

## Bölüm 18

# TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM

Nergis KENDER ERTÜRK<sup>1</sup>  
Anıl ERTÜRK<sup>2</sup>

Gebelik kayıpları, özellikle tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) çiftler için duygusal travmaya, psikolojik problemlere neden olabilen önemli obstetrik sorunlardandır. TGK etyolojisi, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar genellikle kanıt düzeyi düşük olup konu ile ilgili kesin sınırları değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Kanıta dayalı tanı ve tedavi stratejileri ile ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle dünya genelinde net ortak bir konsensus oluşturulamamaktadır. Farklı bilimsel toplulukların birbirinden farklı içeriklerde olan rehberleri ile TGK için yönetim uygulanmaya çalışılmaktadır.

### TANIMLAR

TGK tanımı, çeşitli kılavuzlarda farklı şekillerde ifade edilmektedir. Bu durum tanı ve buna bağlı tedaviyi klinisyenler ve çiftler için daha zor bir duruma getirmektedir.

#### *TGK tanımı;*

- Ardışık iki veya daha fazla intrauterin veya ektopik gebelik kaybı (Royal College Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011),
- Ardışık olmayan, klinik olarak kanıtlanmış olan, iki veya daha fazla gebelik kaybı (“Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion,” 2012)
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2014 raporunda ise intrauterin olarak tanı alıp kaybedilen gebelikler olması (Kolte et al., 2015) şeklinde yapılmaktadır.

Primer TGK daha önce daha önce canlı doğumu olmayanlar için kullanılırken, daha önce doğum gerçekleştiren hastalar sekonder TGK olarak tanımlanmıştır. Sekonder TGK olan kişilerde prognoz daha kötüdür (Ansari & Kirkpatrick, 1998).

1 Uz. Dr., SBÜ Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. nergiskender@gmail.com

2 Uz. Dr., Gemlik Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. anilerturkmd@gmail.com

grubunda tedaviye prednizon eklenmesi gebelik oranlarını iyileştirmemekte hatta artmış gestasyonel hipertansiyon ve diyabet riskini yol açabilmektedir (C.A. et al., 1997). APAS saptanmayan TGK yaşayan hasta grubunda UFH, düşük doz aspirin, DMAH tedavilerinin etkileri ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Açıklanamayan erken gebelik kaybı olan hastalarda düşük doz aspirinin plasebo ile farkı olmadığı gösterildiği için tedavide önerilmemektedir (Kaandorp et al., 2010). DMAH tedavisinin de açıklanamayan TGK olanlarda gebelik kaybını önlemede herhangi anlamlı bir etkisinin saptanmadığı birkaç randomize kontrollü çalışma ile belirtilmiştir (Badawy et al., 2008; Fawzy et al., 2008).

Değerlendirmeler sonucunda herhangi bir neden saptanamayan hasta grubunda tedavide tercih edilebilecek ajanlar arasında progesteron sayılabilir. Progesteronun sporadik düşüklerde koruyucu etkisi olmadığı bilinmektedir (Dm & Ps, 2009). Ancak üç veya daha fazla ardışık düşüklerden sonraki gebelikte ampirik olarak uygulanması bazı potansiyel yararlar sağlayabilir (Oates-Whitehead, Haas, & Carrier, 2003). Progesteronun uygulanma yolu ve faydası ile ilgili çalışmalarda oral, intramuskuler, vajinal yollar arasında anlamlı farklar saptanmamıştır (Dm, Tj, & Ps, 2018).

Erken prenatal bakım, antenatal danışma ve psikolojik desteğin yararlı olabileceğine dair çalışmalar bulunuyor olsa da bunların hiçbiri randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için bu konuda net bir değerlendirme yapabilmek mümkün olmamaktadır (Liddell, Pattison, & Zanderigo, 1991). Ancak hastalara danışmanlık ve psikolojik destek tedavisi verilebilir.

