



TJOD Bülten

NİSAN 2023



www.tjod.org



Sevgili Meslektaşlarım,

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'mizin Nisan 2023 bülteninde tekrar sizlerle birlikte olmaktan dolayı oldukça heyecanlı ve mutluyum.

Bu bültenimizde, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu Hocamız'la söyleşi yaparak hem hocamızı daha yakından tanıdık, hem de Hoca'mızdan mesleğimizin geleceği ile ilgili düşüncelerini ve beklentilerini öğrenme fırsatımız oldu. Bunun yanı sıra, Prof. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu ve Dr. Öğretim Üyesi İlkin Seda Can Çağlayan tarafından hazırlanan "Tekrarlayan Gebelik Kayıpları" ile ilgili son derece bilgilendirici ve detaylı derlemeye bültenimizde yer verdik. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Acıbadem Maslak Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde beraber çalıştığım saygıdeğer meslektaşım Prof.Dr.Yiğit Çakıroğlu ile birlikte hazırladığımız ve oldukça tartışmalı bir konu olan "Yardımla Üreme Tekniklerinde "Takviye Uygulamalar" ne durumda?" isimli derlememizi de heyecanla okuyacağınızı düşünmekteyim.

Bültenimizin bu sayısında, hepimizi yasa boğan deprem felaketiyle ilgili olarak, Derneğimiz adına bölgeye ziyaretlerde bulunup çeşitli yardımların ulaşmasında büyük emeği geçen meslektaşım, TJOD Yönetim Kurulu Üyesi, Op.Dr.Selçuk Söylemez tarafından kaleme alınan "Deprem Dayanışma Anılarım" başlıklı yazısına bu sayımızda yer verdik. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan saygıdeğer meslektaşım, TJOD Yönetim Kurulu Üyesi, Prof.Dr.Cansun Demir Hocamız "Deprem sonrası Çukurova Üniversitesi" başlıklı köşe yazısında, hemen deprem sonrası olanlar ve günümüze kadar yaşadığı tecrübeleri tüm gerçekliğiyle bizlerle paylaştı. TJOD Yönetim Kurulu Üyesi Op.Dr.Samet Bayrak tarafından kaleme alınan "TJOD Deprem Dayanışması" başlıklı köşe yazısında, deprem afeti ile ilgili yaşadığı tecrübeleri ve Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneğimiz'in bölgedeki faaliyetlerini bizlere aktarmaya çalıştı.

Prof. Dr. M. Bülent TIRAŞ

TJOD Yönetim Kurulu Başkanı



Değerli Meslektaşlarımız,

Nisan 2023 bülteni ile tekrar sizlerle. Bu sayıda, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına misafir olup Anabilim Dalın Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu Hocamız'la röportaj yaparak hem hocamızı hem bölümü tanıdık.

Prof. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu ve Dr. Öğretim Üyesi İlkin Seda Can Çağlayan tarafından hazırlanan "Tekrarlayan Gebelik Kayıpları" ile ilgili derlemeyi ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Acıbadem Maslak Hastanesi Tüp Bebek Merkezinden Prof.Dr.Bülent Tıraş ve Prof.Dr.Yiğit Çakıroğlu tarafından hazırlanan "Yardımla Üreme Tekniklerinde "Takviye Uygulamalar" ne durumda?" isimli derlemeyi keyifle okuyacağınızı düşünüyorum.

Bu sayımızda deprem felaketinde , derneğimiz adına bölgeye ziyaret edip TJOD adına yardımların ulaşmasında emeği geçen TJOD Yönetim Kurulu Üyesi, Op.Dr.Selçuk Söylemez'in "Deprem Dayanışma Anılarım" başlıklı yazısına bu sayımızda yer verdik. TJOD Yönetim Kurulu Üyesi, Prof.Dr.Cansun Demir Hocamız "Deprem sonrası Çukurova Üniversitesi" başlıklı yazısı ile tecrübelerini bizlere aktardı. TJOD Yönetim Kurulu Üyesi Op.Dr.Samet Bayrak "TJOD Deprem Dayanışması" başlıklı köşe yazısı ile Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneğimiz'in bölgedeki faaliyetlerini bizlerle paylaştı.

Mayıs 2023 gerçekleşecek olan kongremize hepinizi bekliyoruz. Bir dahaki sayıda buluşmak üzere sağlıcakla kalın.

Prof. Dr. Muhammet Erdal Sak

TJOD Bülten Editörü, TJOD Yönetim Kurulu Üyesi



YÖNETİM KURULU ÜYELERİ



BAŞKAN
PROF. DR.
M. BÜLENT TIRAŞ



2. BAŞKAN
PROF. DR.
İSMAIL METE İTİL



SAYMAN
PROF. DR.
GAZİ YILDIRIM



GENEL SEKRETER
OP. DR.
VOLKAN KURTARAN



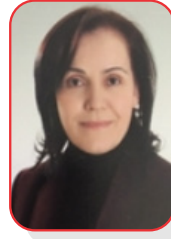
OP. DR.
SAMET BAYRAK



PROF. DR.
POLAT DURSUN



PROF. DR.
S. CANSUN DEMİR



PROF. DR.
MELİKE DOĞANAY



PROF. DR.
TALİP GÜL



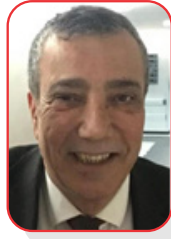
PROF. DR.
ATEŞ KARATEKE



PROF. DR.
ALİ KOLUSARI



PROF. DR.
M. ERDAL SAK



OP. DR.
M. SELÇUK SÖYLEMEZ



PROF. DR.
FATİH ŞENDAĞ



PROF. DR.
ERCAN YILMAZ

BU SAYIDA

1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu hocamızla söyleşi
2. Derleme, Tekrarlayan Gebelik Kayıpları, Prof. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu, Dr. Öğretim Üyesi İlkin Seda Can Çağlayan
3. Derleme, Yardımla Üreme Tekniklerinde "Takviye Uygulamalar" Ne Durumda?, Prof.Dr.Yiğit Çakıroğlu, Prof.Dr.Bülent Tıraş
4. Deprem Dayanışma Anılarım, Op. Dr.M.Selçuk SÖYLEMEZ
5. Deprem sonrası Çukurova Üniversitesi, Prof.Dr.S.Cansun Demir
6. TJOD Deprem Dayanışması, Op. Dr. Samet Bayrak



EDİTÖR

PROF. DR. **MUHAMMET ERDAL SAK**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **AHMET YİĞİT ÇAKIROĞLU**

ACIBADEM SAĞLIK GRUBU,
İSTANBUL



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **ERCAN YILMAZ**

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., MALATYA



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **ELİF AÇAÇAYAK**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **TALİP KARAÇOR**

ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., ADIYAMAN



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **MERT ULAŞ BARUT**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **NURULLAH PEKER**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR

Bu ayki bültenimizde misafir eğitim kliniğimiz, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı oldu. Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu hocamız ile söyleşi yaptık.



1. Hocam sizi tanıyabilir miyiz?

Herkese iyi günler diyerek sözlerime başlamak istiyorum. Ben Prof. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu, 53 yaşında olup, evliyim ve İpek ve Ela adında iki kızım var. Orta öğrenimimi Kadıköy Anadolu Lisesinde tamamladıktan sonra, 1994 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldum. Kadın Hastalıkları ve Doğum dalında uzmanlığımı 2001 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında tamamladıktan sonra 2001 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalında Uzman doktor olarak başladım. 2002-2005 yılları arasında bölümümüzdeki hocalarımızın da tavsiyeleri ile gittiğim ABD'de University of Illinois at Chicago ve Northwestern University'de Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite-IVF eğitimi ve Temel Araştırma alanında (Endometriozis, Myoma Uteri, Aromataz v.s.) Prof. Dr. Serdar Bulun mentörlüğünde çalışmalarımı tamamladım. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalındaki kariyerime 2010 yılında Doç Dr. ve 2016 yılında Prof. Dr. olarak devam ettim. Yaklaşık 5 yıldır Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalında Bölüm Başkanlığı görevinde bulunmaktayım. İlgi alanım olan Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite alanındaki çalışmalarımı ve hizmetlerimi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezinde 2015 yılından itibaren olmak üzere halen devam ettirmekteyim.

2. Hocam bir kadın doğum uzmanı, bir cerrah, bir idareci olarak sorumluluklarınızı yerine getirirken zamanınızı nasıl kullanıyorsunuz, nasıl yetiştiriyorsunuz? Genç meslektaşlarımıza medikal paramedikal önerileriniz neler olur?

Benim inancım şudur ki hekim olmak diğer bütün mesleklerden farklı bir konumdur. İnsan hekim olmayı planlıyor, gerçekleştiriyor, kendini geliştiriyor, daha çok çalışıyor ve artık bu onun yaşam tarzı oluyor. Kabul etmek gerekir ki, bu da mesleğini sevmeden gerçekleşemiyor. Ben de mesleğimi severek başladım, hocalarımı gözlemleyerek ve onları örnek alarak, okuyarak, eğitimler alarak, pratik yaparak ve hiçbir zaman da pes etmeyerek yoluma devam ettim. Aynı zamanda bir Tıp eğitmeni olarak, birçok farklı ülkedeki Tıp eğitimini de gözlemlediğimde ülkemizdeki verilen eğitimlerin de hiç azımsanmayacak yeterlilikte olduğunu ve günümüzdeki teknolojik fırsatları kullandığında eğitimini daha iyi seviyelere getirebileceğini söyleyebilirim; yeter ki insan başarmaya karar versin. Bununla beraber ülkemizdeki eğitimlerini aldıktan sonra farklı ülkeler

ve kültürlerdeki tecrübelerini geliştirmeleri mesleki açıdan ufuklarını ve bakış açılarını değiştirecektir.

Genç meslektaşlarım için tavsiyelerim; kesinlikle gelecekte iyi hedefler seçip onları gerçekleştirmeleridir. Bu hedefler için de kararlı olmak gerekir. Bilginin büyük bir güç olduğunu hepimiz biliriz. Bu da okumak ve eğitimden geçer. Bu kadar meslekten bahsetmişken, her zaman yanımızda bize destek olan ailelerimizi de hayatımızın önemli bir yerine yerleştirmeyi ihmal etmemek gerekmektedir.

Bu meslekte akılda tutulması gereken önemli konulardan biri de hayatımızda bizi etkileyen, işinin uzmanı hocalarımızın bizim için ne kadar değerli olduğu ve bize yolu açan duayenlerimizin de yaptığı gibi bizler de sonraki nesilleri desteklememizdir.

3. Bölümünüzle ilgili bilgi verebilir misiniz?

Ülkemizin yüzölçümü bakımından ikinci büyük şehir olan Sivas'ta kurulan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Cumhuriyetin kuruluşunun 50. Yılı anısına, 1974 yılında kanunlaşarak 11000 dönüm arazi üzerinde kurulmuştur. 1974 yılında Tıp Fakültesi ile eğitime başlayan Cumhuriyet Üniversitesi bünyesinde bugün, 18 Fakülte, 4 Enstitü, 1 devlet konservatuarı, 4 Yüksekokul, 14 Meslek Yüksekokulu ile 47.958 öğrenciye hizmet vermektedir. Üniversitemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü kadrosunda 2 Profesör, 2 Doçent, 4 Dr. Öğretim üyesi ile jinekoloji, obstetri, jinekolojik onkoloji, infertilite, endoskopi ve perinatoloji alanında şehrin tek Tıp Fakültesi olan üniversite hastanesi olarak şehrin ve bölgenin hasta popülasyonunun hizmetini 2 yıldır yeni Kadın Hastalıkları ve Doğum-Çocuk Hastanesinde sunmaktayız. 8 yıldır hizmete açık olan Tüp Bebek Merkezimizde modern laboratuvar ve teknoloji olanaklarımız ile çalışmaya devam etmekteyiz.

4. Hocam mesleğimizin geleceği ile ilgili düşünceleriniz ve beklentileriniz nelerdir?

Türk hekimleri günümüze kadar, kendi çabaları ile her alanda global dünyanın gerektirdiği tecrübe, bilgi ve donanımı yakalama gayreti içerisinde. Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında da dünyada isminden söz ettiren çok değerli duayenlerimiz bizleri gururlandırmaktadır. Her konuda olduğu gibi, mesleğimizde de olanla yetinmeyip daha çok çalışarak, bilimsel alanda ne yazık ki yeterli düzeyde olmayan şartları zorlayarak başarılarımızla ülkemizi gururlandırmak en büyük hedefimiz olacaktır.

Okurlarımız ve meslektaşlarımıza sağlıklı ve başarılı bir meslek hayatı dilerim.

Sevgilerimle.....



Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Prof. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu, Dr. Öğretim Üyesi İlkin Seda Can Çağlayan
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) empati ve anlayış gerektiren ve ek olarak tıpkı fetal ve neonatal ölüm gibi çiftler üzerinde emosyonel travmatik durum yaratan bir süreçtir. Tekrarlayan gebelik kayıpları multipl etiyolojili, heterojen ve kompleks bir fertilité sorunudur. Abortusun tanımı; fetüsün hayatta kalmaya yetecek kadar gelişmesinden önce herhangi bir yolla gebeliğin sonlanmasıdır. DSÖ'ne göre spontan abortus, son menstrüel kanamanın ilk günü temel alınarak 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha hafif embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının, mekanik ya da farmakolojik bir girişim olmaksızın uterus dışına atılması olayına denilmektedir (Beksac S, 2001). Erken gebelik kayıpları kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif döneminin sık karşılaşılan problemlerinden biridir. Kendiliğinden düşük sık gözlenen bir durumdur. Son menstrüasyon tarihinden itibaren, klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %15'i düşük ile sonuçlanır. On ikinci gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12.-20. Gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır.

Geniş bir yelpazeye sahip olan spontan abortus insidansı %15-40 civarındadır (Deniz R, 2016). Spontan abortusların %62'si 12. gebelik haftasından önce görülmektedir. Konsepsiyonların yaklaşık %30-50'si, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %15'i düşük ile sonuçlanmaktadır (Wilcox AJ, 1988).

Abortus insidansı anne, baba yaşları, önceki kötü obstetrik hikaye, genetik faktörler tarafından etkilenebilmektedir (1 Beksac). Anne yaşının 18'den küçük veya 35'den büyük olması, önceki gebelik kayıplarının sayısı ve artmış parite ile abortus riski artmaktadır. Anne yaşının 35 den fazla olması ile oosit yaşlanmasına bağlı olarak anöploidi oranının artışından dolayı gebelik kaybı riskinde keskin bir artış ortaya çıkmaktadır. Yaygın olarak kabul gören görüşe göre, bir sonraki gebeliğin de kaybedilme riski kaybedilen her gebelikle birlikte artar ve 5-6 abortus sonrasında %50'nin üzerine çıkar.

Tekrarlayan gebelik kayıpları spontan birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin %0,5-3'ünde görülür (American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin 2001). Bazı kaynaklarda TGK arka arkaya 3 veya daha fazla spontan gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır (Alberman E. 1988).

Tanım

ASRM 2012, 2013	ESHRE 2006 SIGEP 2005	RCOG 2011
• 2 veya daha fazla klinik gebelik kaybı	• Ardışık 3 erken (<12 w) gebelik kaybı • Ardışık 2 geç (>12 w ve < 20 w) gebelik kaybı	• Ardışık 3 veya daha fazla gebelik kaybı

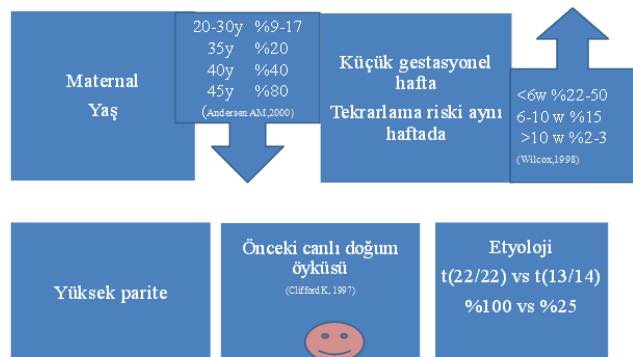
Şekil 1. Tekrarlayan gebelik kaybı; 20. gebelik haftası öncesi, ultrasonografik veya histopatolojik olarak konfirme edilmiş, 3 veya daha fazla gebeliğin kaybı (RCOG 2011, ESHRE 2005); 2 veya daha fazla gebelik kaybı (ASRM 2012)

Tekrarlayan gebelik kayıpları çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini etkilemektedir (Roman E. 1984). Fertil kadınların ise yaklaşık %1'inde görülmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisinde; koagülasyon sistemi bozuklukları, genetik faktörler, anatomik faktörler, immünolojik nedenler, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler suçlanmaktadır. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden bulunamamaktadır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda en önemli prognostik faktör önceki gebelik kaybı sayısıdır. Bir düşükten sonraki gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %80, iki ardışık gebelik kaybindan sonra %70-80, üç ardışık gebelik kaybindan sonra %50-60, dört ardışık gebelik kaybindan sonra %45, beş ardışık gebelik kaybindan sonra %41, altı ardışık gebelik kaybindan sonra %13 tür. Kırk yaşın altındaki kadınlarda yaşın tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası canlı doğum için prediktif olmadığı saptanmıştır (Coulam CB. 1991).

Risk Faktörleri



Şekil 2. Tekrarlayan gebelik kayıplarında risk faktörleri

TGK olgularında bir canlı doğum öyküsünün olmasının prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Fakat sekonder tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda ilk gebeliği canlı doğumla sonuçlandığı halde takip eden gebelikleri düşükle sonuçlanan kadınlar ile canlı doğumun öncesi ve sonrasında düşükler olan kadınların prognozları farklı bulunmuştur (Berek S.J. 2004). İlk senaryodaki hasta grubunun prognozu ikinci senaryodakine kıyasla daha kötüdür. Tekrarlayan preembryonik ve embryonik gebelik kaybı olan olgular tekrarlayan fetal kayıp olgularına göre daha iyi prognozlu. Önceki düşük materyalinde anöploidi olması olumlu bir prognostik faktördür (Carp, H. 2001). Anöploidi saptanması düşük nedeninin fetal bir sebebe bağlı olduğunu, bir sonraki gebelikteki yeni embryonun öploid olma olasılığının yüksek olması nedeniyle daha iyi prognoz beklenebilir.

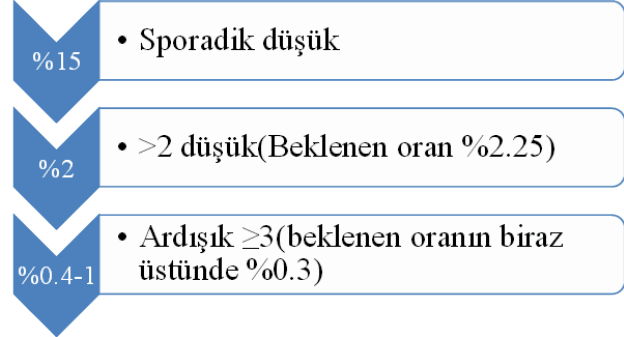
Ayrıca yaş ile abortus riski artmaktadır (Cunningham FG, 2005). Otuz yaşından önce risk % 7- 15, 30-34 yaşında % 8-21 iken 35-39 yaşlarda % 17-28, 40 yaş ve üzerinde ise bu % 34- 52 ye çıkmaktadır (James DK, 2008). Kırk yaş üzerinde bu oran % 52 olup görüldüğü gibi ileri anne yaşı riski artırmaktadır.

