup>.

Her ne kadar tekrarlayan gebelik kayıplarında alloimmün nedenler tam olarak açıklığa kavuşmamış ve kanıtlanamamış olsa da çeşitli immünolojik tedaviler denenmektedir. Özellikle nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda bu durumun normal plasentasyonu ve embriyo gelişimini bozan ancak henüz tanımlanamayan immünolojik problemlere bağlı olduğu düşünülerek immünomodulator tedaviler denenmektedir. En yaygın uygulananlar paternal lökosit immünizasyonu ve intravenöz immüno-globulin (IVIG) tedavisidir.

Paternal lökosit immünizasyonu ile maternal T hücrelerinin paternal antijenleri algılayarak antiT hücre reseptör idiyotipik antikor (anti TCR) oluşumuna neden olarak fetusun maternal immünolojik saldırıdan kurtulmasının sağlandığı öne sürülmüştür<sup>(122-124)</sup>. Ayrıca Th1 sitokinlerini azalttığı ve trofoblast yüzeyinde bulunan NK hücrelerince tanınan R80 K antijenine karşı asimetrik antikor gelişimini sağlayarak NK hücre aktivitesini azalttığı düşünülmektedir<sup>(125)</sup>. Tüm bu

teoriler ile klinik sonuç arasında uyum çok zayıftır. Paternal lökosit izoimmünizasyonu ve TGK ile ilgili 12 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde bu tedavinin klinik etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>(126)</sup>.

IVIG tedavisi ile in-vitro koşullarda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılandığı ve NK sayısı/aktivitesini azalttığı bildirilmiştir<sup>(127,128)</sup>. IVIG'in patolojik antikoları Fc kısımları ile etkileşerek ya da pasif olarak anti-idiotipik antikolar aracılığıyla nötralize ettiği öne sürülmüştür<sup>(129,130)</sup>. Ayrıca hayvan çalışmalarında kompleman sistemini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir<sup>(131,132)</sup>. TGK olgularında IVIG tedavisini değerlendiren 8 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde canlı doğum oranlarında iyileşme saptanmamıştır<sup>(126)</sup>. Literatürde IVIG uygulaması sonrası gelişen nefrotoksisite, alopesi, aseptik menenjit, retinal nekroz, tromboz, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay vakaları bildirilmiştir<sup>(133)</sup>. Tüm bu bilgiler ışığında tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastaların yönetiminde immünoterapinin deneysel tedavi dışında yeri olmadığı görüşündeyiz.

## GENETİK FAKTÖRLER

### Parental Karyotip

TGK yaşayan çiftlerin %3-5'inde dengeli translokasyon tespit edilmiştir<sup>(134,135)</sup>. Bu kişilerin kendi somatik hücrelerinde kromozomal materyal kaybı veya duplikasyonu olmamasına ve fenotipik olarak normal olmalarına rağmen mayoz bölünme sonucunda haploid gonadal hücrelerde genetik materyalin duplikasyonu ya da eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Dengeli translokasyonların %60'ı homolog olmayan iki kromozom arasında segment değişimi ile oluşan resiprokal translokasyonlar olup %40'ı ise akrosentrik iki kromozomun kısa kollarını kaybederek sentromerde birleşmesi ile oluşan Robertsonian translokasyonlarıdır. Boue ve Gallano'nun 71 Avrupa ülkesinden toplanan 1356 dengeli yapısal kromozomal anomali saptanan çiftlerin gebeliklerinde fetal karyotip tayini yapılan çalışmasında anormal kromozomların fetusların %40'na aktarılmış olduğu bildirilmiştir<sup>(136)</sup>. Diğer bir deyişle, ebeveynlerinde dengeli translokasyon bulunan fetusların %60'ı öploid kromozom yapısına sahiptir. Tedavi edilmeyen TGK olan hastalarda da canlı doğum oranları %60 civarındadır. Carp ve arkadaşları TGK yaşamış

1108 çiftin ve bu çiftlerin sonraki abortus materyallerinin kromozom yapısını değerlendirmişlerdir. Çiftlerde en sık karşılaşılan kromozomal anomali dengeli translokasyon olup bunu inversiyonlar takip etmiştir. Parental kromozom anomalisi olan çiftlerin abortus materyallerinin %30.8'de, parental kromozomları normal olan abortus materyallerinin ise %23.2'de anöploidi tespit edilmiş, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır<sup>(137)</sup>. Aynı ekibin başka bir çalışmasında TGK yaşayan 916 çiftin karyotipi değerlendirdiğinde, parental kromozomal anomalisi varlığında canlı doğum oranının %55.3'ten %45.2'ye düştüğü gözlenmiştir. Bu fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır<sup>(138)</sup>. Clifford ve arkadaşlarının çalışmasındaysa TGK ve kromozomal anomalisi bulunan çiftlerin %38'nin daha önce başarılı bir gebeliği olduğu bildirilmiştir<sup>(66)</sup>.