Sonuç olarak TGKna yaklaşım; genetik faktörler, APAS, uterin anatomi, hormonal ve metabolik faktörler, hayat tarzı özellikleri değerlendirmelerini içermektedir. Periferal karyotip analizi, LA, aKL ve anti B2 glikoprotein I antikolları bakılması, tiroid ve prolaktin değerleri, ultrasonografi, histerosalpingografi veya histeroskopi uygulanması, konsepsus materyalinin karyotip analizinin yapılması altta yatan nedene yönelik tetkikler arasında yer almaktadır.

Antifosfolipid antikolar saptanan kadınlarda UFH ve düşük doz aspirin kombine tedavisi faydalı olabilmektedir. TGK yaşayan çiftlere psikolojik danışma ve destek verilmesi önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Abramson, J., & Stagnaro-Green, A. (2001). Thyroid Antibodies and Fetal Loss: An Evolving Story. *Thyroid*, 11(1), 57–63. <https://doi.org/10.1089/10507250150500676>
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2001). ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 24(2), 179–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360906>

3. Andersen, A.-M. N. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*, 320(7251), 1708–1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
4. Ansari, A. H., & Kirkpatrick, B. (1998). Recurrent pregnancy loss. An update.1. Ansari AH, Kirkpatrick B: Recurrent pregnancy loss. An update. [Internet]. . J Reprod Med 1998 Sep [cited 2015 Aug 23];43:806–14. *The Journal of Reproductive Medicine*, 43(9), 806–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777621>
5. Badawy, A. M., Khiary, M., Sherif, L. S., Hassan, M., Ragab, A., & Abdelall, I. (2008). Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 28(3), 280–284. <https://doi.org/10.1080/01443610802042688>
6. Bussen, S., & Steck, T. (1995). Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction*, 10(11), 2938–2940. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135823>
7. C.A., L., C., B., M.E., H., F.P., M., J.W.K., R., V., F., ... Yeung, M. (1997). Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *New England Journal of Medicine*, 337(3), 148–153. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199707173370302>
8. Coutifaris, C., Myers, E. R., Guzick, D. S., Diamond, M. P., Carson, S. A., Legro, R. S., ... Leppert, P. C. (2004). Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.069>
9. Dm, H., & Ps, R. (2009). Progestogen for preventing miscarriage (Review). *Cochrane*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003511.pub2>. Copyright
10. Dm, H., Tj, H., & Ps, R. (2018). Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003511.pub4>
11. Empson, M. B., Lassere, M., Craig, J. C., & Scott, J. R. (2005). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002859.pub2>
12. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. (2012). *Fertility and Sterility*, 98(5), 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
13. Fawzy, M., Shokeir, T., El-Tatongy, M., Warda, O., El-Refaiey, A. A. A., & Mosbah, A. (2008). Treatment options and pregnancy randomized placebo-controlled study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 278(1), 33–38. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0527-x>
14. Homer, H. A., Li, T. C., & Cooke, I. D. (2000). The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertility and Sterility*, 73(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00480-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00480-X)
15. J.H., H., D.F., A., & S.G., M. (1983). Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 62(5), 574–581. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L13022126%5Cnhttp://bj7rx7bn7b.search.serialsolutions.com?sid=EMBASE&issn=00297844&id=doi:&atitle=Etiology+of+recurrent+pregnancy+losses+and+outcome+of+subsequent+pregnancies&stitle>
16. Kaandorp, S. P., Goddijn, M., Van Der Post, J. A. M., Hutten, B. A., Verhoeve, H. R., Hamuly??k, K., ... Middeldorp, S. (2010). Aspirin plus heparin or aspirin alone

