

BÖLÜM 43

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI TANI VE TEDAVİ

Pınar KIRICI¹

Giriş

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) kadın ve üreme sağlığı kliniklerinde korkulan ve zor alanlardan biridir. Çünkü çoğunlukla etiyolojisi bilinmemektedir ve tanı ve tedavisinde kanıta dayalı birkaç strateji bulunmaktadır. Ayrıca kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif döneminin sık karşılaşılan problemlerinden biridir. Biz bu yazımızda TGK'lı olguların değerlendirilmesi, etiyolojik faktörlerin ortaya konulması ve etkinliği kanıtlanmış güncel tedavi metodlarının literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmesini hedefledik.

Abortus, suprapubik ağrı ve uterin kramplarla ortaya çıkan vajinal kanama ile gebeliğin uterus- tan atılması, gebeliğe dair bulgu ve semptomların kaybolmasıdır (1). Dünya sağlık örgütü tarafından ise gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik süreci kriter alınarak, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının uterus- tan atılması olarak tanımlanmıştır. On ikinci gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12. -20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır (2). TGK'nın birkaç tanımlanması vardır; Ultrasonografi veya

histopatolojik olarak kanıtlanmış iki veya daha fazla gebelik kaybı (3), ardışık olarak gerçekleşen üç gebelik kaybı (4) tanımlamalar arasında yer almaktadır. Bu bilgiler ışığında Avrupa Üreme ve Embriyoloji Topluluğu idrar veya kanda HCG (human chorionic gonatropin) düzeyinde artış ile birlikte olan iki veya daha fazla gebelik kaybı olmasını TGK olarak tanımlamıştır (5). Ayrıca primer ve sekonder olarak da TGK sınıflandırılmaktadır. Daha önceden hiç canlı doğumu olmamışsa (24 hafta ve civarında) primer, daha önceden canlı doğum sonrası meydana gelmişse sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (6). Normal popülasyonda sporadik gebelik kaybı %15 civarındadır. Ardışık iki gebelik kaybı %2, üç gebelik kaybı %0, 5-1 arasındadır (7).

Risk Faktörleri ve Etiyoloji:

TGK kayıplarının ancak %50'sinin etiyolojik faktörleri bilinip tanı konulabilmektedir. Etiyolojik nedenler arasında anatomik, immünolojik, genetik, endokrin, infeksiyöz, trombofilik ve çevresel faktörler sayılabilmektedir (8).

- **Önceki gebelik kaybı sayısı:** İlk gebelikte abortus oranı %11-13 arasındadır. Bir düşük-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Pınar KIRICI, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü kiricipinar@hotmail.com



memektedir (55).

- **Antifosfolipit Antikor Sendromu:** AFS tespit edilen hastalarda aspirin ve heparinin etkinliği gösterilmiştir (54).
- **Şüpheli İmmünolojik Disfonksiyonlar:** Bir çok immünolojik tedavi denenmiş ancak hiçbir etekli bulunulmamış hatta bazıları zararlı bile bulunmuştur (56).
- **Tiroid Disfonksiyonu ve Diyabetes Mellitus:** Aşıkâr tiroid hastalığı veya diyabetes mellitus tedavi edilmelidir. Tiroid peroksidaz seviyesi yüksek ancak tiroid fonksiyon testlerinin normal olan hastalarda da tiroid hormon tedavisinin (levotiroksin gibi ortalama günlük 50 mcg) gebelik kayıplarını azalttığı gösterilmiştir (57).
- **Polikistik Over Sendromu:** Metformin PCOS olan hastalarda TKG'nı azaltmak amacı ile kullanılmakla birlikte kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımı yoktur (54).
- **Hiperprolaktinemi:** Hiperprolaktinemi bromokriptin gibi ajanlarla tedavi edilmelidir (54).
- **Trombofili:** Herediter trombofilisi olan hastaların antikoagulan tedavi verilmesi annede venöz trombofilii önlemek ile birlikte gebelik kayıplarını azaltmadığı gösterilmiştir (54).
- **Etiyolojik nedenleri bulunamayan TKG'da tedavi:** TKG'larının %50'sinin sebebi bilinmemektedir. Bu hastalara; alkol, sigara ve kafeini hayatından çıkarılması ve kilo kaybı (kilolu ise) gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir (54). Tek gebelik kayıplarında vajinal progesteronun canlı doğum oranını artırdığı gösterilememiştir (58) ancak bir meta analizde üç veya daha fazla kayıp durumlarında progesteron tedavisinin kayıpları azalttığı gösterilmiş ve bu nedenle progesteron TKG'na kullanılabilirliği belirtilmiştir (59). Endometrial defektleri olan gebelere insan menapozal gonadotropin (hMG) kullanılması etkili bulunmuştur (60). Glukokortikoidlerin anti-inflamatuar etkisi bulunmaktadır ancak oral glukokortikoidlerin erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet ve hipertansiyona neden olduğu için

tavsiye edilmemektedir. Araştırma aşamasında olan alternatif glukokortikoid kullanımlarının daha güvenli olduğu düşünülmektedir (61, 62).

