

## TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

*Şebnem ALANYA TOSUN<sup>1</sup>*

*Oğuzhan TUTAR<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), üreme tıbbındaki en moral bozucu ve zor alanlardan biridir, çünkü etiyoloji genellikle bilinmemektedir ve çok az kanıta dayalı tanı ve tedavi stratejisi vardır. Etiyoloji, değerlendirme ve TGK yönetimi genellikle zorlu bir durumdur.

### TANIM

TGK'nın tanımı, bu doğal olayın incelenmesini ve hangi çiftlere danışmanlık yapılacağını veya hangi çiftlerin tedavi edileceğinin belirlenmesini daha zor hale getirerek çeşitlilik gösterir. Örnek olarak çeşitli tanımlar şunları içermektedir:

Ultrasonografi (USG) veya histopatolojik inceleme ile belgelenen iki veya daha fazla başarısız klinik gebelik (1),

Intrauterin olması gerekmeyen ardışık üç gebelik kaybı (2).

Pratiğimizde, in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan kadınlardaki biyokimyasal gebelikler de dahil olmak üzere, iki başarısız klinik gebelikten sonra araştırmaya başlamaktayız. Biyokimyasal gebelikleri ve intrauterin kavitede görülmemiş gebelikleri (örneğin ektopik gebelikler) TGK tanımına dahil etmenin gerekçesi, 12. Gebelik

haftasından önce üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybı yaşayan 587 kadında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasından gelmektedir (3). Bu çalışmada, intrauterin görülmemiş gebelik kayıpları (biyokimyasal gebelik kayıpları ve/veya yeri bilinmeyen gebelikler), gelecekteki canlı doğum üzerinde intrauterin gebelik kayıpları ile aynı olumsuz etkiye sahip idi.

Çok çeşitli tanımlar üzerine, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği, TGK'nın serum veya idrar insan koryonik gonadotropini ile teşhis edilen iki veya daha fazla gebelik kaybını tanımladığını öneren fikirbirliğini 2017 yılında yayınlamıştır (4). Bu tanı, biyokimyasal gebelikleri ve yeri bilinmeyen tedavi edilen gebelikleri içerir, ancak doğrulanmış ektopik veya molar gebelikleri içermez.

TGK, ayrıca primer veya sekonder süreçlere ayrılabilir (4, 5). Primer TGK henüz yaşayabilirlik sınırına ulaşmamış, 24. gebelik haftasının altındaki gebe kadınların gebelik kaybını ifade eder. Aksine, sekonder TGK, daha önce canlı doğum yapmış bir kadındaki gebelik kaybını belirtir. Başarılı gebelik açısından sekonder TGK'da prognoz daha iyidir (5).

Ayrıca, gebelik kaybı, erken gebelik kaybı (EGK) ve erken ikinci trimester gebelik kay-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Şebnem ALANYA TOSUN, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. sebnem\_alanya@hotmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan TUTAR, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. oguzhantutar48@gmail.com