Ayrıca gebelik kaybı progresif olarak gebelik kesesi görüldükten sonra (%12), yolk kesesi izlenirse (%8) ve embriyonik baş-makat mesafesi arttıkça (>5 mm de %7, 6-10 mm de % 3, >10mm de % 1 in altında) azalmaktadır. Kalp aktivitesinin görülmesi de (6. gebelik haftasında) diğer önemli prognostik göstergedir çünkü kayıpların çoğu bu haftadan önce olmaktadır. Abortus tehlikesi olan kadınlarda da embriyonik kalp aktivitesinin izlenmesi iyi prognostik faktördür, fakat anormal sonografik bulgular (düşük veya geç oluşan kalp aktivitesi, fetal boyutun gebelik haftası ile uyumsuzluğu, subkoryonik hematoma varsa kayıp insidansı yüksek olacaktır. Sonuç olarak embriyonik kalp aktivitesinin prognostik değeri ileri anne yaşı ile azalmaktadır. Otuz beş yaş ve altı kadınlarda bir sonraki kayıp oranı % 5 in altında iken 36-39 yaş arsında yaklaşık % 10 ve 40 yaş ve üzerinde % 29 dur. O halde belirleyici değeri daha önceki jinekolojik hikâye, klinik şartlar ve yaşa göre değişmektedir (Berek S.J. 2004).

SIKLIK

Klinik olarak tanınan gebeliklerin yaklaşık %15'i kaybedilir (Cunningham FG, 2005). Bu rakamı aslında %50'ye yakın olduğu düşünülmektedir, bunun nedeni de döllenme sonrası 2-4 haftalık süre içinde annenin kimyasal gebelik durumunun da yaptığı düşüklere (Çiçek MN, 2006). Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) arka arkaya 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlandığında (ektopik ve molar gebelikler hariç) kadınların %1-2'sini etkilerken 3 veya daha fazla gebelik kaybı olduğunda bu oran %0.4-1 civarında görülür. (Salat-Baroux J. 1988).

İnsidans



Şekil 3. TGK açısından bu matematiksel ilişki insidans bazlı yaklaşım olup, TGK prevalansını artıran maternal yaş ve düşüğün gerçekleştiği gestasyonel hafta gibi parametreleri göz önüne almamaktadır.

Kimyasal gebelik henüz klinik ya da görüntüleme teknikleriyle gebelik tanısı yokken sadece gebelik testinin pozitif olmasıdır. Türün devamlılığı açısından ilk bakışta başarısızlık gibi görünen bu durum, türün sağlığının korunması açısından değerlendirildiğinde yüksek bir başarıyı yansıtmaktadır. İnsanlarda bu ayıklama basamağı gametogenez sürecinde son derecede yetersizdir. Kromozomal olarak anormal olsalar bile ovum veya sperm yine de döllenmektedir. Her 100 ovumun sadece 14'ü döllenmeyi başaramaz (Cunningham FG, 2005). Döllenmeden sonra ise ayıklama süreci çok etkin bir hale gelir. Bu etkinlik insanlardaki spontan gebelik kayıplarının temelini oluşturur. Bu kayıpların çoğunluğu, gebelik henüz klinik olarak tanınmadan gerçekleşir. Döllenmeden sonra ortaya çıkan 86 embriyonun 16'sı implante olmadan; 27'si ise klinik olarak tanınmadan önce kaybedilir (Boue J, 1995).

Gebe kalmaya çalışan ve geç luteal fazda yapılan beta HCG ölçümleri pozitif sonuçlanan fertil kadınların %8-57'sinde beklenen tarihlere mensin başlamış olması da bunu desteklemektedir. Bu bulgular, kimyasal gebeliklerin sanıldığından daha fazla olduğunu ve bunların önemli bir kısmının kaybedildiğini göstermektedir. İnsanlarda, prelinik kayıp oranı bu denli yüksek olduğu halde fertilitate bundan etkilenmemektedir. Beta hCG testleriyle bir önceki sikluslarda prelinik kayıp yaşadıkları saptanan olguların %35 i bu kaybı izleyen ilk aylarda klinik gebelik elde edebilir, %95 i ise daha ileri dönemlerde çocuk sahibi olabilir (Wilcox A.J. 1988).

ETYOLOJİ

545	TGK	olgusunun	Etyolojik	dağılımı
Etyoloji			%	
İmmunolojik			25	
Anatomik			22	
Endokrin			20	
Mikrobiyolojik			6	
Genetik			3	
Bilinmeyen			40	

Kutteh, WH, Carney, JL. Obstet Gynecol 1999;93:425

Şekil 4. . TGK da etyoloji

ETYOLOJİ

Genetik faktörler

Habituel abortusların etyolojisinde hem parental hem de embriyonik kromozomal anomaliler ilişkili bulunmuştur.

• Sayısal kromozomal anomaliler

Klinik olarak tanımlanmış abortuslarda major sebep genetikdir. İlk trimester spontan abortuslarının en az %50'nde 2. trimester kayıplarının %5-10'unda ve canlı doğumların %1'inde sitogenetik anormallikler mevcuttur (De Braekeleer, M. 1990). Bunlar sıklık sırasına göre otozomal trizomiler, poliploidi ve Monozomi X dir. Spontan abortuslardaki kromozom anomalilerinin %30'unda triploidi ve tetraploidiler rapor edilmiştir. Triploidiler (69XXX, 69 XXY), genellikle haploid bir ovumun 2 sperm hücresi tarafından fertilize olması sonucu oluşur. Tetraploidilerde nadiren gebelik 4 ve 5. haftaya kadar devam edebilir. Monozomi X tüm abortusların %15-20'nde görülür. Tek başına habituel abortuslarda en sık gözlenen kromozomal anomalidir. Trizomiler çoğunlukla ileri maternal yaşla birlikte ortaya çıkan non-disjunction ve artmış translokasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. 36 yaşından daha genç habituel abortuslu olgularda kromozomal anomaliler daha az görülür. Abortuslarda en sık trizomi 16 ve 22 görülür (Lanasa MC, 2001).

• Yapısal kromozomal anomaliler

TGK da en sık görülen parental kromozomal anomali dengeli resiprokal veya Robertsonian translokasyonudur. Resiprokal translokasyonlarda 2 kromozomun kırılan uzak olan segmentleri değişmiştir. Robertsonian translokasyonlarda, iki akrosentrik kromozom, kısa kol kaybı olan sentromerik bölgede birleşirler. Habituel abortuslu çiftlerin %3-5 inde görülür. Kromozom inversiyonu ya da dairesel kromozomlar gibi yapısal bozukluklar tekrarlayan düşüklere daha nadir neden olan bir kromozom anomalisidir. Tekrarlayan düşüklere olan çiftlerin %0,2 inde rapor edilmiştir (James DK, 2008). Yapısal kromozom anomalilerin daha sık olarak anneden bebeğe geçtiğine inanılmaktadır. Erkeklerdeki yapısal kromozom anomalilerinin daha düşük sperm sayı ve kalitesine neden olduğuna, bunun da erkek

infertilitesine yol açarak daha düşük gebe bırakma ve düşüğe neden olma oranlarını arttırdığına inanılmaktadır. Bunun istisnası ise yardımla üreme teknikleri ile tedavi edilen çiftlerdir; bunlarda seçilmiş bir sperm oosite enjekte edilmekte ve potansiyel olarak genetik anormalliği bulunabilecek bir sperm dışarıdan gelen yardımla döllenebilmektedir. Translokasyon sıklığı düşük sayısıyla paralel artmaktadır. Kadınların translokasyon taşıyıcılığının erkeklere göre daha sık olması da bunun sonuçlarındandır. Dengeli olmayan translokasyonların yaklaşık yarısı gametogenesis sırasında ortaya çıkar (De Braekeleer, 1990). Ailesel translokasyonların ise yaklaşık 2/3 ü anne kökenliken geri kalan 1/3 ü baba kökenlidir. İki ya da daha fazla spontan düşüğü olan çiftlerin % 2-3 ünde eşlerden birinde dengeli translokasyon saptanabilir (Simpson J.L., 1989). Bu oran kendiliğinden düşük, ek olarak ölü doğum ya da anomali bebek öyküsü olan çiftlerde %1.7-4.6 gibi yüksek düzeydedir. Son grup ise gen anormallikleridir. Genlere ait bazı mutasyonların bir hastada fertilité ya da tekrarlayan düşük tanısına neden olabilecek bozukluklara yol açabileceği açıktır (Byrne, J.L. 1994).

• Uterin faktörler

Akkiz ve konjenital uterin anomaliler TGK'nın % 10-50'sini oluştururlar (Hill JA 1999) . Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır.

----Konjenital uterin malformasyonlar: Mevcut verilere göre major uterin anomali görülme sıklığı yaklaşık % 2 olup tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda bu oran % 6-7 görülmektedir (Salim R, 2003). Uterusun incelenmesinde temel yöntemler; histerosalpingografi (HSG), transvaginal ultrasonografi ve sonohisterografidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi), basit yöntemlerle belirlenen anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılmaktadır.

Unikorn uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür, gebeliklerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır (Patton PE, 1988). Uterus didelfis, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. İki serviks ve iki uterus mevcuttur. Uterus didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık % 40 ı spontan abortusla sonuçlanmaktadır. Uterus bikornis, fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır.

Bikornu uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı % 30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı % 40 bulunmuştur (Clifford K, 1994). Uterus septus, normalde birleşmesi gereken 2 uterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur. Uterin septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların % 80-90 ını oluşturmaktadır. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (Patton PE, 1988).

• Uterin leiomyomlar

Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır (Vollenhoven BJ, 1990). Gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçları; submükoz myomlarda kötü, fakat 5-7. cm. in altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmemektedir. Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı diğer spesifik semptomlar yoksa, cerrahi gereklilik yoktur.

• İntrauterin adezyonlar

Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir. En sık görülen küretaj nedenin spontan abortuslar olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır (Patton PE, 1988). İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliği neden olabilecek inflamasyondur (Patton PE, 1988). Servikal yetmezlik tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda %8-15 oranında tespit edilmiştir. Klasik öykü, ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu sonrası gelişen 2. trimester gebelik kayıplarıdır. HSG'de gebe olmayan bir kadında servikal kanal huni şeklinde, 6mm veya daha geniştir. Gebe kadında TVUSG'de servix 2,5 cm den daha kısadır (Salim R 2003).

• Alloimmün nedenler

Endometriyumda bulunan immün ve inflamatuvar hücrelerin ürettiği sitokinler üreme fonksiyonunu etkileyebilirler. Gebelik ürününün yarısı genetik yük olarak paternal kökenli olmasına rağmen sağlıklı gebeliklerde immünojenik ret olayı görülmemektedir. Altıncı kromozom üzerinde bulunan ve immün cevabı kontrol eden major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri klas I ve klas II MHC genlerini kodlarlar. Klas I antijenleri HLA (human leukocyte antigen) A,B,C, klas II antijenleri ise HLA-DR, DP, DQ'dur. Klas I antijenleri vücuttaki hemen hemen tüm hücreler üzerinde bulunur ve kişinin immünojenik kimliğini gösterir. HLA antijenleri spermatozoa, oosit, morula ile blastokist evresindeki erken embriyo üzerinde bulunmazlar (Çiçek MN, 2006, Berek SJ. 2004). Trofoblastların klasik HLA antijenleri taşımadıkları halde bir çeşit klas I antijeni olan HLA-G antijenini taşıdığı bulunmuştur. Bu antijenin trofoblasta ait diğer

antijenlerin tanınmasını engelleyerek maternal immün cevaba engel olduğu düşünülmektedir. Trofoblastlar ayrıca TLX (trofoblast -lenfosit cross- reaktif antijen) antijenleri taşırlar. Bu antijenlerin annenin immün sisteminin konseptusu bir şekilde tanıyarak, embriyonun annenin ürettiği bloke edici faktörler aracılığı ile korunmasını sağladığı ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre, bu antijenlerin anne tarafından baba ile benzer antijenlere sahip olunması nedeniyle tanınmaması, bloke edici faktörlerin yokluğuna bu da düşüğe yol açmaktadır (Çiçek MN, 2006, Cunningham FG, 2005). Paternal genetik yüke yönelik immün cevabın nasıl engellendiği tam olarak anlaşılammıştır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının oluşmasında öne sürülen mekanizmalar arasında anne-baba arasında HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir. İmplantasyon zamanında tüm endometrium lenfosit topluluğunun %70-80'ini tek bir hücre tipi oluşturmaktadır.

Kalıtıl (herediter) Trombofililer

Gebelikte koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonunun artması, antikoagülan düzeylerinin ve fibrinolitik kapasitenin azalmasına bağlı kazanılmış bir hiperkoagülabilité durumu vardır. Normal gebelikte fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) seviyelerinde artış ve protein S miktarlarında azalma sonucu pıhtılaşma eğilimi artmaktadır. Trombofilî tromboz eğiliminin arttığı bir grup pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir. Gebelikteki bu artmış hiperkoagülabilité DVT, pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik durumlar, tekrarlayan düşükler, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve ablatio plasenta gibi gestasyonel vasküler komplikasyonlara predispozisyon oluşturur. Bu gebelik komplikasyonları gebeliklerin %15'ini etkiler. Fetal ve maternal morbidite ve mortaliteye sebep olur. Gestasyonel vasküler komplikasyonların sıklıkla maternal kalıtsal ya da kazanılmış trombofilik risk faktörleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

• Aktive protein C rezistansı

Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin APC ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. APC ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (Rai R, 2001). Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasid 506 pozisyonunda glutamin ile arginin arasındaki yer değişikliğinin sonucudur. Normal pıhtılaşmada aktive protein C, faktör Va ve faktör VIII a „yı spesifik bölgelerde ayrılma ile inaktive eder. Faktör V mutasyonunun varlığında bu faktörün ayrılması inhibe olur, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar. Bu mutasyon gebe olmayan bireylerde APC direncinin yaklaşık % 95 inden sorumludur ve bilinen en sık tromboza genetik predispozisyonudur (Grandone E, 2002). Genel insidans beyaz kadınlarda % 3-7 arasında değişmektedir, kalıtımı otozomal dominanttır. Tromboembolik hastaların % 20 - 40' ında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu mevcuttur. Emboli atağı geçirmeyen birçok kadında da heterozigot mutasyon bulunabilir. Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (Kutteh W. 1999). Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle var olan trombotik predispozisyonun takip eden gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği hipotezi birçok yazar tarafından test edilmiş ve kanıtlanmıştır. Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı 1. ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, tekrarlayan gebelik kayıpları ile de ilişkilidir. Ancak Faktör V Leiden Mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir. Ülkemiz mutasyonun en sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır.

Faktör V Leiden Mutasyon taramasının yapılması önerilen durum ve kişiler şunlardır:

- 50 yaşından önce venöz tromboz geçirenler
- Tekrarlayan venöz tromboz atakları geçirenler
- Atipik damarlarda tromboz geçirenler
- Gebelikte, lohusalıkta ya da doğum kontrol hapı kullanırken venöz tromboz geçirenler
- Ailesinde venöz tromboz öyküsü olan kişilerde ilk kez venöz tromboz ortaya çıktığında
- Ailesinde bilinen faktör V Leiden mutasyonu olanlar
- Gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde nedeni açıklanamayan ani gebelik kaybı öyküsü olanlar
- Gebeliklerinde açıklanamayan şiddetli preeklampsi, abruptio plasenta ve intrauterin gelişme geriliği olanlar
- 50 yaşından önce kalp krizi geçiren ve sigara içen kadınlar.

Aşağıdaki durumlarda ise Faktör V Leiden taramasının yapılması önerilmemektedir:

- Genel popülasyonda tarama amacıyla
- Hamilelik öncesi veya doğum kontrol hapı kullanmaya başlamadan önce rutin test olarak
- Yenidoğanlarda rutin tarama testi olarak

- Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (Faktör II), 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir, yarılanma ömrü 1.25-3,5 gündür. Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından kesilir. Böylece katalitik domain olan "trombin" ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan "protrombin fragman 1,2 oluşur. Trombin fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler, FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translyasyona uğramayan 3 bölgesine (3 -UTR) rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde guanin nükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır. Heterozigot mutasyon beyaz popülasyonda % 2-3 olarak görülür. Gebelikteki tromboembolilerin % 17 sinden sorumludur. Asemptomatik Faktör V Leiden taşıyıcısında olduğu gibi VTE için benzer risk taşımaktadır (Grandone E,2002). Mutasyon ile protrombin düzeyi arasındaki ilişki, mutasyonun gen üzerindeki yerleşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Kutteh W. 1999). Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2, tromboemboli öyküsü olanlarda % 6 ve seçilmiş aile öyküsü olanlarda % 18 oranında rastlanmıştır. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski 2,8 kat daha fazladır.

- Hiperhomosisteinemi

Trombofilik etkeni olan bir diğer mutasyon ise metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Timidin yerine Sitozin gelmesi ile ortaya çıkar (C677T). Bu mutasyon sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır. Homosistein ateroskleroz ve VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Polimorfizmin nedeni ya sistationin B sentetazda otozomal dominant defekt (popülasyonun %0,3-1,4ü) ya da daha sık olarak 667C-T metilentetrahidrofolat (MTHFR) mutasyonu için otozomal resesif homozigositedir (beyazların % 6-12 sidir) (Raziel A, 2001) . Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden hiperhomosisteinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir. Yeterli folat desteği mutasyonun fenotipik ekspresyonunu önleyebilir (Grandone E, 2002) Homosistein endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde advers etkileri modifiye ederek, endotel ile koagülasyon sistemleri arası etkileşimde rol oynar. Serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar. Artmış oksidatif stres preeklampsiye predispozisyon oluşturabilir.