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerde takip eden gebeliğin prognozunda önceki gebelik kaybı sayısı, maternal yaş ve önceki gebelik ürününün kromozom yapısı parental kromozom yapısından daha etkili gibi gözükmektedir. Parental karyotip anomalileri bulunan çiftlerde TGK'nın sadece bu kromozomal aberasyonların dengesiz bir şekilde aktarılmasına bağlı olduğunu söylemek güç olsa da mevcut bir genetik problemin tespit edilmesi hem etyolojinin aydınlatılması hem de çiftin taşıdıkları genetik problemin gebelik kaybı dışında hangi riskler ile ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmesi açısından faydalı olacaktır. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) ve European Society of Human Reproduction and Embryology TGK değerlendirmesinde rutin olarak parental karyotipleme yapılmasını önermektedirler<sup>(65,139,140)</sup>. Ülkemizde karyotip tayini maliyetinin gerek Kuzey Amerika gerekse Avrupa ülkelerine kıyasla daha karşılanabilir olduğu göz önüne alındığında TGK yaşayan çiftlere karyotip tayini seçeneğinin sunulması ve bir anomali tesbiti halinde klinik genetik uzmanından danışmanlık alınması en doğru yaklaşım olarak görülmektedir. Translokasyon taşıyıcısı çiftlerin gebelikleri canlı doğumla da sonuçlanabildiğinden dolayı ardışık olmasa da çok sayıda gebelik kaybı yaşayan çiftlerde genetik sorunların bulunabileceği unutulmamalıdır.

### Abortus Materyalinin Sitogenetik İncelemesi

Rekürren anöploidinin TGK sebeplerinden olabileceği düşünülürse de Goddijn ve arkadaşlarının

çalışmasında anöploid abortusu izleyen gebelik kaybı ürünlerinin %16'da anöploidi saptanmıştır ki bu risk tüm gebe kadınların bazal anöploid abortus riskinden (%15) farklı değildir<sup>(141)</sup>.

Tekrarlayan gebelik kayıplarında abortus materyallerinde en sık tespit edilen kromozomal anomali trizomiler olup 21, 16 ve 18. kromozom aberasyonlarına rastlanmaktadır<sup>(12)</sup>.

Tekrarlayan gebelik kaybı olgularında anöploidi sıklığının artmış olduğu öne sürülmüşse de<sup>(142,143)</sup>, daha sonra yapılan araştırmalarda TGK olgularında anöploidi sıklığının spontan abortuslardaki ile aynı hatta daha da düşük olabildiği bildirilmiştir<sup>(144-146)</sup>.

TGK değerlendirilmesinde gebelik ürününe karyotip tayini RCOG tarafından rutin olarak önerilirken ACOG günlük uygulamada kesin bir öneri olamayacağını belirtmektedir<sup>(147)</sup>. RCOG<sup>(140)</sup>, ve Royal College of Pathologists ortak çalışmalarının sonucunda maternal hücre kontaminasyonu ve hücre kültüründe üretileneme gibi sorunların üstesinden gelinebilmek için fetal karyotipleme için doku örneğinin histeroskopi ile alınması, plasenta ve cilt örneklerinin incelenmesi önermektedir<sup>(148)</sup>.

Özetle, fetal anöploidi tespit edilmesi abortusun fetal kaynaklı olduğunu ve bir sonraki gebelikte canlı doğum olasılığının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Abortus materyalinde anöploidi saptanması durumunda takip eden gebelikte canlı doğum oranları %62-67 iken öploidi olması halindeyse %37-38 olarak bulunmuştur<sup>(12,146)</sup>. Gebelik materyalinin kromozomal yapısının tayin edilmesinin aileye prognozla ilgili bilgi verilmesindeki rolü ve psikolojik yararı aşikar olmakla beraber yukarıda belirtilen teknik sorunların minime indirilmesi için örneğin inceleneceği genetik laboratuvarı ile görüşüp uygun şekilde örnek alınarak laboratuvara ulaştırılması doğru olacaktır.

