

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Genetik Yaklaşım

Tanım ve Önem

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGG, habituel abortus), birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan sonlanması olarak tanımlanmaktadır.¹

Tekrarlayan gebelik kayıplarında etyoloji geniş bir spektrum sergileyebildiğinden nedenin belirlenmesi uzun ve maliyetli çalışmalar gerektirmektedir. Özellikle geçmiş gebelik kayıplarına sebep olan faktörün saptanması sürecinde, fetüs/embriyoya ait materyalin bulunmaması nedeniyle araştırmalar anne/babaya ait analizlerle sınırlı kalmakta ve tanı başarısı düşmektedir.²

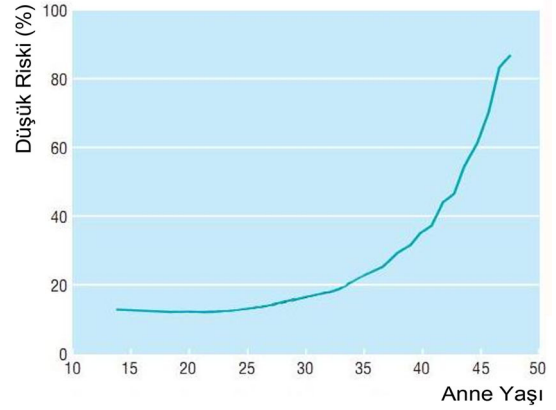
İnsidans

Normal gebeliklerin ~%15'i düşükle sonlanırken %1-2'si tekrarlayan gebelik kayıpları olarak karşımıza çıkmaktadır.¹ Habituel abortuslar için hesaplanan risk değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.³

Tablo 1. Gebelikte Abortus Riski Oranları

Gebelik Geçmişi	Sonraki Gebelikte Abort Riski
Geçmiş Gebeliği Yoksa	% 15
Son Gebeliği Abort İse	% 19
Tüm Gebelikleri (>2) Abort İse	% 24
Tüm Gebelikleri (>2) Abort Değilse	% 4

Ayrıca düşüklerde anne yaşının önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Elde edilen veriler 25 yaşından sonra yükselmeye başlayan abort riskinin, 45 yaş üstü kadınlarda %75-80'lere ulaşabildiğini göstermektedir (Şekil1).⁴ Yaşa bağlı gelişen abort riski yüzdeleri Şekil 1'de sunulmuştur.⁴

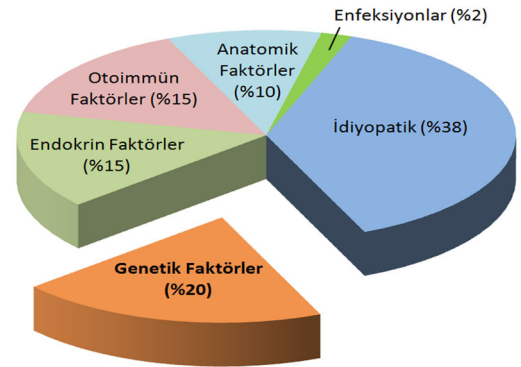


Şekil 1. Yaşa Bağlı Abort Riski Artışı

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etyoloji

TGG etyolojisinde rol alan faktörler:^{1,5}

- 1) İdiyopatik (%38)
- 2) **Genetik Faktörler (%20)**
 - a) Kromozom Anomalileri
 - b) Herediter Trombofili
 - c) Tek Gen Hastalıkları
 - d) Multifaktöriyel Hastalıklar
- 3) Endokrin faktörler (%15)
- 4) Otoimmün faktörler (%15)
- 5) Anatomik faktörler (%10)
- 6) Enfeksiyonlar (%2)



Şekil 2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etyoloji

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının etyolojisinde **Genetik Faktörler** %20 oranında rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında eşlerde ve fetüste kromozomal anomaliler, tek gen hastalıkları, tromboza yatkınlık genlerindeki mutasyonlar ve multifaktöriyel değişiklikler bulunmaktadır.