Doku faktörü ekspresyonundaki artış, protein C aktivitesindeki azalma, plazminojen aktivatörlerindeki düşüş koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur. Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur. TGK ile hiperhomosistinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. TGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon prevalansı, anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TGK „da anormal uteroplasental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları kuvvetlendirmektedir. Raziel ve ark. normal popülasyona göre TGK„da hiperhomosistinemi ve MTHFR mutasyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir (Raziel A, 2001). Ancak rapor edilen birçok çalışmada da TGK ve MTHFR C667T mutasyonu ilişkilendirilememektedir. Onaltı haftadan önce olan gebelik kayıpları ve hiperhomosistinemi arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde OR 1,4 (95%CI,1.0-2.0) olan zayıf bir ilişki bulunmuştur. Günümüzde TGK„da homosistein düzeylerinin teklinin destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

• Protein C eksikliği

Protein C karaciğerde sentezlenen K vitamini bağımlı serum proteaz inhibitörüdür. Protein C eksikliğin genel popülasyondaki prevalansı % 0,15-0,8 arasındadır ancak VTE öyküsü olanlarda % 2,7 - 4,6 olarak bulunmuştur (Raziel A, 2001). Heterozigot hastaların 45 yaşında VTE geçirme riski % 50„dir. Homozigot yetmezlik şiddetli tromboz ve neonatal purpura fulminans ile ilişkilidir. Protein C eksikliğine yol açan 100 den fazla mutasyon vardır. Çoğu mutasyon hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Bu mutasyonlar protein katlanmasında destabilizasyona yol açarlar. Bu da salgılanan protein C nin miktarının azalmasına veya çok kısa yarı ömürlü olmasına neden olur. Tip 1 defekti olan hastaların çoğu heterozigottur ve protein C seviyeleri % 50 civarındadır. Heterozigotların çoğu asemptomatiktir. Homozigotlarda ise protein C düzeyleri neredeyse saptanamayacak seviyededir ve ağır trombotik hastalık mevcuttur. Tip 2 defekte yol açan mutasyonlar ise düşük aktivite fakat normal antijen seviyeleri ile seyreden disfonksiyonel protein C oluşumuna neden olur. Protein C düzeyleri gebelikte değişmez (Preston F, 1996).

• Protein S eksikliği

Protein S, K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Başlıca hepatosit, nöroblastoma, böbrek hücreleri, testis, megakaryositler ve endotelial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca trombosit alfa granüllerinde de bulunmaktadır ve IL-4 etkisiyle T hücrelerinden de salgılanmaktadır. Herediter protein S eksikliğine bağlı tromboz eğilimi ilk olarak 1984'de tanımlanmıştır. Kalıtımı otozomal dominanttır. Protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon vardır. Hastalığın en sık şekli olan Tip 1 protein S eksikliğinde total protein S antijeni, serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi birlikte azalmıştır. Tip 2a'da serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir (Tait R, 1994, Preston

F, 1996). Protein S'nin yaklaşık % 60'ı C4b-binding proteine bağlanmaktadır, bu protein de komplemanı düzenlemektedir. Gebelikte C4b-binding protein düzeyleri arttığı için protein S serbest düzeyleri normalin % 40 - 60'ına inmektedir. Protein S değerleri gebelikte azaldığı için bir bozukluk ancak gebeliğin dışında ya da postpartum 6-8. haftalarda doğrulanabilir. Genel popülasyonda prevalansı % 0,1 den azdır ve VTE öyküsü olan hastaların % 2,2 sinde bulunmaktadır.

• Antitrombin III eksikliği

AT III eksikliği ilk bulunan herediter trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı1/2000-1/5000 arasında değişmektedir. AT III (antitrombin III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından artırılır (Tait R, 1994). Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur. Faktor Xa, IXa, XIa ve XII yi inhibe eder ve aynı zamanda membrana bağlı doku faktör-VIIa kompleksi dissosiasyonunu hızlandırır (Preston F, 1996). İki çeşit antitrombin III yetmezliği vardır. En sık görülen protein düzeylerinde ve aktivitesinde azalma görülen tip 1 dir. Tip 2'de düzeyde azalma yoktur ancak disfonksiyonel aktivite mevcuttur. AT seviyeleri genellikle gebelikte değişmez ancak bir akut trombotik olay sırasında, nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir. AT yetmezliği fetal kayıpla ilişkilendirilmiştir. Preston ve ark. AT III yetmezliği olan hastalarda ölü doğum ve abortus riskini artmış olarak bulmuştur (Preston F, 1996).

Endokrin Faktörler

• Düşük progesteron düzeyi:

Progesteron proliferatif bir endometriumun sekretuar endometriuma dönüşmesi için birincil gerekli faktördür. Bu değişim endometrium embriyonun implantasyonuna hazır hale getirir. Yapılan çalışmalar düşük progesteron düzeyleri habitüel abortuslar için suçlanmıştır. Trofoblastın steroidogenik kapasitesini kazandığı 7.gebelik haftasına kadar luteal desteğin önemi büyüktür. 7. gebelik haftasından önce korpus luteumun ortamdaki uzaklaştırılması gebeliğin düşüğüyle sonuçlanır. Eğer bu hastalara eksojen progesteron verilirse düşük önlenir (Poglar K, 1994).

• Tiroid fonksiyon bozuklukları

Hipotiroidi iki şekilde bulunabilir; Klinik hipotiroidide tiroid hormonları düşük, TSH yüksektir, Subklinik hipotiroidi de ise tiroid fonksiyonları normal iken TSH hafif yüksektir. Hipotiroidiye neden olan en sık etkenler iyot eksikliğidir, gelişmiş ülkelerde ise Hashimoto tiroiditidir. Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %0,3-0,5; subklinik hipotiroidi görülme sıklığı %2-3 dolayında bildirilmektedir (Klein RZ, 1991). Tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizmde gebelik kayıp riski artmaktadır. Gebelik kayıp insidansı normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroid kadınlarda çok düşük iken, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikar hastalarda TSH düzeyiyle birlikte belirgin şekilde yüksektir (Rushworth FH, 2000). Bu gözlemler subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve TGK olan kadınlarda TSH taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir.

• PCOS

Polikistik over sendromu (PCOS) olgularının %36-56 sında TGK saptanmaktadır. PCOS olgularında gebelik kaybı luteinizan hormon (LH), testosteron, androstenedion artışı ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında fertil gruba göre de sadece insülin direnci (PCOS olmadan) olan olgularda da TGK sıklığı artmaktadır. Hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artışı, uterin vasküler dirençte düşüklük yaratarak gebelik kaybına neden olduğu düşünülmektedir (Jakubowicz DJ, 2001, Rai R, 2000). PCOS ve insülin direnci olgularına metformin verilmesinin implantasyon oranlarında düzelleme yapması ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bu nedenle seçilmiş olgularda klinik/laboratuvar olarak PCOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir (Rai R, 2000).

• Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktineminin korpus luteum fonksiyonunu bozduğu ve erken gebelik ürününün gelişmesini etkilediği, gebelik kaybı ile sonuçlanan olgularda erken gebelik döneminde prolaktin düzeyinde yükseklik olduğu bilinmektedir. Ancak gebelik döneminde hiperprolaktinemi tedavisi verilen ve verilmeyen olguları içeren randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre gebelik kaybının önlenmesi açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu nedenle rutin prolaktin taramasının yararı yoktur (Dlugi AM, 1998).

• Diabetes mellitus

Diyabeti olan kadınlar metabolik kontrolleri iyi olduğu sürece normal kadınlardan daha fazla abortus yaşamazlar (Greene MF, 1999). Ancak diyabeti olan ve ilk trimesterde yüksek glukoz ile HbA1C düzeyleri olan kadınlarda hem fetal kayıp hem de fetal anomali oranı belirgin olarak artmıştır (Miodovnik M 1985). Glukoz kontrolü yetersiz olan insülin kullanan diyabetli kadınlarda normal topluma göre 2 ya da 3 kat artmış spontan abortus oranı mevcuttur.

• Enfeksiyöz Nedenler

Fetüsün enfeksiyonu, organ hasarı ya da fetal ölüme yol açarak gebeliği sonlandırabilir. Plasentanın enfeksiyonu plasental yetmezlik ve fetal ölüme yol açabilir. Enfeksiyon ajanın asendan bulaşı sonucu endometriumun kronik enfeksiyonu (M.Hominis, Klamidya, Ü.Üreolitikum, HSV) implantasyonu bozabilir. İlk trimesterde oluşan amnionitis üçüncü trimesterdeki koryoamnionitis ile aynı şekilde erken doğum eylemine yol açabilir. Bununla birlikte tekrarlayan gebelik kayıpları içinde enfeksiyonların yeri çok sınırlıdır. Her ne kadar enfeksiyonlar gebelik kaybına neden olarak bildirilsen de çalışma sayısı azdır. Tekrarlayan gebelik kaybına neden olmakla birçok organizma suçlanmakla beraber üzerinde konsensus sağlanmış bir ajan yoktur (Summers PR, 1994).

• Çevresel Faktörler

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi, gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak bilinmektedir. Kafeinin gebeliğin ilk trimesterinde tüketiminin güvenli alt sınırı konusunda oluşmuş bir konsensus yoktur. Ancak günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin artmış spontan abortusla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İlk trimesterde günde 10 adetten fazla sigara içenlerde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (Chatenoud L 1998). Düşük doz alkol alanlar, haftada 7 kadehten fazla şarap içenler ve alkolikler üzerinde yapılan çalışmalarda abortus riskinin arttığı saptanmıştır (Kesmodel U, 1995). Anestetik gazlar, perklor etilen (kuru temizleme solventi) ve diğer organik çözücüler ve ağır metallere (civa, kurşun) maruz kalmak gebelik kaybı nedenleri olarak bildirilmiştir. Egzersiz programları riski arttırmaz iken, yatak istirahati tekrarlayan gebelik kaybı riskini azaltmamaktadır.

• Nedeni Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı

Doğru ve sistematik incelemeden sonra bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yarısından fazlasında reproduktif öyküsünü açıklayabilen bir neden saptanamamaktadır. Çoğunda bir sonraki gebelik de aynı şekilde sonuçlanmaktadır. Daha önceki gebeliği ikinci trimester kayıpla sonuçlanan kadınlarda prognoz kötüdür ve preterm doğum, ölü doğum ve yeni doğan ölüm riskleri yüksek olmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlara birçok klinisyen erken gebelik boyunca ampirik olarak eksojen progesteron desteği önermektedir. Diğer sık önerilen tedavi yöntemi düşük doz aspirindir. Tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan hastaların bu kayıplardan sonra gerek yardımcı üreme yöntemleriyle gerekse spontan yollarla canlı çocuk doğurdıkları gebeliklerinin seyri de bu hastalar açısından bir takım riskler taşıyabilir (Berek SJ, 2004).

LABORATUVAR

Doğru tedavi için uygun tetkiklerin yapılması, detaylı anamnez alınması ve konulan ön tanı oldukça önemlidir. Laboratuvar testlerindeki amaç abortusları önlemenin yanında canlı doğum oranlarını da arttırmak olmalıdır. Tetkik istemi için öncelikle ayrıntılı öykü alınmalıdır. Çevresel ve bireysel faktörler (sigara, alkol, kafein, beslenme düzeni, madde kullanımı, kimyasal maruziyeti, çalışma koşulları, meslek) dikkatlice sorgulanmalıdır. Fizik muayenede endokrinolojik, immünolojik rahatsızlıklara yönelik bulgular ile jinekolojik muayenede anatomik nedenlere yönelik ultrason görüntüleme sonuçları ek laboratuvar testleri için bizlere fikir verebilmektedir.

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan kadınların % 19'unda uterus anomalilerinin bulunduğu ve edinilmiş veya konjenital olarak sınıflandırılabilen bildiriyor (Jaslow vd., 2010). Anatomik defektlerin tanısı için ultrason, histeroskopi ve histerosalpingografi kullanılmaktadır. Aynı tetkik yöntemleri edinsel uterus defektlerinin (uterinsineşi, myom ve polip) tanısı için de kullanılmaktadır.

TGK'lı kadınlarda antifosfolipid sendromu prevalansı genellikle %5-20 olarak kabul edilir (Andreoli vd., 2013). Antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı ve anti $\beta 2$ glikoprotein-1 düzey ölçümü yapılmaktadır. 12 hafta veya daha uzun süre ara ile testlerdeki iki sefer pozitifliğin bulunması anlamlıdır (El Hachem vd., 2017).

TGK'lı çiftlerde ebeveynlerdeki genetik anormallik sıklığı sadece % 3 ila 5'dir (Andreoli vd., 2013). Bu nedenle ve testlerin maliyetinin pahalı olması dolayısıyla rutinde önerilmemektedir.

Diyabet şüphesi olan kişilerden tanıya yönelik kan testleri, tiroid hastalıkları araştırması için tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları yapılacak diğer tetkiklerdendir (El Hachem vd., 2017). Hipotiroidizmi taramak için bir TSH değerlendirmesi önerilir, ardından TSH seviyeleri 4.0 MIU/L'den büyükse bir tiroksin (T4) değerlendirmesi yapılır. Özellikle önemli risk faktörleri veya diabetes mellitus'u düşündüren herhangi bir klinik kanıt varsa, diabetes mellitus'u araştırmak için bir HbA1c testi kullanılmalıdır. Hiperprolaktinemi (oligomenore/amenore) klinik belirtileri varsa, prolaktin seviyesi ölçülmelidir (van Dijk vd., 2020).

Abortus materyalinin incelenmesi özellikle fetalanöplodinin neden olduğu abortusların tanısında faydalıdır. Luteal faz yetmezliği ön tanısı konulan kişilerde serum progesteron ölçümü ve endometriyal biyopsi tanı için uygulanacak yöntemlerdendir. Endometriyal biyopsi özellikle enfeksiyöz etkenlerden şüphelenilen etyolojik nedenlerden oluşan tetkiklerde kullanılır (El Hachem vd., 2017).

Parenteral alloimmün testler ve maternal Anti nükleer antikor (ANA) ölçümü immünolojik etyoloji araştırması için kullanılabilir (El Hachem vd., 2017).

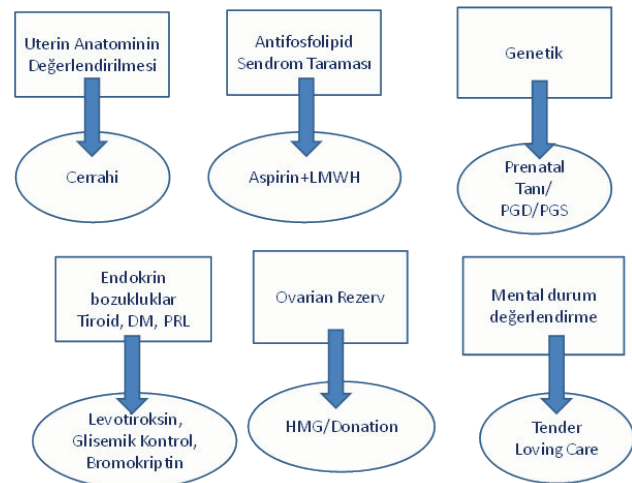
İmmünolojik mekanizmalar, tekrarlayan gebelik kaybında (TGK) patogeneze mekanizmalarının bir parçası olarak görülmektedir. Pozitif antinükleer

antikorların (ANA) varlığı, otoimmünitenin tipik bir özelliği olarak kabul edilir. Birçok çalışma ANA'nın TGK ile ilişkisini açıklığa kavuşturmaya çalışmıştır, ancak sonuçlar tartışmalıdır. Bir meta-analizde ANA pozitifliğinin artmış TGK riski ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. ANA pozitifliğinin, TGK kadınlar arasında taranması gereken TGK için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Chen vd., 2020).

Kalıtımsal trombofili için yapılan testler (Faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi, Antitrombin III eksikliği, protein S/Protein C düzeyleri, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu) ile ilgili kanıtlar yetersiz olmakla beraber uygulanabilmektedir. TGK ile trombofilik genetik markerların ilişkisini inceleyen 108 hastanın bulunduğu bir çalışmada kontrol grubu ile benzer oranda trombofili belirteçleri saptanmış. FVL ve FII G20210A prevalansları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş. MTHFR C677T prevalansı çalışma grubunda kontrol popülasyonundan (sırasıyla % 8.5'e karşı) daha yüksek izlenmiş. Çalışmadaki farklılıkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Önceki birinci ve ikinci trimester gebelik kayıpları olan hastalarda herhangi bir belirli trombofili, sadece birinci üç aylık dönem kayıpları olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir prevalansı yokmuş. Sonuç olarak bu çalışmada trombofili tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmamıştır (Carp vd., 2002).

TGK'larda kanıtlanmış herhangi bir enfeksiyon etkeni olmamasına karşın, Listeria, Toxoplasma gondii ve birçok virüs sporadik erken gebelik kayıpları ile ilişkilendirilmiştir. Klamidya/ mycoplasma/ üreaplazma tanısı endometriyal biyopsi ile konulur (Saxena, 2022).

TEDAVİ



Şekil 5. TGK da tedavi

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan çiftlerin yönetimi jinekoloji pratiğinde tartışmalı konulardan biridir ve kanıta dayalı daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Son yıllarda TGK araştırmaları ve tedavileri için çeşitli metanalizler ve derneklerin klinik klavuzları yayınlanmıştır (Dong vd., 2020) (Jiang vd., 2021) (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). Etiyolojik faktörlerdeki çeşitlilik tanı ve tedavi açısından birçok yönetim şemasının oluşmasına ve konu ile ilgili çeşitli çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Bazı araştırmaların sonuçları ve tedaviler TGK'nın rutin yönetiminin bir parçası haline gelirken, diğerleri erken bir aşamada terk edilmiştir. Tedavi yönetiminde ana unsur etiyolojik nedenlere yönelik yaklaşımlarda bulunulmasıdır. Kanıtlanmış nedene yönelik tedavi aşamasında hastanın psikolojik süreci ve ruh hali de klinisyen tarafından göz ardı edilmemelidir.

Genetik Faktörler

Eşlerden birinde veya her ikisinde kromozomal anormallik saptanan çiftler genellikle genetik danışmanlık için sevk edilir (Laurino vd., 2005). İki veya daha fazla abortusa sahip çiftlerin sadece % 4.7'si birdengeli karşılıklı veya robertsonian yapısal taşıyıcı anomaliye sahiptir, ancak TGK çiftlerinin kromozomal analizi yine de rutin araştırmanın bir parçası olarak düşünülmelidir (El Hachem vd., 2017). Gelecekte kromozomal nedenlere bağlı olarak gebeliğinde sorun yaşama olasılığı hakkında ve bu durumun prenatal tanısı hakkında bilgilendirilmelidirler. Fetüsün etkilenmiş olduğu saptandığında gebeliğin sonlandırılması seçeneği olduğu konusunda bilgilendirilmelidirler. Tüm bunların dışında preimplantasyon genetik tanı ile yapılan (PGD) in vitro fertilizasyon (IVF) da, sağlıklı bir embriyonun transferinin yapılması ile yaşanacak sorunların önüne geçilebilir (El Hachem vd., 2017). PGD, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan translokasyon taşıyıcılarının gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir. PGD seçeneğinin gebelik kayıplarının sayısını azalttığı gösterilmiş olsa da, canlı doğum oranında genel bir fark yoktur (Mastenbroek vd., 2007). 2019 yılında yayınlanan çokuluslu çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada, anöploiditaraması (PGD-A) için PGD ile kombinasyon halinde IVF hastalarına uygulanmasının gebelik sonuçlarında hiçbir iyileşme göstermemiş olduğu bildirilmiştir (Munné vd., 2019).