### **Preimplantasyon genetik tarama (PGT)**

Spontan abortusların %50-70'inde kromozom anormalliği saptanmıştır<sup>(149-151)</sup>. Klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %10-15'i düşükle sonuçlanacağına göre gebeliklerin %5-10'u kromozomal anomalilere bağlı sporadik düşük ile sonuçlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları popülasyonun %1'de görülür ki bu oran tekrarlayan anöploidi ile ilişkilendirilebilecek orandan ( $0.15 \times 0.15 \times 0.15 = 0.0034$ ) daha yüksektir.

Ogasawara ve Stern'in iki ve üzeri gebelik kaybı yaşayanlarda yaptıkları çalışmalarda anöploidi oranlarını

%50-60 olarak bulmuşlardır<sup>(146,152)</sup>. Ferro ise 2 ve üzeri gebelik kaybı olan hastalarda maternal kontaminasyonu dışlamak amacıyla embriyoskopi ile koryonik biopsi ile yaptığı karyotiplemede abortus materyallerinin %67'de anöploidi tespit etmiştir<sup>(153)</sup>. Carp ve arkadaşları klasik TGK tanımına uyan 125 tekrarlayan gebelik kaybı olgusunda abortus materyalinde kromozom anomalisi sıklığını %29 olarak bulmuşlardır<sup>(12)</sup>. Abortus sayısı ile kromozomal anomali insidansının arasında negatif korelasyon bildirilmiştir<sup>(146)</sup>. Önceki abortus sayısı 3 olan kadınların izleyen abortus materyallerinde karyotip anomalisi sıklığı %59, 4 olanların izleyen abortus materyallerinde %55, 5 olanlarınkinde %39, 6 olanlarınkinde ise %28 olarak bulunmuştur<sup>(146)</sup>.

PGT ile karyotipi normal embriyoların seçilerek implantasyon oranlarının artırılması ve abortus oranlarının azaltılabileceği düşünülmüştür. Rubio ve arkadaşları 2 ve üzeri gebelik kaybı olan hastalarda (ortalama gebelik kaybı=2.9) PGT ile %83 canlı doğum oranı bildirilmiştir<sup>(154)</sup>. Ancak, bu çalışmada kontrol grubu TGK öyküsü olmayan hastalardır ve sonuçların bu kontrol grubuyla karşılaştırılması uygun değildir. Ayrıca 3 ve üzeri gebelik kaybı olan TGK vakalarında izleyen gebelikte kromozom anomalisi insidansının daha düşük olması nedeniyle önceki gebelik kaybı sayısının çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olması mümkündür. TGK hastalarında PGT ile gebelik oranının arttığını bildiren bir diğer çalışmada PGT'nin 35 yaş üzeri kadınlarda faydalı olurken, 35 ve altında olduğunda yarar sağlamadığı bildirilmiştir<sup>(155)</sup>. Bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış ve PGT uygulaması sonrası elde edilen doğum oranı, maternal yaş ve önceki gebelik kaybı sayısını içeren bir formüle göre hesaplanan hipotetik doğum oranları ile karşılaştırılmıştır. TGK yaşayan hastaların infertilite sorunları olmayan ve IVF başarısı yüksek olan hasta grubu olduğu göz ardı edilmemelidir. Plateau ve arkadaşlarının çalışmasında ise PGT uygulanan 37 yaş altı genç TGK olgularında devam eden gebelik oranı %29 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda herhangi bir tedavi almadığı takdirde > %60 canlı doğum beklenebilir. Literatürdeki çalışmaların hepsi gözlemsel çalışmalar olup randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır<sup>(156)</sup>.