Sonuç ve Öneriler

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TKG) kadın ve üreme sağlığı kliniklerinde korkulan ve zor alanlardan biridir. TKG kayıplarının ancak %50'sinin etiyolojik faktörleri bilinip tanı konulabilmektedir. Etiyolojik nedenler arasında anatomik, immünolojik, genetik, endokrin, infeksiyöz, trombofilik ve çevresel faktörler sayılabilmektedir. Erken dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında; en sık nedenin genetik anormallikler, geç dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında ise özellikle anatomik sebepler ön plandadır. Tıbbi, genetik, cerrahi, aile hikayesini içeren tam bir anamnez ve fizik muayene ve düşünülen etiyolojik faktörlere yönelik gerekli testler yapılması önerilmektedir. Altta yatan nedene bağlı olarak tedavi değişmekle birlikte ilerleyen gebeliklerdeki başarı oranı altta yatan bir patoloji olduğunda oran %71'dir ve başarılı gebelik oranı yüksektir. Etiyolojiye yönelik müdahaleler yanında mutlaka duygusal anlamda da destek verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Şahmay Ş. Abortus. Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001;37:533-45.
2. Bektaş S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşüklükler. Obstetrik, Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal & Nobel, Ankara, 2001;1076-85.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 113:533.
4. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006;21:2216.
5. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open 2018; 2018:hoy004.
6. Paukku M, Tulppala M, Puolakainen M, et al. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 1999; 72:427.



7. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28:1555.
8. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11:57.
9. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336:673.
10. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:375. e1.
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708.
12. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387.
13. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24:25.
14. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1.
15. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:10.
16. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96:530.
17. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:541.
18. Hill JA, Choi BC. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55:91.
19. Christiansen OB, Nielsen HS, Lund M, et al. Manno-se-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod* 2009; 24:291.
20. Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, et al. Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages. *Ther Apher Dial* 2006; 10:498.
21. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331.
22. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17:2858.
23. Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:167.
24. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:72.
25. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70:246.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27.
27. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446.
28. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985; 70:11-7.
29. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24:17.
30. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331:137.
31. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
32. Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16:961-5.
33. Pauner HU, Burfeind P, Kosterling H, et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80:590-4.
34. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-3.
35. Savitz DA, Sonnenfeld NL, Olshan AF. Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994; 25:361.
36. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79:1136.
37. Plouffe L Jr, White EW, Tho SP, et al. Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: have we made any progress in the past 10 years? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:313.
38. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179.
39. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74:335.
40. Bustos D, Moret A, Tambutti M, et al. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55:201.
41. Tulandi T, Al-Fozan H M. Recurrent pregnancy loss: Evaluat. Access Date: 8 February 2021. https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-evaluation?search=Recurrent%20pregnancy%20loss:%20Evaluation&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1
42. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015; 30:777.
43. Clark DA, Daya S, Coulam CB, Gunby J. Implication of



- abnormal human trophoblastkaryotype for the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion. The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:495.
44. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live birth in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81:1296.
 45. Goldberg JM, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1997; 12:2151.
 46. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73:406.
 47. Roubey RA. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:374.
 48. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E44.
 49. Ibrahim Y, Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss. *Transl Androl Urol* 2018; 7:S317.
 50. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62:574.
 51. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005; 14:165.
 52. Munné S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril* 2002; 78:234.
 53. Werlin L, Rodi I, DeCherney A, et al. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2003; 80:467.
 54. Tulandi T, Al-Fozan H M. Recurrent pregnancy loss: Management. Access Date: 8 February 2021. https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-management?search=Recurrent%20pregnancy%20loss:%20Management&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1
 55. Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *J Reprod Med* 1998; 43:806.
 56. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane*
 57. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587.
 58. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27.
 59. Coomarasamy A, Truchanowicz EG, Rai R. Does first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriages? *BMJ* 2011; 342:d1914.
 60. Li TC, Ding SH, Anstie B, et al. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75:434.
 61. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839.
 62. Ogasawara M, Aoki K. Successful uterine steroid therapy in a case with a history of ten miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44:253.