Anatomik Nedenler

Uterus anormalliklerinde, eğer sorun uterus septumu, intrauterin adezyonlar, endometriyal polipler veya submukozal myom gibi cerrahi olarak düzeltililebilir bir neden ise bu durumlar histeroskopik olarak tedavi edilebilir.

Uterusanomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra gebelik sonucunu değerlendiren randomize çalışma yoktur. Bir vaka serisinde, bikornuat ve septat uterus onarımının, abortus oranını yüzde 84'ten (ameliyattan önce) yüzde 12'ye (ameliyattan sonra) düşürdüğü bildirilmiştir (Heinonen vd., 1982).

Bununla birlikte, daha iyi kontrol gruplarının kullanıldığı çalışmalar, özellikle uterus septum için olmak üzere uterindeфекtlerin cerrahi olarak düzeltilmesinin etkinliğini desteklemektedir. Prospektif bir çalışmada, histeroskopik metroplasti sonrası kadınlarda gebe kalma ve canlı doğum oranı, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlardan (canlı doğum oranı 34.1'e karşı yüzde 18.9) daha yüksektir (Mollo vd., 2009). Sadece bir küçük randomize kontrollü çalışmada, gebelik kaybı oranını azaltmak için histeroskopik septum rezeksiyonu kullanmanın yararı gösterilmemiştir (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023).

TGK'lı tüm kadınlar adenomyozisi, leiomyom ve endometriyal bazı patolojileri dışlamak için 2D ultrason ile değerlendirilmelidir (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). Uterin kaviteyi bozan fibroidler için tedaviden sonra iyileşmiş canlı doğum oranları gösteren kanıtlar vardır (Mukhopadhyaya vd., 2007). Subserozal myomlarda tek sorunun infertilite veya TGK olduğu durumlarda cerrahi yaklaşımın faydası tartışmalıdır (Mukhopadhyaya vd., 2007). Doğrudan bir ilişki için kanıt eksikliği vardır veya tedavinin, polip ve uterus yapışmaları gibi diğer uterus malformasyonları için sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar vardır (Bailey vd., 2015). Histeroskopik septum rezeksiyonunun gebelik kaybı oranlarını azalttığına ve canlı doğumlara neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, cerrahi tedavinin etkinliği ve güvenliğine ilişkin yüksek kaliteli kanıt eksikliği nedeniyle, bu sadece deneyimli uzmanlar tarafından bireysel olarak sunulmalıdır (Akhtar vd., 2020).

Enfeksiyonlar

Bakteremi veya viremiye yol açan herhangi bir şiddetli enfeksiyon sporadik düşüklere neden olabilir. Tekrarlayan düşüklerde enfeksiyonun rolü belirsizdir. Enfektif bir ajanın tekrarlanan gebelik kaybının etiolojisinde yer alması için, genital sistemde persiste olmalı, tanı güçlüğü oluşturmalı veya kadını rahatsız etmek için yetersiz semptomlara neden olmalıdır (No, 2011).

Bazı mikroorganizmalar gebeliğin erken döneminde gelişimi etkileyerek düşüğe neden olabilir, ancak hiçbirinin TGK 'na neden olduğu gösterilememiştir (Simpson vd., 1996). TGK nedenini saptamada Toksoplasma, Sitomegalovirus ve Rubella araştırması yol gösterici değildir. Ureaplazma Urealyticum ve mikoplazmalar gebelik kaybına neden olduğu bildirilmişse de TGK araştırmasında bu mikroorganizmaların saptanması için servikal kültür yapılması önerilmemektedir (Loss, 2018).

Hamileliğin ilk üç aylık döneminde bakteriyel vajinoz varlığı, ikinci trimester düşük ve erken doğum için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir ancak ilk trimester düşükle ilişkisinin kanıtı tutarsızdır(Liang vd., 2022). Randomizeplasebo kontrollü bir çalışmada, bakteriyel vajinozunikinci trimesterdeoral klindamisin ile tedavisinin, genel popülasyonda ikinci trimester kayıpları ve preterm doğum insidansını önemli ölçüde azalttığını bildirilmiştir(Wang vd., 2021).

Servikal yetmezlik

Servikalserklaj, ameliyatla ilgili potansiyel tehlikeler ve uterus kasılmalarını uyarma riski ile ilişkilidir ve bu nedenle sadece fayda sağlama olasılığı olan kadınlarda dikkate alınmalıdır. Tekil gebeliklerdeservikal faktörlere atfedilebilen bir ikinci trimester kayıp öyküsü olan kadınlarda eğer durum 24. Gestasyonel haftadan önce transvajinal tarama ile servikal kısalma tespit ediliyorsa, serklajyapılmalıdır(No, 2011). Dört randomize kontrollü çalışmalık bir Cochran incelemesindeprofilaktikserklajınuterin sorunlar nedeniyle erken doğum veya orta trimester kaybı riski altında olan kadınlarda hamilelik kaybı ve erken doğum riskini azalttığına dair kesin bir kanıt sunulamamıştır. Ayrıca, serklaj işlemiazda olsamorbidite riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak ciddi morbidite yoktur. Bununla birlikte, perinatalsağkalımdaanlamlı bir iyileşme olmamıştır(Blakey vd., 2003).

Koagülasyon sistemi bozuklukları

Aktif protein C direnci (en yaygın olarak faktör V leiden mutasyonuna bağlı olarak), protein C/S ve antitrombin III, hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu dahil olmak üzere hem kalıtsal hem de edinilmiş trombofililer, sistemik trombozun nedenleridir. Ek olarak, kalıtsal trombofililer, tekrarlayan düşük ve geç gebelik komplikasyonlarınauteroplasental sirkülasyonun trombozundan dolayı neden olduğu varsayılan mekanizmalardan biridir (No, 2011).

Düşük doz aspirin ile birlikte fraksiyone olmayan heparin (UFH) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının, TGK hastalarında canlı doğum oranlarınıve doğum ağırlıkları iyileştirdiği gösterilmiştir(Hamulyák vd., 2020).LMWH, UFHtrombositopeni ve osteopeni için günde bir kez uygulama ve üstün bir güvenlik profilinin faydasına sahiptir. Bununla birlikte, bu hastaların hamilelik planlarını uzmanlarıyla önceden tartışmaları önerilmelidir(Liu vd., 2020).

Hormonal Nedenler

Tiroiddisfonksiyonu ve diabetesmellitusolan kadınlar, tıbbi olarak uygun olarak tedavi edilmelidir, çünkü bu bozukluklar ciddi sekellere neden olabilir.Yüksek serum tiroidperoksidaz antikor konsantrasyonları olan kadınlar, birincitrimesterde ve doğum sonrası için hipotiroidizm geliştirme riski yüksektir ve uygun şekilde takip edilmelidir(Marqusee vd., 1997). Yüksek serum

tiroidperoksidaz antikor konsantrasyonları olan ötiroid kadınlar, hamilelik sırasında tiroid hormonu ile tedaviden yararlanabilir, çünkü bu tedavi düşük ve erken doğumun görülmesini azaltabilir(Bliddal vd., 2019). Tiroid antikorları pozitif olan ama ötiroid olan kadınlar levotiroksin ile tedavi edilmemelidir(ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023).Mevcut sınırlı gözlemsel çalışmalara dayanarak, TGK ve subklinikhipotiroidizm arasında bir ilişki yoktur,levotiroksin sonraki gebelik sonuçlarını da iyileştirmez(Eshre Guideline Group on RPL vd., 2018). TGK'lı kadınlar tiroidhastalıkları açısından taranamalı/televi edilmelidir. Tiroid antikor taraması yayınlanmış çalışmalar tarafından desteklenmez ve daha fazla randomizeçalışmalara ihtiyaç vardır. Subklinikhipotiroidizmin tedavisi ile ilgili hiçbir öneri yapılmamaktadır, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır(Dong vd., 2020).

Dolaşımdaki normal prolaktin seviyeleri erken gebeliğin korunmasında önemli bir rol oynayabilir. TGK yaşayan 64hiperprolaktinmik kadının dahil edildiği bir çalışmada bromokriptin tedavisi verilmeyen hastalara kıyasla verilenlerde önemli ölçüde daha yüksek başarılı gebelik oranları saptanmıştır (%86'ya karşı %52)(Hirahara vd., 1998).

Polistikoversendromlu (PCOS) kadınlarda abortus oranı %20-40 arasında değişmektedir. Bu genel popülasyonun üzerinde bir orandır(Glueck vd., 2002). MetforminPCOS'lu kadınlarda bu riski azaltmak için kullanılmıştır, ancak bu yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamıştır.

Vajinal progesteron, üç veya daha fazla gebelik kaybı ve sonraki gebelikte vajinal kanaması olan kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirebilir(ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). Tekrarlanan gebelik kaybı olan kadınlarda tamamlayıcı vajinal progesteron tedavisi, doğum oranını artırıyor gibi görünmemektedir(Penzias vd., 2021). Ancak, bu yaklaşım için tam bir birlik olmadığını kabul ediyoruz (Coomarasamy vd., 2021). Örneğin, NICE, TGK olan ve mevcut hamilelikte erken dönemde vaginal kanama izlenen bireylerle vajinal mikronizeprogesteronkullanmasını önermektedir(Wise, 2021).Progesteron tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı TGK olan 836 kadın ile yapılan çalışmada, canlı doğum oranı progesteron grubunda% 65.8 (398 kadının 262'si) ve plasebo grubunda% 63.3'ü (428 kadının 271'i) olarak saptanmış. Gebelik boyunca yaşanan diğer olumsuz olaylar ve yenidoğan sonuçlarıaçısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiş. Hamileliğin ilk üç aylık döneminde progesteron tedavisi, açıklanamayan tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlar için önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranları ile ilişkilendirilmiştir(Coomarasamy vd., 2015)

Fakat erken gebelikte kanaması olan kadınlar arasında yapılan başka bir çalışmada, ilk trimesterda uygulanan progesteron tedavisinin, plasebodan önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum insidansına neden olmadığı bulunmuş (Coomarasamy vd., 2019). NICE kılavuzu, vajinal kanama (yani düşük tehdidi) ve bir veya daha fazla gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda vajinal mikronizeprogesteronun kullanılmasını önerir (Wise, 2021).

Vajinal mikronizeprogesteron 400 mg günde iki kez uygulanır. Özellikle fetal kalp atımı varlığında etkilidir. Bununla birlikte, daha önce düşük ve gebeliğinerken döneminde kanaması olmayan hastalar için etkisizdir. Kas içi progesteron veya diğer progestinlerle yapılan tedavinin TGK olan kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirip iyileştirmeyeceği bilinmemektedir. Ek olarak, progesteronun terapotik etkisi bağışıklık modülasyonu ile ilişkili olabileğinden, luteal faz sırasında olduğu gibi daha progesteronun önceden verilmesi sonucu iyileştirilebilir (Choi vd., 2000) [29].

Gözlemsel bir çalışma, insan menopozalgonadotropin (HMG) uygulaması yoluyla kontrollü yumurtalık stimülasyonunun TGK'lı kadınlarda endometriyaldefektlerin tedavisi için etkili olduğu bildirmiştir (Li vd., 2001). Mekanizma, bir luteal faz kusurunun düzeltilmesi veya daha kalın bir endometriyumun uyarılması olabilir, böylece daha iyi bir implantasyon oluşturulmuş olabilir. Bu tedavinin kullanımını konusunda görüş birliği olmasa da tedaviyi destekleyen klavuzlar vardır (Eshre Guideline Group on RPL vd., 2018).

Klomifensitrat tedavisi, serum follikülerstimülasyon hormonu (FSH) düzeyini artırarak folikül sayısını ve serum östradiol seviyelerini artırır, bu da corpus luteum yoluyla ortamda daha yüksek bir progesteron konsantrasyonu oluşturur. Yetersiz luteal faz tedavisi için klomifensitratı progesteron ile karşılaştıran iki randomize çalışmada, her tedavi için de benzer gebelik oranları (yüzde 20 ila 30) gösterilmiştir (Murray vd., 1989). Klomifensitratın endometriyum üzerindeki anti-östrojen etkisi nedeniyle, TGK'lı kadınlarda kullanılmamaktadır.

İmmünolojik Faktörler

Her ne kadar hiçbir alloimmün mekanizmanın TGK'ya neden olduğu kanıtlanmamış olsa da, daha önce açıklanamayan TGK olan kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirmek için birkaç immünolojik tedavi savunulmuştur. Hiçbiri etkili değildir ve bazı görünür zararları da olabilir (Wong vd., 2014). Gebelikte çok erken tekrarlanan ve yüksek dozlarda IVIG kullanımı, dört veya daha fazla açıklanamayan TGK'lı olan kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirebilir (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). TGK'lı kadınlarda insan lökosit antijeni (HLA) tayini klinik uygulamada önerilmez (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). TGK için immünoterapinin rolüne bakılan sistematik bir metaanalizde, bu tedavinin canlı doğum oranlarında hiçbir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Yalnızca araştırmabağlamında kullanım önerilir (Achilli vd., 2018).

Erkek faktörü

TGK'lı çiftlerde, erkek partnerde (baba yaşı, sigara, alkol tüketimi, egzersiz paterni ve vücut ağırlığı) yaşam tarzının değerlendirilmesi önerilir (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023).

Erkek faktörler için belirli bir kanıta dayalı tedavi mevcut olmasa da, sperm DNA hasarını iyileştirmek için sigara içme, obezite ve aşırı egzersiz gibi yaşam tarzı modifikasyon tavsiyesi vermek önerilir. Bir Cochrane derlemesinde, subfertil erkeklerde antioksidan kullanıma bakan çalışmada, düşük kanıt düzeyi olmasına rağmen, subfertil erkeklerde antioksidan takviyesinin canlı doğum oranlarını iyileştirebileceği izlenmiştir. Bu, TGK'lar ile doğrudan incelenmemesine rağmen, bireysel kullanım için bireysel değerlendirme dikkate alınabilir (Smits vd., 2019).

TGK'lı çiftlerde fizyolojik intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (PICİ) ile sperm seçimini destekleyecek kanıt yok (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023). Bu çiftlerde sperm DNA fragmantasyonunun değerlendirilmesi teşhis amacıyla düşünülebilir (ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023).

Çevresel Faktörler

Değerlendirmeden sonra TGK etyolojisi çiftlerin yaklaşık yarısında açıklanamıyor. Bununla birlikte, canlı doğum oranı iyidir (yani, müdahale olmadan yüzde 50'den fazla). Bu oran, açıklanamayan TGK için tedavilerin değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Veriler eksik olsa da, açıklanamayan TGK'lı çiftlere sunulabilecek tedaviler aşağıdakileri içerir:

Yaşam tarzı tavsiyesi, alkol ve kafeini sınırlamayı içermelidir. Sigara kullanımını bırakmak, rutin bir egzersiz programı ve sağlıklı vücut kitle indeksi (VKİ) önemlidir. Eğer anne adayının VKİ ≥ 30 ise yüksek doz folik asit önerilmelidir (Laurino vd., 2005). A ve D vitamini takviyesi hem prekonsepsiyonel hem de gebelik döneminde tartışmalı olsa da önerilmektedir (De-Regil vd., 2016). Potansiyel tedaviler sunmanın yanı sıra bireysel psikolojik destekte sunulmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, yaşam tarzı modifikasyonlarının doğurganlık potansiyelini artırabileceğini düşündürmektedir, ancak bunlar randomize çalışmalarda kesin olarak test edilmemiştir.



Açıklanamayan TGK

Açıklanamayan RPL'si olan kadınlarda önerilen G-CSF'ye dair bir kanıt yoktur(ESHRE Guideline Group on RPL vd., 2023)güçlü.Aspirin veya aspirin artı antikoagülan kullanımının açıklanamayan TGK olan kadınların canlı doğum oranını iyileştirmekle beraber, gebelik kaybını azaltmak için aspirinin genel kullanımı desteklememektedir(Mumford vd., 2016).

Enoksaparin ve düşük doz aspirinin etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, ≤ 24 haftada ≤ 2 ardışık açıklanamayan gebelik kaybına sahip 294 kadın dahil edilmiş. Enoksaparin 40 mg subkutan olarak, günde bir kez oral olarak da 75 mg aspirin verilmiş. Sonuçta, 2 veya daha fazla ardışık gebelik kayıpları olan gebe kadınlarda antitrombotik müdahale ile gebelik kaybı oranında bir azalma gözlemlenmiştir (Clark vd., 2010) [38].

Diğer ilaçlar

Endometriyal gelişimi ve bağışıklık fonksiyonunu etkileyen diğer ilaçların (prednizol, sitagliptin, granülosit koloni uyarıcı faktör) kullanımlarını desteklemek için yetersiz veri vardır.

Dipeptidil-peptidaz IV inhibitörü olan sitagliptin etkisini değerlendiren bir çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında, sitagliptin ile tedavi edilen hastalar için endometriyumda gelişmiş endometriyalmesenkimalprogenitör hücre (EMSC) koloni sayımlarını bildirmiştir (Tewary vd., 2020). Azaltılmış EMSC koloni sayıları bozulmuş desidüalizasyon ile ilişkilendirilmiştir (Tewary vd., 2020)[50,51]. Bununla birlikte, çalışma gebeliğin veya canlı doğum oranlarının klinik olarak önemli sonuçlarını değerlendirmemiştir. Sitagliptin gelecekteki tedaviyi ön plana çıkarsada, TGK'lı kadınların rutin klinik kullanımı için bu ilaç reçete edilmeden önce yeterince güçlü klinik çalışma verilerine ihtiyaç vardır.

Glukokortikoidlerin, doğal katil hücre aktivitesinin baskılanması da dahil olmak üzere birkaç anti-enflamatuar etkisi vardır, ancak TGK'yı önlemek için kanıtlanmış etkisi yoktur.

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) için ön çalışmalar, TGK'lı hastalarda rekombinant human G-CSF kullanımında olası bir rolü desteklemiştir(Scarpellini vd., 2019).

Decidua'dakimaternal bağışıklık tepkisini düzenlediği ve trofoblast büyümesini uyardığı üzerinde durulmaktadır. Sitagliptin, G-CSF için pilot çalışma boyutları küçük olduğu için gebelik veya canlı doğum oranlarının önemli sonuçlarını değerlendirememiştir.TGK'lıhastalarda rutin klinik kullanım için bu ilacın verilmesinden önce güçlü klinik çalışma verilerine ihtiyaç vardır(Scarpellini vd., 2019).