## BİLİNMESİ GEREKEN ÖNEMLİ NOKTALAR

1. İki veya üç ardışık düşük yapan kadınları TGK olarak tanımlayıp araştırmalıyız.
2. Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir neden saptanamamaktadır, bu durum yönetimi zorlaştırmaktadır.
3. Uterin anomalilerin dışlanması için 3D USG veya sonohisterografi uygulanması, antikardiyolipin antikorlar ve lupus antikoagülan bakılması, TSH ve TPO antikorlarının istenmesi ve eğer bu testler normal ise maternal ve paternal karyotip analizi TGK değerlendirmesinde uygun yaklaşımdır.
4. Kromozom analizinde anomali saptanan çiftler, genetik danışmaya yönlendirilmelidir.
5. Uterin septum, submüköz myomlar veya intrauterin adezyonlar endikasyon dahilinde histeroskopik cerrahi ile düzeltilebilmektedir.
6. Açıklanamayan TGK olgularında vajinal progesteron kullanımı önerilmemektedir. Intramusküler progesteron veya diğer progestin tedavilerinin yararı bilinmemektedir.
7. TGK'da immunoterapi veya glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir.
8. TGK öyküsü olan kadınların bir sonraki gebeliğinde fetal büyüme kısıtlılığı ve prematür doğum oranı riski artmış olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2020 Mar;113(3):533-5. PubMed PMID: 32115183.
2. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2006 Sep;21(9):2216-22. PubMed PMID: 16707507.
3. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2014 May;29(5):931-7. PubMed PMID: 24603132.
4. RPL EGG0, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open*. 2018;2018(2):hoy004. PubMed PMID: 31486805. Pubmed Central PMCID: 6276652.
5. Pauku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 1999 Sep;72(3):427-30. PubMed PMID: 10519612.
6. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reproduction, nutrition, developpement*. 1988;28(6B):1555-68. PubMed PMID: 3073445. Les avortements spontanés a repetition.
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schallerer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1988 Jul 28;319(4):189-94. PubMed PMID: 3393170.
8. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990 Sep 15;336(8716):673-5. PubMed PMID: 1975862.
9. Roberts CL, Algert CS, Ford JB, Nippita TA, Morris JM. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Human reproduction*. 2016 Dec;31(12):2834-40. PubMed PMID: 27742726.
10. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2000 Jan;73(1):1-14. PubMed PMID: 10632403.
11. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1985 Sep;92(9):899-914. PubMed PMID: 3899162.
12. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertility and sterility*. 2004 May;81(5):1296-301. PubMed PMID: 15136093.
13. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, Wong A, Ledbetter DH, Lese Martin C. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. *American journal of human genetics*. 2004 Jun;74(6):1168-74. PubMed PMID: 15127362. Pubmed Central PMCID: 1182080.
14. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and sterility*. 2000



- Feb;73(2):406-11. PubMed PMID: 10685551.
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006 Feb;4(2):295-306. PubMed PMID: 16420554.
  16. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2011 Apr;74(4):513-9. PubMed PMID: 21198746.
  17. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklin J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj*. 2011 May 9;342:d2616. PubMed PMID: 21558126. Pubmed Central PMCID: 3089879.
  18. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertility and sterility*. 2000 Aug;74(2):335-7. PubMed PMID: 10927054.
  19. Kamkar N, Ramezani F, Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reproductive biology*. 2018 Dec;18(4):330-5. PubMed PMID: 30448091.
  20. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1983 Nov;62(5):574-81. PubMed PMID: 6604890.
  21. Werlin L, Rodi I, DeCherney A, Mareello E, Hill D, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2003 Aug;80(2):467-8. PubMed PMID: 12909520.
  22. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997 Aug;82(8):2455-7. PubMed PMID: 9253317.
  23. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human reproduction*. 2002 Nov;17(11):2858-64. PubMed PMID: 12407039.
  24. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and sterility*. 1998 Aug;70(2):246-52. PubMed PMID: 9696215.
  25. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2015 Apr;103(4):e27-32. PubMed PMID: 25681857.
  26. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Human reproduction*. 2000 Jun;15 Suppl 1:46-59. PubMed PMID: 10928418.
  27. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertility and sterility*. 2001 Feb;75(2):434-7. PubMed PMID: 11172853.
  28. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Human reproduction*. 2016 Aug;31(8):1668-74. PubMed PMID: 27278003.
  29. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 29;362(17):1586-96. PubMed PMID: 20335572.
  30. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2200-5. PubMed PMID: 25636341. Pubmed Central PMCID: 4432556.
  31. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotropin for recurrent miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000 (2):CD000101. PubMed PMID: 10796127.
  32. Murray DL, Reich L, Adashi EY. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertility and sterility*. 1989 Jan;51(1):35-41. PubMed PMID: 2910717.
  33. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Oct 21(10):CD000112. PubMed PMID: 25331518. Pubmed Central PMCID: 7051032.
  34. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000 Oct;14(5):839-54. PubMed PMID: 11023804.
  35. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertility and sterility*. 2006 Jul;86(1):145-8. PubMed PMID: 16716321.
  36. Scarpellini F, Klinger FG, Rossi G, Sbracia M. Immunohistochemical Study on the Expression of G-CSF, G-CSFR, VEGF, VEGFR-1, Foxp3 in First Trimester Trophoblast of Recurrent Pregnancy Loss in Pregnancies Treated with G-CSF and Controls. *International journal of molecular sciences*. 2019 Dec 31;21(1). PubMed PMID: 31906232. Pubmed Central PMCID: 6981573.
  37. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Human reproduction*. 2015 May;30(5):1239-45. PubMed PMID: 25759495.