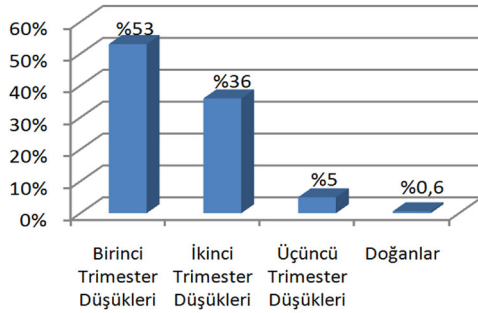
Ayrıca TGK etyolojisinde önemli yer tutan idiyopatik tekrarlayan gebelik kayıplarında, yaşam tarzının (sigara, içki, kafein kullanımı) etkili olabileceği bildirilmektedir.⁵

A) Genetik Nedenler:

Genetik anomaliler fetal veya parental kaynaklı olabilmektedir. Bu anomalilerin saptanması; tedavi algoritmasının belirlenmesi ve tedavi masraflarının düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.^{1,4}

1. Fetüse veya Aborta Ait Kromozomal Anomaliler

Gebelik kayıplarının %80'inden fazlası birinci trimesterde meydana gelmekte ve bu vakaların **%53'ünde kromozom anomalisi** saptanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Abortlarda Kromozom Anomalilerinin Frekansı⁴

Tekrarlayan düşüklere neden olan fetal anomalilerin araştırılması amacıyla abort materyalinden, amnion sıvısı, CVS ve kordon kanından kromozom analizleri yapılmaktadır.^{2,5} Genel olarak abort materyalinde saptanan kromozom anomalileri Tablo 2'de sınıflandırılmıştır.⁴

Tablo 2. Abortlarda kromozomal yapılar

Kromozomal Yapı	İnsidans
A) Normal (46,XX ve 46,XY)	~%46
B) Abnormal	
- Otozomal Trizomi	%31
- Monozomi X (45,X)	%10
- Triploidi	%7
- Tetraploidi	%2
- Diğer	%4

Düşük Sonrası Yeni Gebeliklerde Prognoz

Düşük yapan annelerin bir sonraki hamilelikleri 3 farklı şekilde sonuçlanabilmektedir:

- Normal ve Sağlıklı Bebek
- Yeni Bir Abortus
- Konjenital Anomalili Bebek (Down Sendromu gibi)

Abort materyalinde ve eşlerde yapılan kromozom analizleri, klinisyene ve aileye bir sonraki hamileliğin olası seyri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

Eşlerde periferik kandan yapılan kromozom analizleri normal bulunmasına rağmen gonadal mozaizme bağlı olarak fetüste veya embriyoda kromozom anomalileri ortaya çıkabilmekte ve sonraki gebeliklerde tekrar edebilmektedir. Bu nedenle tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisinin araştırılmasında, ebeveynlere yapılan kromozom analizi **tek başına yeterli olmamakta** ve **abort materyalinden** de sitogenetik çalışma yapılması gerekmektedir.

Karyotipleme (kromozom analizi) sonuçlarına göre ebeveyne genetik danışma hizmeti verilmesi ve ailenin bir sonraki hamilelik için prenatal tanı programına alınması gerekebilmektedir.

Abort Materyalinden Kromozom Analizinde Kültürü Etkileyen Faktörler

Tüm dünyada abort materyalinden sitogenetik analizin limitleri bulunmaktadır. Kromozom analizinde hücre kültürünün başarısı dokunun canlılığına bağlıdır.

Özellikle missed abortus vakalarında fetüs ex olduktan sonra geçen sürenin uzunluğuna bağlı olarak doku viabilitesi ciddi olarak etkilenmekte ve kültürde hücre çoğalması sağlanamamaktadır. Ayrıca gönderilen materyalin enfekte olması, diğer dokularla kontamine olması, doku dejenerasyonu ve embriyodaki ağır kromozom değişiklikleri de kromozom elde edilmesini güçleştirmektedir.