- Achilli, C., Duran-Retamal, M., Saab, W., Serhal, P., & Seshadri, S. (2018). The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 110(6), 1089-1100.
- Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F (eds), *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. London, UK. RCOG Press, 1988;9-17.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. *ACOG Practice Bulletin* 2001;24:1-8
- Akhtar, M. A., Saravelos, S. H., Li, T. C., & Jayaprakasan, K. (2020). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: Scientific impact paper No. 62 November 2019. *BJOG*, 127(5), e1-e13.
- Andreoli, L., Chighizola, C. B., Banzato, A., Pons-Estel, G. J., de Jesus, G. R., Erkan, D., & ACTION, A. P. S. (2013). Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*, 65(11), 1869-1873.
- Bailey, A. P., Jaslow, C. R., & Kutteh, W. H. (2015). Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Women's Health*, 11(2), 161-167.
- Bliddal, S., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, Å. K., Kolte, A. M., Hilsted, L. M., Christiansen, O. B., Nielsen, C. H., & Nielsen, H. S. (2019). Thyroid peroxidase antibodies and prospective live birth rate: a cohort study of women with recurrent pregnancy loss. *Thyroid*, 29(10), 1465-1474.
- 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.
- Berek SJ. *Novak jinekoloji*. 2004; 13:1067-1094/507-509.
- Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16. 12
- Byrne, J.L. and Ward, K., Genetic factors in recurrent abortion. *Clin obstet Gynecol*, 1994. 37(3): 693-704. 19
- Carp, H., et al., Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2001. 75(4): 678-82.
- Carp, H., Salomon, O., Seidman, D., Dardik, R., Rosenberg, N., & Inbal, A. (2002). Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 17(6), 1633-1637.
- Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8:520-6. 51
- Chen, S., Yang, G., Wu, P., Sun, Y., Dai, F., He, Y., Qian, H., Liu, Y., & Shi, G. (2020). Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(4), 534-543.
- Choi, B. C., Polgar, K., Xiao, L., & Hill, J. A. (2000). Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 15(suppl_1), 46-59.
- Clark, P., Walker, I. D., Langhorne, P., Crichton, L., Thomson, A., Greaves, M., Whyte, S., & Greer, I. A. (2010). SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(21), 4162-4167.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* 1994;9:1328.21
- Coomarasamy, A., Devall, A. J., Cheed, V., Harb, H., Middleton, L. J., Gallos, I. D., Williams, H., Eapen, A. K., Roberts, T., & Ogwulu, C. C. (2019). A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 380(19), 1815-1824.
- Coomarasamy, A., Dhillon-Smith, R. K., Papadopoulou, A., Al-Memar, M., Brewin, J., Abrahams, V. M., Maheshwari, A., Christiansen, O. B., Stephenson, M. D., & Goddijn, M. (2021). Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *The Lancet*, 397(10285), 1675-1682.
- Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., Seed, P. T., Small, R., Quenby, S., Gupta, P., Dawood, F., Koot, Y. E. M., & Bender Atik, R. (2015). A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2141-2148.
- Coulam CB. Epidemiology of recurrent sbontaneous abortion. *Am J. Reprod Immunol* 1991;26:23-27
- Cunningham FG, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom. *Williams Doğum Bilgisi* 2005;21: 855-877
- Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006;2:1593-1610 . 4
- De Braekeleer, M. And Dao, T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy loss. *Hum Reprod*, 1990.5(5): 519-2810 15
- Deniz R, Baykus Y, Kafkas J *Med Sci* 2016; 6(2):130-137
- De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*, 1.
- Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70:253-5. 35,36
- Dong, A. C., Morgan, J., Kane, M., Stagnaro-Green, A., & Stephenson, M. D. (2020). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a

- systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(3), 587-600.
- Drakeley, A. J., Roberts, D., & Alfirevic, Z. (2003). Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstetrics & Gynecology*, 102(3), 621-627.
- El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P.-E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International journal of women's health*, 331-345.
- Glueck, C. J., Wang, P., Goldenberg, N., & Sieve-Smith, L. (2002). Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*, 17(11), 2858-2864.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*, 2002; 87(2):177-81. 47
- Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127 24,36
- Hamulyák, E. N., Scheres, L. J. J., Marijnen, M. C., Goddijn, M., & Middeldorp, S. (2020). Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- Heinonen, P. K., Saarikoski, S., & Pystynen, P. (1982). Reproductive performance of women with uterine anomalies: an evaluation of 182 cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 61(2), 157-162.
- Hill JA. Recurrent pregnancy loss. In: Kistner's *Gynecology and Women's Health*, 7th ed, Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A (Eds), Mosby, St. Louis 1999. p.396
- Hirahara, F., Andoh, N., Sawai, K., Hirabuki, T., Uemura, T., & Minaguchi, H. (1998). Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and sterility*, 70(2), 246-252.
- Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126-33. 33
- James DK, Ster PJ, Weiner CP, Gonik B. Yüksek riskli gebelikler , yönetim seçenekleri.2008;3:105-124
- Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, et al.: A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:563-568 16
- Jaslow, C. R., Carney, J. L., & Kutteh, W. H. (2010). Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertility and sterility*, 93(4), 1234-1243.
- Jiang, F., Hu, X., Jiang, K., Pi, H., He, Q., & Chen, X. (2021). The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 1-8.
- Kesmodel U, Wisborg K. Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:195-201.52
- Klein RZ,Hadoow JE,Faix JD,et al.Prevelence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1191;35:41-46. 72
- Kutteh W. Park V, Deitcher S: Hypercoagulable state mutation analysis in white pateints with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 71:1 0481053, 1999. 45
- Laurino, M. Y., Bennett, R. L., Saraiya, D. S., Baumeister, L., Doyle, D. L., Leppig, K., Pettersen, B., Resta, R., Shields, L., & Urich, S. (2005). Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 14(3), 165-181.
- Li, T.-C., Dinga, S.-H., Anstie, B., Tuckerman, E., Wood, K., & Laird, S. (2001). Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertility and sterility*, 75(2), 434-437.
- Liang, C., Chung, H.-F., Dobson, A. J., Hayashi, K., van der Schouw, Y. T., Kuh, D., Hardy, R., Derby, C. A., El Khoudary, S. R., & Janssen, I. (2022). Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618 851 women. *bmj*, 377.
- Liu, X., Qiu, Y., Yu, E. D., Xiang, S., Meng, R., Niu, K. F., & Zhu, H. (2020). Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 83(4), e13219.
- Loss, E. P. (2018). ACOG PRACTICE BULLETIN.
- Marqusee, E., Hill, J. A., & Mandel, S. J. (1997). Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), 2455-2457.
- Mastenbroek, S., Twisk, M., van Echten-Arends, J., Sikkema-Raddatz, B., Korevaar, J. C., Verhoeve, H. R., Vogel, N. E. A., Arts, E. G. J. M., De Vries, J. W. A., & Bossuyt, P. M. (2007). In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 9-17.
- Miodovnik M, Skillman C and Holroyde JC: Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women, *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153(4): 439-42. 36

- Mollo, A., De Franciscis, P., Colacurci, N., Cobellis, L., Perino, A., Venezia, R., Alviggi, C., & De Placido, G. (2009). Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and sterility*, 91(6), 2628–2631.
- Mukhopadhyaya, N., Asante, G. P., & Manyonda, I. T. (2007). Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 17(11), 311–317.
- Achilli, C., Duran-Retamal, M., Saab, W., Serhal, P., & Seshadri, S. (2018). The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 110(6), 1089–1100.
- Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F (eds), *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. London, UK. RCOG Press, 1988;9–17.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. *ACOG Practice Bulletin* 2001;24:1–8
- Akhtar, M. A., Saravelos, S. H., Li, T. C., & Jayaprakasan, K. (2020). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: Scientific impact paper No. 62 November 2019. *BJOG*, 127(5), e1–e13.
- Andreoli, L., Chighizola, C. B., Banzato, A., Pons-Estel, G. J., de Jesus, G. R., Erkan, D., & ACTION, A. P. S. (2013). Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*, 65(11), 1869–1873.
- Bailey, A. P., Jaslow, C. R., & Kutteh, W. H. (2015). Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Women's Health*, 11(2), 161–167.
- Bliddal, S., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, Å. K., Kolte, A. M., Hilsted, L. M., Christiansen, O. B., Nielsen, C. H., & Nielsen, H. S. (2019). Thyroid peroxidase antibodies and prospective live birth rate: a cohort study of women with recurrent pregnancy loss. *Thyroid*, 29(10), 1465–1474.
- 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.
- Berek SJ. *Novak jinekoloji*. 2004; 13:1067-1094/507-509.
- Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16. 12
- Byrne, J.L. and Ward, K., Genetic factors in recurrent abortion. *Clin obstet Gynecol*, 1994. 37(3): 693-704. 19
- Carp, H., et al., Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2001. 75(4): 678–82.
- Carp, H., Salomon, O., Seidman, D., Dardik, R., Rosenberg, N., & Inbal, A. (2002). Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 17(6), 1633–1637.
- Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8:520-6. 51
- Chen, S., Yang, G., Wu, P., Sun, Y., Dai, F., He, Y., Qian, H., Liu, Y., & Shi, G. (2020). Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(4), 534–543.
- Choi, B. C., Polgar, K., Xiao, L., & Hill, J. A. (2000). Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 15(suppl_1), 46–59.
- Clark, P., Walker, I. D., Langhorne, P., Crichton, L., Thomson, A., Greaves, M., Whyte, S., & Greer, I. A. (2010). SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(21), 4162–4167.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* 1994;9:1328.21
- Coomarasamy, A., Devall, A. J., Cheed, V., Harb, H., Middleton, L. J., Gallos, I. D., Williams, H., Eapen, A. K., Roberts, T., & Ogwulu, C. C. (2019). A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 380(19), 1815–1824.
- Coomarasamy, A., Dhillon-Smith, R. K., Papadopoulou, A., Al-Memar, M., Brewin, J., Abrahams, V. M., Maheshwari, A., Christiansen, O. B., Stephenson, M. D., & Goddijn, M. (2021). Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *The Lancet*, 397(10285), 1675–1682.
- Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., Seed, P. T., Small, R., Quenby, S., Gupta, P., Dawood, F., Koot, Y. E. M., & Bender Atik, R. (2015). A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2141–2148.
- Coulam CB. Epidemiology of recurrent sbontaneous abortion. *Am J. Reprod Immunol* 1991;26:23-27
- Cunningham FG, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom. *Williams Doğum Bilgisi* 2005;21: 855-877
- Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006;2:1593-1610 . 4
- De Braekeleer, M. And Dao, T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy loss. *Hum Reprod*, 1990.5(5): 519–2810 15
- Deniz R, Baykus Y, Kafkas J *Med Sci* 2016; 6(2):130–137

- De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*, 1.
- Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70:253-5. 35,36
- Dong, A. C., Morgan, J., Kane, M., Stagnaro-Green, A., & Stephenson, M. D. (2020). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(3), 587–600.
- Drakeley, A. J., Roberts, D., & Alfirevic, Z. (2003). Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstetrics & Gynecology*, 102(3), 621–627.
- El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P.-E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International journal of women's health*, 331–345.
- Glueck, C. J., Wang, P., Goldenberg, N., & Sieve-Smith, L. (2002). Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*, 17(11), 2858–2864.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*, 2002; 87(2):177–81. 47
- Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127 24,36
- Hamulyák, E. N., Scheres, L. J. J., Marijnen, M. C., Goddijn, M., & Middeldorp, S. (2020). Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- Heinonen, P. K., Saarikoski, S., & Pystynen, P. (1982). Reproductive performance of women with uterine anomalies: an evaluation of 182 cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 61(2), 157–162.
- Hill JA. Recurrent pregnancy loss. In: *Kistner's Gynecology and Women's Health*, 7th ed, Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A (Eds), Mosby, St. Louis 1999. p.396
- Hirahara, F., Andoh, N., Sawai, K., Hirabuki, T., Uemura, T., & Minaguchi, H. (1998). Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and sterility*, 70(2), 246–252.
- Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126–33. 33
- James DK, Ster PJ, Weiner CP, Gonik B. Yüksek riskli gebelikler , yönetim seçenekleri.2008;3:105-124
- Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, et al.: A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:563–568 16
- Jaslow, C. R., Carney, J. L., & Kutteh, W. H. (2010). Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertility and sterility*, 93(4), 1234–1243.
- Jiang, F., Hu, X., Jiang, K., Pi, H., He, Q., & Chen, X. (2021). The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 1–8.
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:195-201.52
- Klein RZ, Hadoow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1191;35:41-46. 72
- Kutteh W, Park V, Deitcher S: Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 71:1 0481053, 1999. 45
- Laurino, M. Y., Bennett, R. L., Saraiya, D. S., Baumeister, L., Doyle, D. L., Leppig, K., Pettersen, B., Resta, R., Shields, L., & Urich, S. (2005). Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 14(3), 165–181.
- Li, T.-C., Dinga, S.-H., Anstie, B., Tuckerman, E., Wood, K., & Laird, S. (2001). Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertility and sterility*, 75(2), 434–437.
- Liang, C., Chung, H.-F., Dobson, A. J., Hayashi, K., van der Schouw, Y. T., Kuh, D., Hardy, R., Derby, C. A., El Khoudary, S. R., & Janssen, I. (2022). Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618 851 women. *bmj*, 377.
- Liu, X., Qiu, Y., Yu, E. D., Xiang, S., Meng, R., Niu, K. F., & Zhu, H. (2020). Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 83(4), e13219.
- Loss, E. P. (2018). *ACOG PRACTICE BULLETIN*.
- Marqusee, E., Hill, J. A., & Mandel, S. J. (1997). Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), 2455–2457.
- Mastenbroek, S., Twisk, M., van Echten-Arends, J., Sikkema-Raddatz, B., Korevaar, J. C., Verhoeve, H. R., Vogel, N. E. A., Arts, E. G. J. M., De Vries, J. W. A., & Bossuyt, P. M. (2007). In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 9–17.

- Miodovnik M, Skillman C and Holroyde JC: Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women, *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153(4): 439-42. 36
- Mollo, A., De Franciscis, P., Colacurci, N., Cobellis, L., Perino, A., Venezia, R., Alviggi, C., & De Placido, G. (2009). Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and sterility*, 91(6), 2628–2631.
- Mukhopadhyaya, N., Asante, G. P., & Manyonda, I. T. (2007). Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 17(11), 311–317.
- Mumford, S. L., Silver, R. M., Sjaarda, L. A., Wactawski-Wende, J., Townsend, J. M., Lynch, A. M., Galai, N., Leshner, L. L., Faraggi, D., & Perkins, N. J. (2016). Expanded findings from a randomized controlled trial of preconceptual low-dose aspirin and pregnancy loss. *Human Reproduction*, 31(3), 657–665.
- Munné, S., Kaplan, B., Frattarelli, J. L., Child, T., Nakhuda, G., Shamma, F. N., Silverberg, K., Kalista, T., Handyside, A. H., & Katz-Jaffe, M. (2019). Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertility and sterility*, 112(6), 1071–1079.
- Murray, D. L., Reich, L., & Adashi, E. Y. (1989). Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertility and sterility*, 51(1), 35–41.
- No, R. G. G. (2011). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG: London, UK.
- Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:217-23
- Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Falcone, T., Hansen, K., Hill, M., Hurd, W., Jindal, S., Kalra, S., & Mersereau, J. (2021). Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 115(6), 416–423.
- Poglar K, Hill JA. Progesterone inhibits invitro embryotoxic factor production in women with recurrent sbontaneous abortion. *Proc Soc Gynecol Invest.* 1994;41:2226.65
- Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996. 50
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-5. 34,61
- Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961-5, 2001. 41
- Raziel A, Kornberg Y, Friedler S et al: Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocystelnemia . In patlents with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 45:6571, 2001. 48
- Roman E. Fetal loss rates and theirrelation to pregnancy order. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:29-35
- RPL, ESHRE Guideline Group on, Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Mcheik, S., Peramo, B., & Quenby, S. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Human reproduction open*, 2023(1), hoad002.
- RPL, Eshre Guideline Group on, Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Nelen, W., Peramo, B., & Quenby, S. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open*, 2018(2), hoy004.
- Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637-9. 30
- Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28:1555
- Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterin anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162. 20
- Saxena, U. (2022). Association between Chlamydia trachomatis infection and recurrent pregnancy loss. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(2), 557–563.
- Scarpellini, F., Klinger, F. G., Rossi, G., & Sbraccia, M. (2019). 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*, 21(1), 285.
- Simpson J.L., Meyers C.M. and Martin A.O.Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril*, 1989.51(5): 811-4. 18
- Simpson, J. L., Mills, J. L., Kim, H., Holmes, L. B., Lee, J., Metzger, B., Knopp, R., Jovanovic-Peterson, L., Aarons, J., & Conley, M. (1996). Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Human reproduction*, 11(3), 668–672.
- Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Yazdani, A., Stankiewicz, M. T., Jordan, V., & Showell, M. G. (2019). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage.*Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:722-9.). 56
- Tait R, Walker I , Perry D et al:Prevalence of antithrobin deficiency In the healthy population. *Br J Haematol*, 7: 106-112, 1994. 49



- Tewary, S., Lucas, E. S., Fujihara, R., Kimani, P. K., Polanco, A., Brighton, P. J., Muter, J., Fishwick, K. J., Da Costa, M. J. M. D., & Ewington, L. J. (2020). Impact of sitagliptin on endometrial mesenchymal stem-like progenitor cells: a randomised, double-blind placebo-controlled feasibility trial. *EBioMedicine*, 51, 102597.
- van Dijk, M. M., Kolte, A. M., Limpens, J., Kirk, E., Quenby, S., van Wely, M., & Goddijn, M. (2020). Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Human reproduction update*, 26(3), 356–367.
- Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285. 22
- Wang, Y.-X., Mínguez-Alarcón, L., Gaskins, A. J., Missmer, S. A., Rich-Edwards, J. W., Manson, J. E., Pan, A., & Chavarro, J. E. (2021). Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *bmj*, 372.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94
- Wise, J. (2021). NICE recommends progesterone to prevent early miscarriage. *British Medical Journal Publishing Group*.
- Wong, L. F., Porter, T. F., & Scott, J. R. (2014). Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10.

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİNDE “TAKVİYE UYGULAMALAR” NE DURUMDA?

Prof.Dr.Yiğit Çakıroğlu, Prof.Dr.Bülent Tıraş

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Acıbadem Maslak Hastanesi Tüp Bebek Merkezi



Giriş

Dünya’da 1978 yılında gerçekleşen ilk IVF gebeliğinden sonra tüp bebek alanındaki gelişmeler son derece hız kazanmıştır. Son yıllarda, gerek stimülasyon protokolleri, gerekse de laboratuvar alanlarında yaşanan teknolojik ilerlemeler ve gelişmelere karşılık canlı doğum oranları %19-22 oranlarında seyretmektedir (1, 2). Bu süreç yeni tedavi stratejileri ve takviye uygulamaların gündeme gelmesine yol açmıştır. Bu uygulamalarla ilgili bilimsel araştırmalar devam ederken, beraberinde tartışmaları da gündeme getirmiştir. Bu derlemede, takviye uygulamaların IVF sürecine etkilerini bilimsel veriler eşliğinde ele alıyorduk.