- in women with recurrent miscarriage. *Obstetrical and Gynecological Survey*. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182021f71>
17. Kolte, A. M., Bernardi, L. A., Christiansen, O. B., Quenby, S., Farquharson, R. G., Goddijn, M., & Stephenson, M. D. (2015). Terminology for pregnancy loss prior to viability: A consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu299>
  18. L.F., W., K.C., S., R.M., S., S.L., M., N.J., P., A., Y., ... D., F. (2015). The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(3), 375. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.020>
  19. L.S., N., W.H., K., N., L., R.D., F., & J., H. (2005). Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: Prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertility and Sterility*, 83(3), 684–690. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.002> LK - <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00150282&iid=doi:10.1016%2Fj.fertnstert.2004.11.002&atitle=Antiphospholipid+antibodies+associated+with+recurrent+pregnancy+loss%3A+Prospective%2C+multicenter%2C+controlled+pilot+study+comparing+treatment+with+low-molecular-weight+heparin+versus+unfractionated+heparin&stitle=Fertil.+Steril.&title=Fertility+and+Sterility&volume=83&issue=3&spage=684&epage=690&aualst=Noble&aufirst=Luis+S.&aunit=L.S.&aull=Noble+>
  20. Liddell, H. S., Pattison, N. S., & Zanderigo, A. (1991). Recurrent Miscarriage - Outcome After Supportive Care in Early Pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31(4), 320–322. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1991.tb02811.x>
  21. Lindbohm, M. L., Sallmén, M., & Taskinen, H. (2002). Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 28(SUPPL. 2), 84–96. <https://doi.org/10.2307/40967257>
  22. Loss, E. pregnancy. (2015). Practice Bulletin, ACOG. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 123(5), 1118–1132. <https://doi.org/doi.org/10.1097/AOG.0000000000001048>
  23. M., A., N., A., L.A., B., R.H., C., L.J., D. G., D., G., ... A., S.-G. (2007). Clinical practice guideline: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0141>
  24. M., E., M., L., J.C., C., & J.R., S. (2002). Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstetrics and Gynecology*. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002032938>
  25. M.D., S., P.J., B., P., T., S., P., S., E., E., H., & M.H.H., E. (2004). Treatment of Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) in Pregnancy: A Randomized Pilot Trial Comparing Low Molecular Weight Heparin to Unfractionated Heparin. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 26(8), 729–734. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30644-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30644-2)
  26. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, ... Krilis SA. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 295–306.

27. Nicholas, S., Orzechowski, K., Potti, S., Baxter, J., Berghella, V., & Weiner, S. (2013). Early pregnancy failure as a training tool for chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis*. <https://doi.org/10.1002/pd.4211>
28. Oates-Whitehead, R. M., Haas, D. M., & Carrier, J. A. (2003). Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD003511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003511>
29. Okon, M. A., Laird, S. M., Tuckerman, E. M., & Li, T. C. (1998). Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertility and Sterility*, 69(4), 682–690. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00007-7)
30. Opatrny, L., David, M., Kahn, S. R., Shrier, I., & Rey, E. (2006). Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: A metaanalysis. *Journal of Rheumatology*, 33(11), 2214–2221.
31. Practice, R., & Number, B. (2012). ACOG Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 120(6), 1514–21. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f>
32. Roberts, C. L., Algert, C. S., Ford, J. B., Nippita, T. A., & Morris, J. M. (2016). Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Human Reproduction*, 31(12), 2834–2840. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew251>
33. Royal College Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2011). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, (17), 1–18. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834>
34. Simpson, J. L. (2007). Causes of fetal wastage. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(1), 10–30. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31802f11f6>
35. Stagnaro-Green, A., & Glinoeer, D. (2004). Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18(2), 167–181. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.007>
36. Stephenson, M. D., & Sierra, S. (2006). Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Human Reproduction*, 21(4), 1076–1082. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei417>
37. Stirrat, G. M. (1990). Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92159-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92159-F)
38. Sugiura-Ogasawara, M. (2002). Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Human Reproduction*, 17(10), 2580–2584. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2580>
39. W.H., K. (1999). Recurrent pregnancy loss: An update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 11(5), 435–439. <https://doi.org/10.1097/00001703-199910000-00004>
40. Xu, Y., Ban, Y., Ran, L., Yu, Y., Zhai, S., Sun, Z., ... Hu, L. (2019). Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.011>