PGT'nin önemli basamakları olan blastomer biopsisi, nükleer fiksasyon ve FISH analizinin en tecrübeli ellerde bile hatasız yapılması mümkün değildir. FISH analizinin prob başına %92-99 doğruluk oranları



mevcuttur. Dolayısıyla multiple prob kullanımında yanlış tanı olasılığı artmaktadır<sup>(157,158)</sup>. İnsan preimplantasyon embriyolarında mozaizm sık rastlanan bir durumdur<sup>(159,160)</sup>. Diploid-anöploid mozaizmde normal blastomer aspirasyonu diploid blastomer oranını azaltarak anormal hücre oranı yüksek embriyo transferi ile sonuçlanır. Diğer taraftan anöploid blastomer aspirasyonu normal blastomer oranını artırmasına ve bu embriyoların viabilite potansiyeli olmasına rağmen embriyonun anöploid olarak değerlendirilerek imha edilmesi ile sonuçlanır.

Bilimsel kanıtlardaki yetersizlik ve beraberinde tedavinin maliyeti ve riskleri düşünüldüğü takdirde TKG grubunda PGT' nin rutin olarak önerilmemesi gerektiği görüşündeyiz.

## ANATOMİK FAKTÖRLER

### Uterin anomaliler

Uterusun anatomik kusurları tekrarlayan gebelik kaybı olgularının %6 ile %38'inden sorumlu tutulmaktadır<sup>(66,161,162)</sup>. Bu geniş aralığın nedeni tanı kriterleri ve tekniklerindeki farklılıklar olabilir. TKG olgularında en sık rastlanan doğumsal uterus anomalisi septumdur. Septumun avasküler olması nedeniyle desidualizasyonu ve plasenta gelişimini bozmasının yanında septumdaki artmış kas dokusunun koordine olmayan miyometrial kontraksiyonlara sebep olması öne sürülen düşük mekanizmalarıdır<sup>(163)</sup>. Septumun uzunluğundan çok septumun uterin kavitede oluşturduğu distorsiyon daha önemli gözükmektedir. Distorsiyon arttıkça implantasyonun septum üzerinde gerçekleşmesi ve dolayısıyla abortus riski artmaktadır<sup>(164)</sup>. Histeroskopik septoplasti öncesi ve sonrası gebelik sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde cerrahi sonrası belirgin iyileşme saptanmıştır<sup>(163)</sup>.

İkinci sıklıkta rastlanan konjenital uterin anomali arkuat uterusudur<sup>(165)</sup>. Ancak, arkuat uterus ile gebelik kaybı arasında ilişki tartışmalıdır. Arkuat uterusun daha çok 2. trimester kayıpları ve erken doğum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(166-168)</sup>. İkinci trimester kayıplarını önlemek için tek terapötik yaklaşımın serklaj olduğu öne sürenler vardır<sup>(169)</sup>.

Edinsel uterin anomaliler içinde en sık rastlanan lezyon myomlardır. Submuköz myomların uterin kaviteyi deforme ederek veya üzerindeki endometriumun kanlanmasını bozarak gebelik kaybına sebep olabileceği öne

sürülmektedir<sup>(170)</sup>. Endometrial poliplerin uterin kavitede yabancı cisim reaksiyonu sonucu kronik inflamatuvar değişikliklere neden olarak mikroçevreyi gebeliğe elverişsiz hale getirdiği öne sürülmektedir<sup>(171)</sup>. İntrauterin adezyonlar primer tekrarlayan gebelik kaybindan çok sekonder gebelik kayıpları ile ilişkilidir. İntrauterin skar ve adezyonlar normal implantasyonu bozarak gebelik kaybına neden olur. Uygun cerrahi tedaviden sonra canlı doğum oranları %80'lere yaklaşmaktadır<sup>(172)</sup>. Yapısal uterin anomaliler tekrarlayan gebelik kaybı olgularında en iyi tedavi edilebilen grup olduğundan bu hasta grubunda uterin kavitenin ultrasonografi, sonohisterografi veya histeroskopi ile değerlendirilmesi önerilir. Kanımızca günümüz koşullarında uterin kavitenin değerlendirmesinde histerosalpingografinin yeri yoktur.

## DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

Hekimlerin birçoğu tarafından düşük tehlikesi geçiren hastalar için yatak istirahati önerilse de randomize kontrollü çalışmalar yatak istirahati ile gebelik kaybı sıklığının azalmadığını göstermektedir<sup>(173)</sup>. Bunu ötesinde uzun süreli yatak istirahati tromboemboli, kilo kaybı ve kas atrofisi gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir<sup>(174,175)</sup>. Ayrıca yatak istirahatine uyumu iyi olmayan hastalarda gebelik kaybı olduğu durumda zaten mevcut olan inkar, öfke, yalnızlık, depresyon gibi sorunlara bir de suçluluk duygusu eklenmektedir<sup>(176)</sup>. Açıklanamayan TKG olgularında psikolojik destek verilmesi ve/veya biyolojik bir açıklaması olmasa da haftalık ultrasonlarla yakın izlem gibi moral destek tedavileri ile ilgili yapılan çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla gebelik kaybı 2-4 kez daha azalmış olarak bildirilmiştir. Destek tedavisi alan olgularda başarı %74-86 olarak bildirilmiştir<sup>(11,177-180)</sup>. RCOG ve ACOG tarafından açıklanamayan TKG olgularına destek tedavisi verilerek, farmakolojik tedavi almadan da başarılı gebelik potansiyelleri olduğu konusunda danışmanlık verilmesi önerilmektedir<sup>(139,140)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 673-5.
2. Farquharson RG, Jauniaux E, and Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005; 20: 3008- 11.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, and Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708- 12.
4. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28: 1555- 68.
5. Porter TF and Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 85- 101.
6. Christiansen OB. Epidemiology of recurrent pregnancy loss, in Carp H., Editor. *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment*, Informa healthcare. 2007: 1 - 13.
7. Christiansen O, Astrid M, and Nielsen H. Secondary Recurrent Miscarriage - A Unique Entity with Respect to Etiology and Treatment *Current Women's Health Reviews* 2006; 2: 119-24.
8. Christiansen OB, Pedersen B, Nielsen HS, and Nybo Andersen AM. Impact of the sex of first child on the prognosis in secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 2946- 51.
9. Goldenberg RL, Mayberry SK, Copper RL, Dubard MB, and Hauth JC. Pregnancy outcome following a second-trimester loss. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 444- 6.
10. Oyen N, Skjaerven R, and Irgens LM. Population-based recurrence risk of sudden infant death syndrome compared with other infant and fetal deaths. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 300- 5.
11. Clifford K, Rai R, and Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387- 9.
12. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiah S, and Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 678- 82.
13. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, and Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166- 70.
14. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, and Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81: 527-31.
15. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1999; 82: 634- 40.
16. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9- 13.
17. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171- 96.
18. Rey E, Kahn SR, David M, and Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901- 8.
19. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, and Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 31- 5.
20. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, 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: 458- 62.
21. Reznikoff-Etievan MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, and Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG* 2001; 108: 1251- 4.
22. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rogenhofer N, Hasbargen U, et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 124- 31.
23. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, and Almawi WY. Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol* 2002; 71: 300- 5.
24. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Munoz E, Ramirez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008; 23: 278- 84.
25. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerck M, Rosendaal FR, and Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 802- 6.
26. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, and Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91: 290- 5.
27. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, and Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17: 1633- 7.
28. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis*

- Rheum 1999; 42: 1309- 11.
29. Dobado-Berrios PM, Lopez-Pedraza C, Velasco F, Aguirre MA, Torres A, and Cuadrado MJ. Increased levels of tissue factor mRNA in mononuclear blood cells of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1578-82.
  30. Carreras LO and Vermeylen JG. "Lupus" anticoagulant and thrombosis--possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38- 40.
  31. Peaceman AM and Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1403- 6.
  32. Robbins DL, Leung S, Miller-Blair DJ, and Ziboh V. Effect of anticardiolipin/beta2-glycoprotein I complexes on production of thromboxane A2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 51- 6.
  33. Wang X, Campos B, Kaetzel MA, and Dedman JR. Annexin V is critical in the maintenance of murine placental integrity. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1008- 16.
  34. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154- 60.
  35. Varla-Leftherioti M. Immunobiology of recurrent pregnancy loss, in Carp H.J., Editor. *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment*, Informa UK Ltd: UK. 2007: 107-113.
  36. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, and Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185- 90.
  37. Varla-Leftherioti M. Diagnosis of aPL associated abortions, in Carp H.J., Editor. *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment*, informa health care. 2007.
  38. Coulam CB. Antiphospholipid antibody round table report. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 262- 5.
  39. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, and Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 231- 6.
  40. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, and Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209- 13.
  41. Coulam CB, Branch DW, Clark DA, Gleicher N, Kutteh W, Lockshin MD, et al. American Society for Reproductive Immunology report of the Committee for Establishing Criteria for Diagnosis of Reproductive Autoimmune Syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 121- 32.
  42. Reece EA, Garofalo J, Zheng XZ, and Assimakopoulos E. Pregnancy outcome. Influence of antiphospholipid antibody titer, prior pregnancy losses and treatment. *J Reprod Med* 1997; 42: 49- 55.
  43. Aoki K, Hayashi Y, Hirao Y, and Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as a predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 82- 7.
  44. Kwak JY, Barini R, Gilman-Sachs A, Beaman KD, and Beer AE. Down-regulation of maternal antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 239- 46.
  45. Nielsen HS and Christiansen OB. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 2005; 20: 1720- 8.
  46. Tulppala M, Viinikka L, and Ylikorkala O. Thromboxane dominance and prostacyclin deficiency in habitual abortion. *Lancet* 1991; 337: 879- 81.
  47. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B, Meroni PL, Tincani A, Dicker D, et al. Aspirin-interleukin-3 interrelationships in patients with anti-phospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 80-c4.
  48. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B, Meroni PL, Rudnicki C, and Shoenfeld Y. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 1086- 90.
  49. Cowchock S and Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1099- 100.
  50. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997; 12: 1567- 72.
  51. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, and McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008- 12.
  52. Empson M, Lassere M, Craig J, and Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005CD002859.
  53. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie

- JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148- 53.
54. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, and Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1411- 7.
55. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, and Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S.
56. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524- 9.
57. Harris WAWaN. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy, in CARP H.J., Editor. *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment*, Informa. 2007: 119- 25.
58. Klentzeris LD. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1997; 12: 170- 5.
59. Wilcox AJ, Baird DD, and Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1796- 9.
60. Li TC. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998; 13: 478- 82.
61. Tulppala M, Bjorses UM, Stenman UH, Wahlstrom T, and Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991; 56: 41- 4.
62. Li TC, Dockery P, Rogers AW, and Cooke ID. How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril* 1989; 51: 759- 63.
63. Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, Cholst IN, and Freedman KS. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril* 1989; 51: 582- 6.
64. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, and Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68: 806- 9.
65. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, and Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216- 22.
66. Clifford K, Rai R, Watson H, and Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9: 1328- 32.
67. Drakeley AJ, Quenby S, and Farquharson RG. Mid-trimester loss--appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998; 13: 1975- 80.
68. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, and Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275- 6.
69. Rai R, Backos M, Rushworth F, and Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612- 5.
70. Lashen H, Fear K, and Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644- 6.
71. Metwally M, Tuckerman EM, Laird SM, Ledger WL, and Li TC. Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the peri-implantation period in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 328- 34.
72. Arredondo F and Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 33- 9.
73. Csapo AI, Pulkkinen MO, and Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 759- 65.
74. Haas DM and Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008CD003511.
75. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, and Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1954- 7.
76. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, and Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 957- 62.
77. Scott JR and Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000CD 000101.
78. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340- 2.
79. Ruiz JE, Kwak JY, Baum L, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Kim YB, et al. Effect of intravenous immunoglobulin G on natural killer cell cytotoxicity in vitro in women with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 125- 41.
80. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendriks JC, Veerhoek M, and Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 1163- 9.
81. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, Thomason EJ, and Beaman KD. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 40- 6.