Takviye uygulamaları değerlendirirken, 5 ana başlıkta inceleme yapmayı planladık: IVF tedavisi öncesinde, stimülasyon sırasında, laboratuvar uygulamaları aşamasında, endometriuma yönelik takviye uygulamalar ve son olarak yeni stratejilerden bahsetmek istedik

IVF TEDAVİSİ ÖNCESİNDE TAKVİYE UYGULAMALAR

Foliküler fizyolojiyi göz önüne aldığımızda, foliküler gelişim 40-120 günlük bir periyod içerisinde gerçekleşip, luteo-foliküler geçiş esnasında foliküler seçim ortaya çıkmaktadır (3). Aynı şekilde yaklaşık 70-80 günlük bir sperm havuzunu düşündüğümüzde, IVF uygulaması sırasında kullanılacak sperm hücrelerinin bu zaman aralığındaki özellikleri de belirleyici olacaktır. Bütün bunları göz önüne aldığımızda IVF tedavisi öncesinde birtakım ek takviyelerin bu amaçla kullanımı gündeme gelmiştir (4).

Dehidroepiandrosteron (DHEA)

IVF uygulanacak kötü over yanıtı hastalarda dehidroepiandrosteron (DHEA) kullanımı, siklusa başlamadan en az 3 ay öncesinde, 75 mg/gün şeklinde uygulanmaktadır. DHEA kullanımına ait veriler, toplam 1496 katılımcının analiz edildiği 17 randomize kontrollü çalışmadan (RKÇ) oluşan Cochrane Derlemesi’nde tartışılmıştır (5). Kötü over yanıtı olgularda DHEA kullanımı ile %12 olabilecek devam eden gebelik/canlı doğum oranları, DHEA sonrası %15-26 olarak rapor edilmiştir. Ancak yine aynı derlemede bias açısından yüksek riskli çalışmalar hariç tutulduğunda, dahil edilen hasta sayısı azalmış

ve istatistiksel anlama ulaşmadığı gösterilmiştir. Bu sebeple DHEA kullanımının kesin olumlu katkı sağlayacağına dair belirgin bir kanıt mevcut değildir.

Testosteron

Testosteron, DHEA ile benzer olarak transdermal patch ya da jel şeklinde günlük 10-12.5 mg dozunda, 2-4 hafta süre ile uygulanmaktadır. Plasebo ya da hiç tedavi uygulama yapılmayan grupla testosteron uygulanan grupların karşılaştırıldığı Cochrane derlemesinde, kötü over yanıtı çiftlerde plasebo ile %8 olarak hesaplanan gebelik oranlarının, testosteron kullanılması sonrasında %10-32'lere ulaştığı gösterilmiştir (5). Ancak DHEA dâhil olduğu gibi, sensitivite analizinde biasa yol açabilecek çalışmalar hariç tutulduğunda, gruplar arasında fark olmadığı sonucu bildirilmiştir. Bu sebeple, IVF öncesinde testosteron uygulamalarının faydalı olacağını savunmak için kanıta dayalı tıp açısından bakıldığında devam etmekte olan RKÇ’lerin sonuçlarını beklemekte fayda olacaktır.

Anti-oksidanlar

Oksidatif süreçte yer alan moleküler işlemlerin hemen tamamı mitokondride gerçekleşir ve sonuçta oksijen moleküllerinden kimyasal dönüşüm ile ATP üretilir (6). ATP’nin kullanılması esnasında bir miktar artık ürün açığa çıkar ve reaktif oksijen ürünleri olarak tanımlanır (ROS). Endojen anti-oksidan savunma sistemi ROS’ları inaktive ederek hücre hasarını minimize eder. Bu mekanizmadan yola çıkarak anti-oksidan kullanımının hücre- yumurtalık dokusu hasarını engellemesi üzerine araştırmalar gündeme gelmiştir. Resveratrol, D ve E vitamini, B vitamin kompleksi, Koenzim Q 10, melatonin ile farklı kombinasyonlarla yapılan uygulamaların sonuçları değerlendirilmiş (6). Polikistik over sendromu, endometriozis, kötü over yanıtı gibi farklı durumlarda yapılan uygulamalarda anti-oksidan kullanımı konusunda her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve uygulama dozu, süresi ve hangi kombinasyonun seçileceği konusunda yine bireyselleştirilmiş uygulamaların tercih edilmesi önerilmiştir.

Erkek Anti-oksidadanlar

Oksidatif stres, inflamasyon, varikosel, gonadotoksinlerin etkisiyle birlikte erkek infertilitesinde temel etmen olarak rol alır (7). ROS'lar spermatogenezin en erken aşamasından başlayarak fertilizasyon sürecine kadar etki ederler. Toplam 69 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği network meta-analizde, L-karnitin, mikronutrientler ve anti-oksidadanların sperm parametrelerini iyileştirmede etkili olabileceği bildirilmiştir (8). 2022 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde, oral anti-oksidadanların oksidatif hasarı azaltarak sperm kalitesini iyileştirebileceği vurgulanmış ve subfertil erkeklerde canlı doğum oranları ve klinik gebelik oranlarına bir miktar katkı sağlayabileceği ancak esas etkinin gelecekteki randomize kontrollü çalışmalar neticesinde netleşebileceği yine vurgulanmıştır (9).

STİMÜLASYON SIRASINDA TAKVİYE UYGULAMALAR

Büyüme Hormonu

İlerleyen kadın yaşı ve ilk anne olma yaşının ötelenmesi ile birlikte YÜT'ne başvuran kadın sayısında her geçen gün daha da artış izlenmektedir. Over rezervinde sayısal azalmanın yanısıra, kalitatif değişiklikler, standart gonadotropinlere alternatif rejimler gündeme getirmiştir. Weall ve ark., ilk defa insan oositi üzerinde büyüme hormonu reseptörlerinin varlığını göstermişlerdir (10). Artan kadın yaşı ile birlikte elde edilen yumurtalarda, büyüme hormonu reseptörü ve fonksiyonel mitokondri miktarında azalma altta yatan önemli faktörlerin başında gelmektedir. Muhtemelen insülin benzeri büyüme faktörü-1 üzerinden gerçekleşen büyüme hormonu etkinliği, toplam 12 çalışmanın analiz edildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde değerlendirilmiştir (11). Kötü over yanıtı hasta grubunda büyüme hormonu uygulamasının klinik gebelik oranlarını arttırabileceği ve istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte canlı doğum oranlarını arttırabileceği bildirilmiştir. Büyüme hormonu takviyesi ile ilgili olarak, ne zaman başlanması gerektiği, hangi dozda kullanılması ve doz takibi için bir belirtecin olmaması kısıtlayıcı faktörler arasında sayılabilir.

Aspirin

Aspirin, non-steroidal siklooksijenaz inhibitörü olup, prostaglandin sentezini inhibe ederek uterus kan akımı ve plasental dolaşımı arttırıcı etkisi olabileceği literatürde bildirilmiştir (12). Düşük doz aspirin kullanılması, tekrarlayan tüp bebek başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kaybı, gestasyonel hipertansiyon gibi farklı durumlarda gündeme gelmiştir. Toplam 13 çalışmadan 2653 hastanın verilerinin analiz edildiği Cochrane derlemesinde, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında plaseboya kıyasla IVF sonuçlarında iyileşme bildirilmemiştir (13). Düşük doz aspirin kullanılmasının genel IVF popülasyonundan öte, seçilmiş subgruplar üzerinde yapılacak randomize kontrollü çalışmalarla belirlenmesi şu an için uygun yaklaşım olarak gözükmektedir.

Heparin

Heparin, glikozamin içeren polisakkaritlerden oluşmaktadır ve enzimatik ya da kimyasal depolimerizasyon yöntemi ile düşük-molekül ağırlıklı heparine (DMAH) dönüştürülür. DMAH'lerin implantasyon ve plasentasyonda mikrovasküler trombozu önleyerek etki ettiği gösterilmiştir (14). Bu sebeplerden yola çıkarak IVF pratiğinde DMAH kullanımı gündeme gelmiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ve özellikle herediter ya da kazanılmış trombofilik durumlarında DMAHlerin etkileri değerlendirilmiştir. Toplam 3 randomize kontrollü çalışmanın analiz edildiği 386 hastayı içeren Cochrane Derlemesi'nde, DMAH kullanılması ile canlı doğum oranları ve klinik gebelik oranlarında iyileşme bildirilirken, genel IVF popülasyonunda kullanılmasına ilişkin çok güçlü data sunmamıştır (15). Özellikle trombofilik tanısı mevcut tekrarlayan implantasyon başarısızlığında yeri olabileceği düşünülmekle birlikte, trombofilik panellerinde mevcut heterojenite ve yüksek riskli grubun belirlenmesinde güçlük nedeniyle bu grupta da ortak bir konsensüs günümüzde mevcut değildir.

LABORATUVAR UYGULAMALARI AŞAMASINDA TAKVİYE UYGULAMALAR

IVF laboratuvar uygulamalarındaki gelişmeler, teknolojik alandaki hızlı ilerlemeler ve endüstriyel inovasyonlar neticesinde oldukça hız kazanmıştır (16). Bu uygulamalar ile ilişkili dikkat edilmesi gereken temel noktalar, yeterli bilimsel veriler ışığında, olası riskler ve elde edilmesi beklenen faydaların infertil çiftlerle ayrıntılı şekilde paylaşılmasının ardından önerilmesinin uygun olacağı şeklinde literatürde yer almaktadır (17).

Artifisiyel Oosit Aktivasyonu

IVF sikluslarında embryoların tamamında fertilizasyon olmaması ya da beklenenin altında fertilizasyon gerçekleşmesi durumuyla nadiren de olsa karşılaşılabilmektedir. Altta yatan oosit ya da sperm kaynaklı (globozoospermi) faktörler fertilizasyon ile ilgili beklenmedik sorunlara yol açabilir. Fertilizasyon aşaması, spermın oosite girmesiyle fosfolipaz C zeta salınımıyla başlar ve ositatuvar Ca deşarjı ile devam eder (18). Artifisiyel oosit aktivasyonunda kimyasal, mekanik ve elektriksel farklı yöntemler kullanılabilir (19). Her üç protokolda de amaç normal fizyolojide gözlenen intraselüler Ca girişini aktive etmektir. Mekanik aktivasyon, sperm enjeksiyonundan önce stoplazma aspirasyonunu içerirken, kimyasal aktivasyonda en sık kalsiyum iyonofor kullanılmaktadır. Elektriksel aktivasyonda literatürde bildirilen yöntem ise PIEZO-ICSI olarak tanımlanmıştır (20). Mikrodril yöntemi ile oosit zonası geçilerek daha az travmatize edilmesi prensibine dayalı yöntemde daha öncesinde düşük fertilizasyon oranları mevcut hasta grubunda sonuç alınabileceği savunulmuştur. Bütün bu tekniklerle ilgili araştırmaların sonuçları yorumlanırken IVF aşamasındaki etkinlikleri kadar perinatal ve neonatal sonuçlar üzerine etkilerini de göz önüne almakta fayda olacaktır. Toplam 237 siklustan oluşan 47 yenidoğanın değerlendirildiği araştırmada, doğum sonrası ilk 3 ay içerisinde doğumsal özelliklerinde ya da konjenital malformasyon sıklığında artış olmadığına dair veri bildirilmiştir (21). Ancak, uzun dönem sonuçları ve etkileri takip etmekte fayda olacaktır.

Sperm DNA fragmentasyon testi

Konvansiyonel sperm analizi ile değerlendirilen sayı, hareket ve morfoloji kesin olarak sperm kalitesi hakkında yorum yapmak için her zaman yeterli olmayabilir. Bu amaçla sperm DNA fragmentasyon analiz testleri gündeme gelmiştir (22). Sperm kromatin structure assay, sperm kromatin dispersiyon testi, terminal deoksinukleotidil transferaz aracılı deoksüridin trifosfat nik işaretleme ve tek hücre jel elektroforezi bu testler arasında sayılabilir. İleri yaş, sistemik ateş ya da lokal ısı artışı, varikosel, sigara kullanımı, ilaç etkileri gibi dış etkenler apoptozisin bozulması, aşırı reaktif oksijen radikallerinin üretilmesi ve azalmış seminal antioksidan düzeylerine yol açar (23). Bugün için hangi hasta gruplarında sperm DNA hasar testi bakılması, hangi yöntemle değerlendirilmesi, kestirim değerleri ve yüksek çıkması halinde nasıl bir tedavi stratejisi yapılması konusunda görüş birliği olmadığı için, sperm DNA fragmentasyon testinin rutin bakılması henüz önerilmemektedir (24).

İleri Sperm Seçim Teknikleri

Fertilizasyon aşamasında iyi kalitede oosit elde etmek kadar iyi kalitede sperm elde etmek de önem arz etmektedir. Fertilizasyon kapasitesi daha iyi spermaların seçimine yönelik uygulamalar arasında fizyolojik intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (PICSI), intrastoplazmik morfolojik seçilmiş sperm enjeksiyonu (IMSI) ve sperm apoptozu prensibine dayalı magnetik-aktive edilmiş hücre ayırıştırma (Magnetic Cell Sorting) sayılabilir. Toplam 8 çalışmanın dahil

edildiği Cochrane derlemesinde, farklı sperm seçim yöntemlerinin canlı doğum oranlarını arttırmadığı sonucu bildirilmiştir (25). Benzer olarak bu yöntemlerin laboratuvar koşullarında güvenli ve etkin olduğu dair hem İnsan Fertilizasyonu ve Embryoloji Otoritesi (HFEA), hem de Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) tarafından kanıt olmadığı bildirilmiştir (26). Bu yöntemlerin de perinatal sonuçlar ve yenidoğan üzerine etkileri konusunda uzun dönem sonuçlarını belirlemek önem arz edecektir.

Time-lapse görüntüleme

IVF ya da ICSI sonrasında embryolar, fertilizasyon aşamasında klivaj ve blastokist aşamasına kadar kapalı sistem inkübatörlerde takip edilirler. Takip aşamasında embryo gelişimi ve transfer edilecek embryoya karar verilme aşamasında embryolar inkübatörden çıkartılıp mikroskop altında değerlendirilirler. Time-Lapse sistemler, embryonun dış ortama alınma ihtiyacı olmaksızın bulunduğu yerde gelişiminin monitorize edilmesine imkan sağlar. Bu şekilde ısı, pH, nem, gaz konsantrasyonları gibi çevresel etkilerden etkilenmemesi sağlanmış olur. Ayrıca, hızlandırılmış kamera kayıtları ile embryoların bölünme zamanları ve hızları gibi ek bilgi sağlayacak özellikleri değerlendirilebilir. Bütün bu avantajlarına karşılık, 2955 kadından oluşan 9 randomize kontrollü çalışmanın bildirildiği Cochrane derlemesinde, düşük, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarında konvansiyonel inkübasyona kıyasla üstün olduğuna dair yetersiz kanıt olduğu bildirilmiştir (27).

Preimplantasyon Genetik Tarama

YÜT uygulamaları her geçen gün yaygınlaştıkça, daha yüksek gebelik oranlarına ulaşmak amacıyla implante olma potansiyeli daha fazla olabilecek embryonun belirlenebilmesine yönelik uygulamalar da daha sık gündeme gelmeye başlamıştır. İleri kadın yaşı, tekrarlayan gebelik kaybı, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı gibi endikasyonlarla embryo genetiğinin belirlenmesi amacıyla Preimplantasyon Genetik Tarama-Aneuploidi (PGT-A) testleri embryoloji laboratuvarlarında yaygınlaşmıştır (28). Klivaj aşamasında daha yüksek yalancı pozitif oranlar, biyopsi işleminin blastosist aşamasında trofoektodermal hücrelerden yapılmasını gündeme getirmiştir. Benzer olarak, teknolojiye gelişmelerle farklı genetik test platformları gündeme gelmiştir. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH), gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (r-PCR), Array komprehensif genomik hibridizasyon (aCGH), single nükleotid polimorfizm (SNP) ve en son olarak yeni nesil genetik sekanslama (NGS) testlerde kullanılan teknikler arasında sayılabilir.

Bütün bu gelişmelere karşılık, PGT-A teknolojisinin klinik sonuçlara olumlu yansımaları ile ilgili tartışmalar da devam etmiştir. ASRM Komite önergesinde, PGT-A ve tek embryo transferi stratejisi ile daha yüksek doğum oranları ve bu teknikle çoğul gebelik oranlarında azalma sağlanabileceği rapor edilmiştir (29). Kanada Fertilite ve Androloji Kılavuzu'nda, iki ve üzerinde blastokist gelişen hastalarda, PGT-A'nın transfer başına implantasyon, devam eden ya da canlı doğum oranlarını arttırılabileceği bildirilmiştir (30). Pirtea ve ark. toplam 3 euploid embryo transferi sonrasında gebelik elde edememe oranını < %5 olarak bildirirken, Munne ve ark., embryo transfer başına PGT-A uygulamasının toplam gebelik oranlarını tüm kadınlarda arttırmadığını bildirmişlerdir (31, 32). Diğer bir tartışma konusu da mozaik embryo transferi konusunda seyretmektedir. ASRM Komite Önergesi'nde, bazı mozaik embryoların, detaylı bilgilendirme ve onam sonrasında transfer edilebileceği bildirilmiştir (33).

Asiste Hatching

Zona pellusida, fertilizasyon ve embryo gelişiminin farklı aşamalarında görev alan aselüler glikoprotein bir tabakadan oluşur. Blastokist endometrial kaviteye ulaştığında, embryonun zona pellusida tabakası açılarak implantasyonun gerçekleşmesi için endometrium ile interaksiyona geçmesi gerekir. In-vitro kültür uygulamaları sonucunda zonada kalınlaşma ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (34). Bu şekilde ekspansiyon olmuş bir blastokistin kalınlaşmış zona tabakasının tam olarak açılmayı engellemesi nedeniyle implantasyonda güçlüğü neden olabileceği ileri sürülmüştür (35). Bu sebeple, zona tabakasına asid, lazer ya da mekanik olarak asiste hatching işleminin uygulanmasıyla açılmanın sağlanabileceği ve implantasyonun daha rahat gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür. Toplam 31 hastanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde, asiste hatching işlemi sonrası yapılan embryo transferlerinde klinik gebelik oranlarında artış sağlanırken, canlı doğum oranlarında belirgin artış tespit edilmemiştir (36). Bunun yanısıra, asiste hatching grubunda, daha yüksek çoğul gebelik oranları sistematik derlemelerde bildirilmiştir (37).

Hyaluronik Asid

Hyaluronik asid (HA), implantasyon oranlarını arttırmak amacıyla konvansiyonel embryo transfer medyumuna eklenen bir suplement olarak kullanılmaktadır. Temel etki mekanizmaları arasında anjiogenez ve hücre-hücre, hücre-matriks adezyonunu arttırarak hücre apozisyonu ve endometriuma tutunmayı arttırmak, yüksek viskozitesi sebebiyle uterin kaviteden dışarı atılımı engellemek ve peri-implantasyon döneminde endometriumdan ve embryoda da mevcut HA reseptörü olan CD44 için reseptör mediatör olarak görev almak sayılabilir (38). Toplam 3687 hastanın dahil edildiği 16 RCT'nin analizinde, canlı doğum oranları ve çoğul gebeliklerde bir miktar artış olduğu bildirilmiştir (39).

ENDOMETRİUMA YÖNELİK TAKVİYE UYGULAMALAR

IVF uygulamalarındaki takviyelerle ilgili olarak embryo üzerine araştırmalar devam ederken, implantasyon sürecinde endometrial reseptiviteyi arttırmaya yönelik hem medikal, hem de invaziv birtakım girişimler gündeme gelmiştir (40).

İmmünolojik Uygulamalar

Olası etyolojik faktörlere yönelik detaylı araştırma ve değerlendirme yapılmaya başlanırken, üzerinde durulması gereken nedenlerden birisi de immünolojik faktörlerdir (41). İmmünolojik değerlendirmede fonksiyonel T-Lenfosit oranları (TH1/ TH2/ TH17), periferik kanda ve uterusda lokalize doğal öldürücü hücreler (NK), doku uygunluk antijenleri (HLA) gibi immünolojik birtakım hücreler embryonun implantasyon sürecinde rol alırlar. İyi kalitede embryonun, uygun endometrial ortama transferine karşılık gebelik elde edilememesi durumunda bu faktörlerin değerlendirilmesi ve ardından tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla aşağıda yer alan immün tedavilerle endometrial inflamatuvar ortamın ve immün durumun düzenlenmesi sağlanarak implantasyon olasılığının artırılması hedeflenmiştir.

Kortikosteroid

Prednizolon gibi kortikosteroidler, inflamatuvar birtakım patolojilerde (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit gibi) kullanıldığı gibi, embryo transfer sürecinde implantasyonu arttırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Toplam 14 çalışmanın analiz edildiği Cochrane derlemesinde, peri-implantasyon döneminde glukokortikoid uygulamasının gebelik oranları ya da canlı doğum oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir (42). Bunun yanısıra, kortikosteroid kullanımının gelişmekte olan fetüs açısından risk oluşturup oluşturmadığına dair net bir veri mevcut değildir.

İntravenöz immunoglobulin (IVIG)

İntravenöz immünoglobulin (IVIG) insan kanında bulunan monomerik bir IgG preparatıdır (43). Birtakım immün yetmezlikler, Kawasaki hastalığı, multipl skleroz, dermatomyozit ve greft versus host hastalığı gibi durumlarda kullanılır. İntravenöz immünoglobulin etki mekanizmaları arasında anti-enfektif, anti-enflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etkiler yer alır. İmplantasyonun artırılması amacıyla IVIG önerilmiş ve özellikle bozulmuş Th1/Th2 oranı, antikor üretiminin artırılması ve doğal öldürücü hücre aktivitelerinin azaltılması üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. Toplam 2 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede, IVIG uygulaması ile klinik fayda oranlarında artış sağlanmadığı bildirilmiştir (44). IVIG uygulamasından fayda sağlayabilecek bir subgrup olabileceği, ancak gerçek endikasyonların belirlenmesi gerektiği ASRM kılavuzunda önerilmiştir. Bunun yanı sıra, taşikardi, tromboembolik komplikasyon ve anafilaktik reaksiyon gibi istenmeyen etkilere yol açma riski de mevcuttur. Aynı zamanda, IVIG oldukça pahalı bir ilaç olup, hangi hasta grubuna etki edebileceği konusunda kesin bir bilgi mevcut değildir.

Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF)

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), bir glikoprotein olup temel olarak endotelial monositler ya da endometrial hücreler gibi birtakım hücrelerden salgılanırlar (45). Endometrial desidualizasyon, trofoblastik gelişim ve plasental metabolizmada rol alırlar. Ayrıca G-CSF'in immüno-regülasyonda önemli etkisi olduğu gösterilmiştir. G-CSF, intrauterin ya da subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (46). ASRM'nin IVF'te immünoterapi ile ilgili yayınladığı kılavuzda, hem endometrial kalınlığı arttırmak amacıyla hem de IVF sonuçlarını iyileştirmek üzere lokal ya da sistemik G-CSF uygulanması lehine ya da aleyhine yetersiz kanıt olduğu bildirilmiştir (44).

İntralipid

İntralipid, %20 intravenöz yağ emülsiyonu olup, sıklıkla parenteral nutrisyon ihtiyacı olan hastalarda kullanılan besin desteğidir (47). Soyayağı, yumurta beyazı fosfolipidleri, gliserin ve su içermektedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olgularında faydalı olabileceğine dair veri mevcut olmakla birlikte, ASRM kılavuzunda rutin olarak tüm çiftlere önermek için yetersiz kanıt olduğu ve hangi hasta grubunun fayda göreceğine dair ek çalışmaların yapılması gerektiği savunulmuştur (48).

Endometrial hasarlar

Endometrial hasarlar, pipelle ya da histeroskopik olarak endometriumun uyarılması işlemidir. Bu işlem sıklıkla embryo transferinden bir önceki siklusa ya da aynı siklusun erken proliferatif döneminde uygulanmakta olup, inflamasyon ve immün yolların uyarılması amaçlanmıştır (49). Bu şekilde embryo-implantasyon sürecinde reseptif bir endometrium oluşturulması hedeflenmiştir (50). Endometrial hasarlar yapılmış 1300'den fazla kadının verilerini inceleyen geniş katılımlı bir çalışmada, subgruplardan bağımsız olarak IVF uygulanan

kadınlarda fayda sağlanmadığı bildirilmiştir (51). Toplam 8786 kadından oluşan 37 çalışmanın analiz edildiği Cochrane derlemesinde, endometrial hasarlar işleminin etkisinin canlı doğum ve klinik gebelik oranları üzerinde belirsiz olduğu ve düşük olasılığını etkilemediği bildirilmiştir (52).

Endometrial Reseptivite Testi (ERA)

Endometrial reseptivite testi (ERA), 248 genin endometrial ekspresyonunun analiz edildiği mikroarray tabanlı endometrial biyopsi testidir. Sonuçta, endometriumun reseptif, pre-reseptif ya da proliferatif fazda olduğu rapor edilir ve endometrial hazırlık ve transfer günü, bu sonuca göre modifiye edilerek bireysel implantasyon penceresi belirlenmeye çalışılır (53). ERA uygulanabilmesi için endometrial biyopsi, freze-all siklus ve transfer yapılmayan ancak hazırlık yapılan bir siklusa ihtiyaç duyulur. Toplam 2784 hastadan oluşan 8 çalışmanın değerlendirildiği sistematik derlemede, ERA kullanılan dondurulmuş embryo transfer sikluslarında gebelik oranlarında belirgin değişiklik olmadığı ve ERA kullanımının gebelik oranlarını arttırıp arttırmayacağı net olmadığı bildirilmiştir (54).

YENİ STRATEJİLER

Son bölümde, son yıllarda gündeme gelen yeni birtakım deneysel uygulamalarla ilgili bilimsel verilere yer vermek istedik.

Pıhtılaşma Hücrelerinden Zengin Plazma (PRP)

Pıhtılaşma hücrelerinden zengin plazma (PRP) yaklaşık 20 yıldır farklı bilim dallarında kullanılmakta olup, son yıllarda IVF alanında da gündeme gelmiştir. Esas olarak kişinin kendi kanından, pıhtılaşma hücrelerinden zengin tabakanın ayrıştırılması ve IVF pratiğinde over ya da endometriuma enjekte edilmesi prensibine dayanmaktadır.

Overlere PRP uygulaması alanında ilk bilimsel makale, Palermo ve ekibi tarafından toplam 4 olgu üzerinden bildirilmiştir (55). PRP sonrasında, önceki değerlere kıyasla FSH değerlerinde düşme ve AMH değerlerinde iyileşme rapor edilmiştir. Bizim yayınladığımız kohort çalışmada, prematür over yetersizliği tanılı toplam 311 olgudan 23'ünde spontan gebelik elde edilirken, 57 hastada taze ya da dondurulmuş embryo transferi yapma fırsatımız olmuştur (56). Kötü over yanıtı 510 olgudan oluşan ikinci makalemizde, %65.8 hastamızda en az 1 embryo gelişirken, %20.5 oranında klinik elde edilebilmiştir (57). Her ne kadar intraoveryan PRP uygulaması ile ilgili bilimsel veriler artarak devam etmekteyse de, yeterli bilgilendirme yapıp, aydınlatılmış onam alınarak, verilerin henüz deneysel aşamada olduğu vurgulanmalıdır.

Endometrial dokuya PRP enjeksiyonu, IVF alanında ilgi çeken diğer bir konu olmuştur. Özellikle ince endometrium ya da tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, endometrial PRP açısından literatürde yer alan endikasyonları oluşturmaktadır. Maleki-Hajiagha ve ark.'nın ele aldıkları sistematik derlemede, ince endometrium tanılı hastalarda PRP uygulamasının alternatif olarak düşünölebileceği vurgulanmıştır (58). Shara ve ark.'nın derlemesinde, endometrial kalınlığın artırılmasında endometrial PRP'nin yerinin olabileceği, ancak PRP hazırlanması aşamasında standardizasyon olmamasından dolayı gelecekte geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olacağı belirtilmiştir (59). Bu gerekçelerle, yeterli data oluşuncaya kadar endometrial PRP uygulamasının da deneysel olarak kabul edilmesi önerilmektedir.

Kök hücre

Rejeneratif tıp alanında multipotent olmaları, kendi-kendilerine onarım yapabilme kabiliyetleri, immünomodulator etkileri ve kolay izole edilebilmeleri sebebiyle kök hücre bazlı tedavilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu bağlamda, farklı dokulardan orijin alan farklı kök hücre çeşitleri deneysel amaçla uygulama alanı bulmuştur.

Over kök hücre uygulamalarında ağırlıklı olarak kemik iliği orijinli kök hücre kullanılmıştır. Gupta ve ark., perimenapozal 45 yaşında bir hastada laparoskopik kemik iliği kaynaklı kök hücre enjeksiyonu sonrasında ilk canlı doğumu bildirmişlerdir (60). Herraiz ve ark.'nın G-CSF ile mobilizasyon sonrasında aferez yöntemi ile kök hücre izole ettikleri araştırmalarında, ovarian arter içerisine invaziv radyolojik yöntemlerle kateterizasyon yapılarak over içerisine kök hücre uygulaması gerçekleştirmişlerdir (61). Toplam 15 hastada 3'ü spontan olmak üzere 5 gebelik bildirmişlerdir. Ancak kök hücre uygulamaları halen deneysel uygulamalar olup, çok dikkatli bir şekilde, seçilmiş hasta gruplarında, tamamen bilimsel kılavuzlar eşliğinde ve gerekli izinle alındıktan sonra gerçekleştirilmelidir.

Kemik iliği kaynaklı hücrelerin endometrial perivasküler alanlarda saptanması, bu hücrelerin endometrial doku rejenerasyonunda rol alabileceğini düşöndürmektedir (62). Bu hücreler multipotent hücreler olup, ototransfüzyon sonrasında immün rejeksiyon riski taşımazlar. Nagori ve ark., küretaj sonrasında ultrasonografi altında endometrial kaviteye kemik iliği orijinli endometrial anjiojenik kök hücreleri uygulamışlar ve endometrial kalınlığın 3.2 mm'den 6.9 mm'e çıkarak gebelikle sonuçlandığını bildirmişlerdir (63). Guo ve ark., fare modelinde direkt hasarlanmış horna enjeksiyon ile ipsilateral iliak artere uygulamayı karşılaştırdıkları hayvan modelinde, endometrial kalınlıkta artış ve fibroziste azalma bildirmişlerdir (64). Endometrial kök hücre uygulaması sonrasında endometrial kalınlık ve implantasyon oranlarında bildirilmiş olumlu gelişmelere karşılık, seçilmiş hasta grubunda yapılacak randomize kontrollü çalışmalarla daha detaylı verilere ulaşılacaktır.

SONUÇ

IVF pratiğinde gelişen teknoloji ve yeniliklerle birlikte implantasyon ve canlı doğum oranlarını arttırmak amacıyla son yıllarda birçok takviye uygulamalar gündeme gelmiştir. Bu uygulamalar arasında, IVF tedavisi öncesinde, folikül stimölasyonu sırasında, oosit ve sperme yönelik laboratuvar uygulamaları esnasında, transfer aşamasında endometriuma yönelik ve son olarak da birtakım yeni deneysel stratejiler sayılabilir. Bir taraftan bu uygulamalarla ilgili bilimsel araştırmaların sonuçları önem arz ederken, diğer taraftan etik ve mali boyutu da göz önüne alınmasını gerektiğini düşünmekteyiz. Her infertil çiftimizin kendilerine özgü infertilite nedenleri ve tedavi stratejileri olmakla birlikte, bireyselleştirilmiş tedavi her zaman olduğu gibi öne çıkmaktadır. Hangi uygulamayı hangi çiftimize önermeyi düşünürsek düşünelim, öncelikli olarak detaylı bir şekilde bilgilendirme yapıp, gerekli izin ve onamları almak ve uygulamalara bağlı ortaya çıkabilecek olumlu ya da olumsuz bütün riskleri net bir şekilde paylaşmamız gerekir. Mesleğimizdeki önceliğimiz "Önce Zarar Verme" ilkesini her zaman aklımızda bulundurmamız gerekir.

REFERANSLAR

De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586-601.

Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril* 2018;110:1067-80.

Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*. 1986; 1:81-87.

Kamath MS, Mascarenhas M, Franik S, Liu E, Sunkara SK. Clinical adjuncts in in vitro fertilization: a growing list. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):978-986. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.019. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31703943.

Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 26;(11):CD009749. doi: 10.1002/14651858.CD009749.pub2. PMID: 26608695.

Tesarik J. Towards Personalized Antioxidant Use in Female Infertility: Need for More Molecular and Clinical Studies. *Biomedicine*. 2021 Dec 17;9(12):1933. doi: 10.3390/biomedicine9121933. PMID: 34944748; PMCID: PMC8698668.

Mancini A, Oliva A, Vergani E, Festa R, Silvestrini A. The Dual Role of Oxidants in Male (In)fertility: Every ROSe Has a Thorn. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 5;24(5):4994. doi: 10.3390/ijms24054994. PMID: 36902424; PMCID: PMC10002566.

Zafar MI, Mills KE, Baird CD, Jiang H, Li H. Effectiveness of Nutritional Therapies in Male Factor Infertility Treatment: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Drugs*. 2023 Mar 21. doi: 10.1007/s40265-023-01853-0. Epub ahead of print. PMID: 36943634.

de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 4;5(5):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub5. PMID: 35506389; PMCID: PMC9066298.

Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, Yovich JL, Almahbobi G. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients. *Repro-*

duction. 2015 Feb;149(2):147-54. doi: 10.1530/REP-14-0494. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25376626.

Liu FT, Hu KL, Li R. Effects of Growth Hormone Supplementation on Poor Ovarian Responders in Assisted Reproductive Technology: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2021 Apr;28(4):936-948. doi: 10.1007/s43032-020-00298-0. Epub 2020 Oct 19. Erratum in: *Reprod Sci*. 2021 Jan 5;: PMID: 33078329.

Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999;71:825-9.

Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD004832.

Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, et al. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placenta-tion. *PeerJ* 2015;3:e691.

Rodger MA, Gris J-C, de Vries JIP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016;388:2629-41.

Harper J, Jackson E, Sermon K, Aitken RJ, Harbottle S, Mocanu E, Hardarson T, Mathur R, Viville S, Vail A, Lundin K. Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for 'add-on' interventions? *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):485-491. doi: 10.1093/humrep/dex004. PMID: 28158511.

Armstrong S, Atkinson M, MacKenzie J, Pacey A, Farquhar C. Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):994-999. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.031. PMID: 31843099.



Yeste M, Jones C, Amdani SN, Patel S, Coward K. Oocyte activation deficiency: a role for an oocyte contribution? *Hum Reprod Update* 2016;22: 23-47.

Anifandis G, Michopoulos A, Daponte A, Chatzimeleliou K, Simopoulou M, Messini CI, et al. Artificial oocyte activation: physiological pathophysiological and ethical aspects. *Syst Biol Reprod Med* 2019;65:3-11.

Caddy M, Popkiss S, Weston G, Vollenhoven B, Rombauts L, Green M, Zander-Fox D. PIEZO-ICSI increases fertilization rates compared with conventional ICSI in patients with poor prognosis. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Feb;40(2):389-398. doi: 10.1007/s10815-022-02701-y. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36586007; PMCID: PMC9935778.

Murugesu S, Saso S, Jones BP, Bracewell-Milnes T, Athanasiou T, Mania A, et al. Does the use of calcium ionophore during artificial oocyte activation demonstrate an effect on pregnancy rate? A meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:468-82.e3.

Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19:80-90.

Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0165125.

Practice Committee of the American Society for Reproductive M. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99:673-7.

McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010461.

Human Fertilization and Embryology Authority. Treatment add-ons 2018. Available at: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/expl-re-all-treatments/treatment-add-ons/>. May 1, 2019.

Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD011320.

Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes (Basel)*. 2020 May 29;11(6):602. doi: 10.3390/genes11060602. PMID: 32485954; PMCID: PMC7349251.

Practice Committees of the American Society for

Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):429-436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.002. PMID: 29566854.

Chan C, Ryu M, Zwingerman R. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A Canadian Fertility and Andrology Society Guideline. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):105-116. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.10.020. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33303366.

Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, Zhan Y, Ayoubi JM, Seli E, Fransiak JM, Scott RT Jr. Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril*. 2021 Jan;115(1):45-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.002. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33077239.

Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, Silverberg K, Kalista T, Handyside AH, Katz-Jaffe M, Wells D, Gordon T, Stock-Myer S, Willman S; STAR Study Group. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):1071-1079.e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31551155.

Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group (GCPG) of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Aug;114(2):246-254. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.014. PMID: 32741460.

Cohen J. Assisted hatching of human embryos. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991;8:179-90.

Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod* 1992;7:685-91.

Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001894.

Li D, Yang DL, An J, Jiao J, Zhou YM, Wu QJ, et al. Effect of assisted hatching on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016;6:31228.

Fancsovitcs P, Lehner A, Murber A, Kaszas Z, Rigo J, Urbancsek J. Effect of hyaluronan-enriched embryo transfer medium on IVF outcome: a prospective randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:1173-9.

Bontekoe S, Heineman MJ, Johnson N, Blake D. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007421.

Lensen S, Shreeve N, Barnhart KT, Gibreel A, Ng EHY, Moffett A. In vitro fertilization add-ons for the endometrium: it doesn't add-up. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):987-993. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.011. PMID: 31843098.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org1; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):387-400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.009.

Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;6:005996.

Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Dec;70(6):434-47. doi: 10.1111/ajri.12170.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2018; 110:387-400.

Kamath MS, Chittawar PB, Kirubakaran R, Mascarenhas M. Use of granulocyte-colony stimulating factor in assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jul;214:16-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.022. Epub 2017 Apr 13.

Scarpellini F, Sbracia M. G-CSF treatment in the implantation failure with a fixed dose of 60 mcg/day: preliminary data of a controlled trial. *Hum Reprod* 2013;28:145.