82. Oksenberg JR, Persitz E, Amar A, and Brautbar C. Maternal-paternal histocompatibility: lack of association with habitual abortions. *Fertil Steril* 1984; 42: 389- 95.
83. Jazwinska EC, Kilpatrick DC, Smart GE, and Liston WA. Feto-maternal HLA compatibility does not have a major influence on human pregnancy except for lymphocytotoxin production. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 116- 22.
84. Christiansen OB, Riisom K, Lauritsen JG, and Grunnet N. No increased histocompatibility antigen-sharing in couples with idiopathic habitual abortions. *Hum Reprod* 1989; 4: 160- 2.
85. Eroglu G, Betz G, and Torregano C. Impact of histocompatibility antigens on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1364- 9.
86. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821- 39.
87. Moffett A and Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 584- 94.
88. Ellis SA, Palmer MS, and McMichael AJ. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA Class I molecule. *J Immunol* 1990; 144: 731- 5.
89. Menier C, Riteau B, Dusset J, Carosella ED, and Rouas-Freiss N. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival. *Hum Immunol* 2000; 61: 1118- 25.
90. Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, and van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 373- 8.
91. Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, et al. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1167- 72.
92. Hviid TV, Hylenius S, Hoegh AM, Kruse C, and Christiansen OB. HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2002; 60: 122- 32.
93. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, Grunnet N, and Gluud C. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 249- 55.
94. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Molvig J, Worsaae H, Abbal M, et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993; 23: 224- 31.
95. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol* 2002; 21: 471- 95.
96. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, and Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353- 6.
97. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, and Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16: 2219- 26.
98. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478- 82.
99. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767- 73.
100. Szekeres-Bartho J, Weill BJ, Mike G, Houssin D, and Chaouat G. Progesterone receptors in lymphocytes of liver-transplanted and transfused patients. *Immunol Lett* 1989; 22: 259- 61.
101. Szekeres-Bartho J, Varga P, and Pejtsik B. ELISA test for the detection of an immunological blocking factor in human pregnancy serum. *J Reprod Immunol* 1989; 16: 19- 29.
102. Druckmann R and Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 389- 96.
103. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128- 33.
104. Choi BC, Polgar K, Xiao L, and 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.
105. Check JH. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters may merely reflect the progesterone status. *Hum Reprod* 2002; 17: 1669-70; author reply 1670- 1.
106. King A, Jokhi PP, Burrows TD, Gardner L, Sharkey AM, and Loke YW. Functions of human decidual NK cells. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 258- 60.
107. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2386- 91.
108. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, and Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005; 84: 980- 4.
109. Clifford K, Flanagan AM, and Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a

- histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14: 2727- 30.
110. Wilson R, McInnes I, Leung B, McKillop JH, and Walker JJ. Altered interleukin 12 and nitric oxide levels in recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 211-4.
111. Yui J, Garcia-Lloret M, Wegmann TG, and Guilbert LJ. Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994; 15: 819- 35.
112. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 107- 15.
113. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* 2001; 16: 855- 61.
114. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, and Minakami H. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 351- 4.
115. Rai R, Sacks G, and Trew G. Natural killer cells and reproductive failure--theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005; 20: 1123- 6.
116. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, et al. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1018- 24.
117. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47: 196- 202.
118. Guimond MJ, Luross JA, Wang B, Terhorst C, Danial S, and Croy BA. Absence of natural killer cells during murine pregnancy is associated with reproductive compromise in TgE26 mice. *Biol Reprod* 1997; 56: 169- 79.
119. Szekeres-Bartho J, Par G, Dombay G, Smart YC, and Volgyi Z. The antiabortive effect of progesterone-induced blocking factor in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997; 177: 194- 9.
120. Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, and Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 71-5.
121. Kelemen K, Bognar I, Paal M, and Szekeres-Bartho J. A progesterone-induced protein increases the synthesis of asymmetric antibodies. *Cell Immunol* 1996; 167: 129- 34.
122. Li D, Li C, and Zhu Y. [Comparative study of the third party and paternal leukocyte immunization in recurrent spontaneous abortion of lowered maternal-fetal immuno-recognition]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33: 597- 600.
123. Ito K, Tanaka T, Tsutsumi N, Obata F, and Kashiwagi N. Possible mechanisms of immunotherapy for maintaining pregnancy in recurrent spontaneous aborters: analysis of anti-idiotypic antibodies directed against autologous T-cell receptors. *Hum Reprod* 1999; 14: 650- 5.
124. Prigoshin N, Tambutti ML, Redal MA, Gorgorza S, Lancuba SM, Nicholson R, et al. Microchimerism and blocking activity in women with recurrent spontaneous abortion (RSA) after alloimmunization with the partner's lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1999; 44: 41- 54.
125. Pandey MK, Thakur S, and Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 161- 72.
126. Porter TF, LaCoursiere Y, and Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006CD 000112.
127. Kwak JY, Kwak FM, Ainbinder SW, Ruiz AM, and Beer AE. Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively downregulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 363- 9.
128. Ruiz JE, Kwak JY, Baum L, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Kim YB, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits natural killer cell activity in vivo in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 370- 5.
129. Samuelsson A, Towers TL, and Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484- 6.
130. Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J, and Lazarus AH. IVIg inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive-immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity. *Br J Haematol* 2001; 115: 679- 86.
131. Lutz HU, Stammli P, Jelezarova E, Nater M, and Spath PJ. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood* 1996; 88: 184- 93.
132. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, and Grunnet N. Intravenous immunoglobulin treatment of women with multiple

- miscarriages. *Hum Reprod* 1992; 7: 718- 22.
133. Thornton CA and Ballow M. Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 1993; 50: 135- 6.
  134. De Braekeleer M and Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519- 28.
  135. Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, and Ober C. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51: 811- 4.
  136. Boue A and Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 1984; 4 Spec No: 45- 67.
  137. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, and Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 2006; 85: 446- 50.
  138. Carp H, Feldman B, Oelsner G, and Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81: 1296- 301.
  139. ACOG, Management of recurrent early pregnancy loss, ACOG practice bulletin. 2001, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
  140. RCOG, The Management of Recurrent Miscarriage. 2003, RCOG: UK.
  141. Goddijn M and Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 855- 65.
  142. Simon C, Rubio C, Vidal F, Gimenez C, Moreno C, Parrilla JJ, et al. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 87- 92.
  143. Vidal F, Gimenez C, Rubio C, Simon C, Pellicer A, Santalo J, et al. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 310- 3.
  144. Stephenson MD, Awartani KA, and Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 446- 51.
  145. Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, Porter TF, and Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 784- 8.
  146. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, and Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73: 300- 4.
  147. ACOG. Management of early recurrent pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78: 178- 90.
  148. Pathologists RCo (2005) Fetal and Perinatal Pathology: Report of a Joint Working Party.
  149. Boue J, Bou A, and Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975; 12: 11- 26.
  150. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 723- 30.
  151. Sorokin Y, Johnson MP, Uhlmann WR, Zador IE, Drugan A, Koppitch FC, 3rd, et al. Postmortem chorionic villus sampling: correlation of cytogenetic and ultrasound findings. *Am J Med Genet* 1991; 39: 314- 6.
  152. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, and Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65: 250- 3.
  153. Ferro J, Martinez MC, Lara C, Pellicer A, Remohi J, and Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 1260- 4.
  154. 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: 182- 8.
  155. Munne S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 84: 331- 5.
  156. Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, and Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 83: 393-7; quiz 525- 6.
  157. Michiels A, Van Assche E, Liebaers I, Van Steirteghem A, and Staessen C. The analysis of one or two blastomeres for PGD using fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod* 2006; 21: 2396- 402.
  158. DeUgarte CM, Li M, Surrey M, Danzer H, Hill D, and DeCherney AH. Accuracy of FISH analysis in predicting chromosomal status in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2008; 90: 1049- 54.
  159. Bielanska M, Tan SL, and Ao A. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: 413- 9.
  160. Baart EB, Martini E, van den Berg I, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, et al. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 223- 33.
  161. Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima K, Sugi T, Iwasaki K,

- et al. Survey of 1120 Japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 123- 30.
162. Acien P. Uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Infertil Reprod. Med Clin N Amer.* 1996; 7: 698- 719.
163. Homer HA, Li TC, and Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1- 14.
164. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, and 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: 162- 6.
165. Aslam Ja. 3D Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology 1998; 27- 9.
166. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, and Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2277- 81.
167. Acien P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8: 122- 6.
168. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, and Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1099- 103.
169. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, and David MP. Cervical cerclage--its role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil* 1990; 35: 164- 70.
170. Bajekal N and Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 614- 20.
171. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, and Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 168- 71.
172. Ventolini G, Zhang M, and Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc* 2004; 18: 1782- 4.
173. Aleman A, Althabe F, Belizan J, and Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005CD003576.
174. Maloni JA, Chance B, Zhang C, Cohen AW, Betts D, and Gange SJ. Physical and psychosocial side effects of antepartum hospital bed rest. *Nurs Res* 1993; 42: 197- 203.
175. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1089- 92.
176. Maloni JA, Brezinski-Tomasi JE, and Johnson LA. Antepartum bed rest: effect upon the family. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 165- 73.
177. Stray-Pedersen B and 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: 140- 6.
178. Tupper C and Weil RJ. The problem of spontaneous abortion. IX. The treatment of habitual aborters by psychotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 421- 4.
179. Brigham SA, Conlon C, and Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868- 71.
180. Liddell HS, Pattison NS, and Zanderigo A. Recurrent miscarriage--outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 320- 2.