Lédée N, Vasseur C, Petitbarat M, Chevrier L, Vezmar K, Dray G, Chenière S, Lobersztajn A, Vitoux D, Cassuto GN, Chaouat G. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol*. 2018 Nov;130:18-22. doi: 10.1016/j.jri.2018.09.050. Epub 2018 Sep 24.

Fatemi HM1, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013 Nov;27(5):530-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018. Epub 2013 Jun 20.

Gibreel A, El-Adawi N, Elgindy E, Al-Inany H, Allakany N, Tournaye H. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:1-4.

Zhou L, Li R, Wang R, Huang HX, Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril* 2008;89:1166-76.

Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2019;380:325-34.

Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 10;6(6):CD009517. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub4. PMID: 34110001; PMCID: PMC8190981.

Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Gomez E, Fernandez-Sanchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2013;100:818-24.

Arian SE, Hessami K, Khatibi A, To AK, Shamsirsaz AA, Gibbons W. Endometrial receptivity array before frozen embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2023 Feb;119(2):229-238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.11.012. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36414088.



Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Sep;34(9):756-760. doi: 10.1080/09513590.2018.1445219. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29486615.

Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, Tiras B, Seli E. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 5;12(11):10211-10222. doi: 10.18632/aging.103403. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32507764; PMCID: PMC7346073.

Cakiroglu Y, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Korun ZEU, Herlihy N, Scott RT, Tiras B, Seli E. Ovarian reserve parameters and IVF outcomes in 510 women with poor ovarian response (POR) treated with intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP). *Aging (Albany NY)*. 2022 Mar 22;14(6):2513-2523. doi: 10.18632/aging.203972. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35320118; PMCID: PMC9004561.

Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2020; 137:103078.

Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38:1003 – 1012.

Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Follicular Recruitment in Premature Ovarian Insufficiency: Review of Literature and a Case Report of World's First Baby with Ovarian Autologous Stem Cell Therapy in a Perimenopausal Woman of Age 45 Year. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Apr-Jun;11(2):125-130. doi: 10.4103/jhrs.JHR-S_57_18. PMID: 30158807; PMCID: PMC6094531.

Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, Martínez J, Pellicer N, Pellicer A. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):496-505.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.025. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960701.

Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292:81 – 85.

Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by

conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4:43 – 48.

Guo Q, Chang Y, Li J, et al. Regenerative effects of locally or intra-arterially administered BMSCs on the thin endometrium. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10:735465.



Op. Dr. M.Selçuk SÖYLEMEZ
TJOD Yönetim Kurulu Üyesi

6 Şubat'ta Maraş'ta art arda meydana gelen, civar 10 ilde büyük yıkım, can ve mal kayıplarına sebep olan, ülkemizi büyük yasa boğan depremleri Amerika'da bulunduğum sırada öğrendim. Bölgedeki meslektaşlarımla konuşarak ya da yazışarak sağlık haberlerini almaya çalıştım, kısa sürede olayın boyutunun çok büyük olduğunu, arama, kurtarma ve depremedelerinin ihtiyaçlarının karşılanmasına yönelik çalışmalarda aksaklıklar yaşandığını, ilerleyen günlerde sorunların süreceğini fark ettim. Bu sırada konuştuğum tüm Amerikalılar üzüntülerini bildirirken yardım kampanyaları hakkında bilgi istiyorlardı, onları güvenilir kuruluşlar hakkında bilgilendirirken bir yandan da şahsım ve derneğimiz adına neler yapılabileceğini de planlamaya başladım. Depremden bir hafta sonra yurda döndüğümde öncelikle TJOD başkanı Bülent TIRAŞ ile görüşüp deprem bölgesinde yapılması gerekenler hakkında düşüncelerimi ileterek yönetim adına izin istedim, kendisi sorunlar çözülene kadar her türlü desteği sağlayacaklarını, yönetimi temsilen hareket edebileceğimi ifade etti. Ardından bölgedeki TJOD şube başkanlarını arayıp ihtiyaçlarını tespit etmeye başladım, en önemli sorunun gerek kendilerinin gerek asistanlarının gerekse görevlendirme ile gelen meslektaşlarımızın barınma koşulları olduğunu belirledim. Öte yandan TJOD Bursa Ailesi, şahsım ve Bademli Akmankent'te ikamet eden komşularımın katkıları ile bir nakit havuzu oluşturdu. Hatay, Kahramanmaraş ve Adıyaman TJOD Başkanlarının hesaplarına meslektaşlarımızın akut ihtiyaçlarını peyderpey gidermelerini sağlamak amacıyla 150 000 TL transfer ettikten sonra Gaziantep'te ikamet eden yönetim kurulu üyemiz, sevgili abim Samet BAYRAK aracılığı ile bulduğumuz İsmail Usta'ya ilk dört konteyner siparişlerimizi verdim. Deprem bölgesine komşu Gaziantep ve Diyarbakır TJOD Şubelerinin de birer konteyner sipariş ederek destek vermelerinden gurur duydum. Ardından aynı atölyeye TJOD Genel Merkezi adına iki, kendi adıma bir, bünyemizde yer alan bazı meslektaşlarımız adına üç olmak üzere toplamda on bir konteyner yaptırılmasına aracılık ettim.



İlk parti konteyner teslimatının 27 Şubat'ta Kahramanmaraş'a yapılacağı belli olunca teslimat sırasında meslektaşlarımla yanarda olmak için hazırlıklara başladım, ayrıca deprem bölgesinde çadır kentlerde yaşayan çocukları sevindirecek hediyeleri temin edip arabama yükleyerek Bademli Akmankent site çalışanı Harun BAYRAKTUTAN ile birlikte 26 Şubat akşamı 1200 km.lik yola çıkıp Gaziantep'e vardık, arabada 2 saatlik uykunun ardından İsmail Usta'nın atölyesine gidip konteynerleri tıra yükleyip Kahramanmaraş'a doğru yola çıktık.



Kahramanmaraş TJOD Şube Başkanı Murat BAKACAK, Deniz ARIKAN, Gaziantep TJOD Şube Başkanı Mete Gürol UĞUR ve TJOD Yönetim Kurulu Üyesi sevgili büyüğüm Samet BAYRAK abimle hastane bahçesinde buluşup TJOD Bursa ve Gaziantep Şubelerince yaptırılan konteynerlerin teslimatlarını büyük bir gururla yaptık.



Sabah saatlerinde Adıyaman'a vardığımızda TTB tarafından hekimlerin kullanımına sunulan konteynerlerde 3 saat kadar dinlenip, neredeyse her yeri yıkılan şehri dolaşıp çadır kentleri ziyaret ettik, buralardaki çocuklar ile vakit geçirip beraberimizde getirdiğimiz hediyeleri vererek yüzlerini güldürmeye çalıştık.

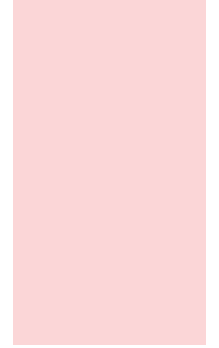
Akşam sekiz civarında Mehmet CAN hoca ve asistanlarının eşliğinde hastane bahçesinde hazırlanan yere meslektaşlarımızın kullanımına sunulacak TJOD Bursa Şubesinde yaptırılan iki konteynerin teslimatını yapıp, geç vakitte aynı huzur duygusunu içimizde hissederek Bursa'ya doğru uzun yolculuğumuza başladık.





Diyarbakır şubesinin yaptırdığı konteyner 18 Mart günü yine Kahramanmaraş'a kurulurken aynı günün akşamı tarafımdan yaptırılan konteyner da Afşin hastanesindeki meslektaşlarımızın kullanımı için hastane bahçesine kurulup Dr.Gökhan beye teslim edilmiştir.

TJOD genel merkezinin desteği ile İskenderun Hastanesindeki arkadaşlarımızın kullanımı için yaptırılan iki konteyner da 27 Mart tarihinde hastane bahçesine kurulup Dr.Aliberk bey tarafından teslim alınmıştır.



Tüm bu süreçte konteynerlerin taşıma ve yüklenmesini bedelsiz şekilde gerçekleştiren komşum Emre BİLİM'e de minnettar olduğumu özellikle vurgularken, desteğini esirgemeyen herkese ayrı ayrı teşekkür etmeyi borç bilirim. Ayrıca Başkanımız Sayın Bülent TIRAŞ'ın çok istemesine rağmen rahatsızlığı nedeniyle aramızda olamamasına, benim de bazı tarihlerdeki teslimatlara sağlık sorunlarım nedeniyle katılamamama rağmen TJOD Yönetimi olarak deprem bölgesinde olumsuz şartlarda hizmeti sürdürmeye çalışan meslektaşlarımıza bugüne kadar vermeye çalıştığımız maddi manevi desteği bugünden sonra da sürdürme kararlılığında olduğumuzu özellikle belirtmek isterim.



Satırlarımı canı gönülden yapılan yardımların oluşturduğu mutluluğu anlatan bir resim ile sonlandırmak istiyorum.



Saygılarımla...
Dr.M.Selçuk SÖYLEMEZ
TJOD Yön.Kur.Üyesi



Prof. Dr. S. Cansun Demir
TJOD Yönetim Kurulu Üyesi

Değerli meslektaşlarım,

Doğal afetler öngörülemez ve önlenemeyen olaylar. Ne yazık ki insan hayatını etkiliyor bazıları yaşamını kaybediyor, bazıları yakınlarını kaybediyor, sağlığını-uzuvlarını kaybedenlerin yanı sıra işini, evini, hastanesini, düzenini kaybedenler de oluyor.

6 Şubat 2023 sabah saat 4.17 'de depremle uyanık. Kahramanmaraş Elbistan merkezli deprem şimdiki dek yaşadığımız en korkunç olaydı. Şimdi bitti bitecek derken 2 dakikadan uzun sürdü. Kendimize gelince aşağı indik eşimle . Arabamızı açık bir alan gittik ve hemen ardından hastaneyi aradım. Nöbetçi Dr. Arkadaşım yeni uzman Uz. Dr. Zeynep Cansu Aladağ kıdemli nöbetçi idi onunla konuştum. Hastaların panik olduğunu tamamına yakınının bahçeye çıktığını ama bir kısmının korku ve hareket ile başlayan erken travay nedeniyle yeniden acile başvurduğunu söyledim.

Sabah erkenden hastaneye geldik, tüm hocalar ve dekanlık, başhekimlik ile görüşmelerimiz yaptık. Deprem çok büyük ve yıkıcı olduğunu öğrendik. Adana'da sonradan öğrendiğimiz kadarıyla yaklaşık 500 civarında can kaybı olduğunu yaklaşık 20 apartmanın çöktüğünü öğrendik.

Hemen ardından işleri organize edip eve gittik öğle 2. Deprem oldu o da diğeri kadar şiddetliydi ama daha kısa sürdü. Artık kimse eve girmiyordu. Girmek istemiyordu. Henüz hastalar çevre illerden (Hatay, Kahramanmaraş) Adana'ya ulaşmaya başlamamıştı.

Ertesi gün ve sonrasında hastalar Adana'ya ulaşmaya başladılar. 112 nin getirdiği hastalar öncelikle Şehir hastanesine sonra ÇÜTF hastanesine yani Balcalı hastanesine gelmeye başladılar. Dekanlık ve başhekimlik hemen bir toplantı yaptı. Acil eylem planı yapıldı. Bizim 2 servisimiz vardı, biri jinekoloji diğeri obstetrik servisi. Jinekoloji servisini travma hastalarına ayırdık. Obstetrik servisinde hem obstetrik hem jinekoloji hastaları yatırdık. Zaten acil hastalar ve doğumlar dışında hasta almamaya başladık. Asistanlarımızın 5 tanesini travma servisine verdik. Ayrıca acilde vardiyalı olmak üzere bir asistanımızı görevlendirdik. Hastanemiz kontrol edildiğinde hasar olmadığı söylendi bize.

Bu arada asistanlarımızın bir kısmı evlerine gidemiyor, doğumhanenin toplantı salonunda kalıyordu. Ayrıca Rektörlük Sabancı spor salonunu personelin kullanımına açtı.

Bu şekilde çalışırken bir hafta sonra Hatay depremi oldu ve zaten stresli olan bizlerin morali iyice bozuldu. BU depremin ardından yeniden hastanemizde çatlaklar vs olduğu fark edildi ve yeniden kontrol edilince orta hasarlı olduğu rapor edildi.

Bu raporun ardından hastanenin tahliyesine karar verildi. Biz 2 hafta bu şekilde hastanede çalışmaya devam ediyorduk. Ama orta hasarlı raporu sonrası Balcalı Hastanesi tahliye edildi. Odalar, hastalar boşaltıldı. Hastalar başka hastanelere gönderildi. Sabah hemen toplantı yaptım asistan ve hocalar ile. Bu arada asistanlarımızın bir kısmı ailesini merak ediyor ne

yapacağını bilemiyordu. Bu şekilde birkaç gün geçeceğini , hafta sonu ailelerini görebileceklerini belirttik.

Rektörlük hocalarla toplantı yaptı, herkes Balcalı hastanesinin bütünlüğünün ve otonomisinin korunmasını istiyordu, afiliye hastane olmak veya yok olmak istemiyordu. Rektör, Dekan ve Başhekimlik planlar yapmaya başladı. Eğitim dekanlık binasında başladı ilk 3 sınıf online 4. Sınıflar yüzyüze dersler başladı.

Bu arada Yüreğir Devlet Hastanesinin Çukurova Üniversitesine verileceği bilgisi geldi. Anak bunun zaman alacağı belirtildi. Hastanenin hemen arkasında yapılan Feyyaz Ekiz Onkoloji hastanesi kliniklere verildi. Bize 3 oda ve 6 yatak verildi. Ameliyathanelerin binasının sağlam olduğu ameliyatların başlayacağı belirtildi. Daha önce otopark olarak inşa edilen ama sonrasında çocuk polikliniği olan binada poliklinik olarak 2 oda verildi. Biri obstetrik diğeri jinekoloji polikliniği. Her odada 2 asistan , 1 yan uzmanı ve sırayla birer öğretim üyesi görev yapıyor. Ama doğumhane yok, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yok. Doğum yaptırıyoruz (gerçi acilde kendi olanaklarıyla gelen bir hasta doğurdu o da ayrı bir hikaye ama) sadece jinekoloji ameliyatları yapılabiliyor. Ama yoğun bakım sıkıntılı olduğundan daha önce yapılan invaziv onkoloji ameliyatları yapılamıyor. Tüp bebek ünitesi kapalı, doğumhane kapalı. Hastaneye sıra ile gidiliyor. Öğretim üyelerinin odası yok Çocuk Allerji öğretim üyesi Prof. Dr. Derya Altıntaş , Kadın Hastalıkları ve Doğum öğretim üyelerine odasını verd, Kendisine teşekkür ediyoruz. Toplantıları, sınavları onun odasında yapıyoruz.

Bu arada Yüreğir Devlet hastanesinin Çukurova Üniversitesine verileceği haberleri üzerine orada çalışan hekimler kampanya başlattı. Hastanemizi vermek isteniyoruz diye. Bu da ilginç hekimin düşmanı hekimdir derler ya.

Şimdiki durum 2 odada günde 10-15 hastaya poliklinik hizmeti veriyoruz ama doğum hastası yatıramıyoruz. Hala çözüm bekliyoruz. Hastane için güçlendirme projesi deniliyor ama ne kadar sürecek ve ne kadar dayanıklı olacak bilinmiyor. Yine de ailelerini kaybeden, yakınlarını kaybeden işlerini evlerini kaybeden çevre illerdeki meslektaşlarımızı düşününce şükrediyoruz. Umarım bu günleri en iyi şekilde atlatır ve eski günlerimize kavuşuruz.

Saygılarımla

Prof. Dr. S. Cansun Demir
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı





Op. Dr. Samet Bayrak
TJOD Yönetim Kurulu Üyesi

6 Şubat 2023 günü 11 ilimizde meydana gelen deprem sonrası, bu bölgedeki TJOD Şube başkanları ile hemen ilinti kuruldu. Bu bölgede araştırma görevlisi meslektaşlarımızın birçoğunun evlerinin depremde yıkıldığını öğrendik

Yönetim Kurulu üyesi Dr. Selçuk Söylemez yönetim kurulu üyesi Dr. Samet Bayrak ' ı arayarak evleri yıkılan ve barınma sorunu olanların hangi illerde olduğunu tespit edilmesini ve buralara konteynir temini için girişimlerde bulunulması konusu görüşülüp durum TJOD başkanlığına bildirildi

Deprem ertesi Gaziantep' de tüm imalat işleri durmuş, malzeme yetersizliği nedeni ile üretim yapılmıyordu. Buna rağmen Gaziantep konteynir üreticileri ile temas kurularak Kahraman Maraş, Adıyaman, İskenderun ve Diyarbakır'a konteynir yapımı için görüşüldü.

TJOD Bursa ve Gaziantep şubeleri üyelerine duyuru yapıp bu konuda bilgilendirmede bulundular, şube üyeleri ödemeleri direk iban numarası üzerinden imalatçı firmaya ödeme yaptılar.

İlk olarak Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ana bilim dalı asistanlarına Gaziantep ve Bursa TJOD şubelerinin desteği ile yaptırılan 2 adet konteynir 27.02.2023 günü Hastane bahçesine kuruldu. Bu arada Gaziantep TJOD şubesi daha sonra bildirilen ihtiyaç maddelerini temin ederek Kahraman Maraş 'ta ki asistanlara teslim etti

TJOD Gaziantep şube başkanı Dr. Mete Gürol Uğur, Dr. Samet Bayrak ve Dr. Selsuk Söylemez K.maraş tıp fakültesi öğretim üye ve asistanları konteynir tesliminde çok duygulu anlar yaşandı. Özellikle Dr. Selçuk Söylemez'in Bursa'dan akşam yola çıkıp önce Gaziantep, sonra K. Maraş'a oradan da dinlenmeden Bursa ya dönmesi (2100 km) ve K.Maraş'ta ailelere ve çocuklara gıda yardımında bulunması büyük bir özveridir

Bilahare 4 mart 2023 günü TJOD Bursa şubesi Adıyaman'a 2 adet konteynir kurdu. Yönetim kurulu üyemiz Dr. Selçuk Söylemez yine büyük bir özveri ile 3 Mart 2023 günü akşam Bursa'dan Adıyaman geldi, konteynirleri kurup dinlenmeden döndü, 2280 km.

18 Mart 2023 günü TJOD Diyarbakır şubesi başkanı Dr. Talip Gül'ün katkıları ile K.Maraş'a 1 adet konteynir, yine aynı gün Dr. Selçuk Söylemez'in kendi katkıları ile Afşin ilçesine 1 adet konteynir daha kuruldu.

27 Mart 2023 günü ise İskenderun'a ise TJOD genel merkezi yönetim kurulu kararı ile 2 adet konteynir daha kuruldu.

Bu konteynirler 2 oda, mutfak, banyo ve tuvalet





20. ULUSAL JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİK KONGRESİ

17-21 MAYIS 2023
LIMAK CYRPUS DELUXE HOTEL, KIBRIS

www.TJOD2023.org