Yine maternal kontaminasyon, taşıma ve saklama koşulları (örn. formole konmuş ve/veya enfekte olmuş materyal) ve yeterli miktarda canlı doku alınmaması gibi nedenlerle doku kültürü aşamasında %10-60'a varan başarısızlık oranları literatürde bildirilmektedir.^{6,7}

2. Eşlerde Kromozomal Anomaliler

Tekrarlayan gebelik kayıpları öyküsü olan eşlerde kromozom anomalisi saptanma sıklığı %3-10 olarak bildirilmiştir.^{2,5}

Abort vakalarında en sık rastlanan kromozom anomalileri, dengeli translokasyonlar (çoğunlukla dengeli resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar) ve inversiyonlardır.

Fetüste kromozom anomalisinin meydana gelme riski; ebeveynlerde saptanan kromozom anomalisi tipine ve anomalinin maternal ya da paternal kaynaklı oluşuna göre değişmektedir. Bu nedenle tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan bireylerin sonraki gebeliklerinde izlenecek yolun belirlenmesi açısından eşlerde kromozom analizinin yapılması gerekmektedir.⁵

3. Tek Gen Hastalıkları ve Multifaktöriyel Hastalıklar

Tek gen hastalıkları (kistik fibrozis ve orak hücre anemisi gibi), özellikle aile öyküsü olan bireylerde tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilmektedir.¹ Bununla beraber nöral tüp defektleri (NTD) ve yarık damak/dudak gibi fetal anomaliler; birçok genin ve çevresel faktörün etkileşimiyle meydana gelmektedir.

Oldukça sık rastlanan nöral tüp defekti, abortlarda %1 oranında gözlenebilmektedir. Bir NTD'li çocuktan sonra NTD'nin tekrarlama riski %2, iki çocuktan sonra %6 olarak bilinmektedir. Bununla birlikte MTHFR C677T polimorfizminin NTD riskini 1.9 kata kadar artırdığı belirlenmiştir.⁸ Tek gen hastalıkları ve multifaktöriyel hastalıkların tanısının koyulmasında aile öyküsü, fizik muayene, patolojik inceleme, fetüs/embriyo ve ebeveynde yapılan genetik araştırmalar büyük önem taşımaktadır.¹⁰

Kromozom Analizi Endikasyonları

Eşlerden ve abort materyalinden kromozom analizi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.^{1,2,5,9}

1. Fetüs ve embriyoda anöploidi araştırılması
2. Fizik muayene ve otopside fetal dismorfizm
3. Anomalili veya mental retarde çocuk öyküsü
4. Tekrarlayan mol gebeliği veya blighted ovum (boş gebelik) hikayesi
5. Bireyde ya da ailesinde genetik hastalık, konjenital anomali veya gebelik kaybı öyküsü
6. Gebelik kayıplarının diğer tetkikler ile açıklanamaması

B) Trombofilik:

Tekrarlayan gebelik kayıpları görülen ailelerde trombofilik insidansı %60'lara kadar çıkabilmektedir. Herediter ve/veya kazanılmış trombofilik bozukluklar ve antifosfolipid antikorlar nedeniyle gelişen plasental vasküler tromboz; tekrarlayan gebelik kayıpları ve gebelik komplikasyonları riskini önemli oranda arttırmaktadır.⁵

Toplumda diğer trombofilik faktörlere göre çok daha sık rastlanan Faktör V Leiden G1691A, Protrombin G20210A ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C mutasyonları, tromboza yatkınlığı belirlemede kullanılan moleküler tanı araçlarıdır (Tablo-3).

Maternal koagülasyon faktörlerindeki mutasyonlar, hemostatik sistemde bozulmalara neden olmakta ve plasental mikrosirkülasyonda tromboza yol açarak

abortusla sonuçlanabilmektedir.⁵ Trombofilik faktörlerin tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ve venöz tromboemboli ile ilişkisine ait ayrıntılı bilgiler Tablo 3'de gösterilmiştir.^{4,12}

Tablo 3. Trombofilik ve Risk Faktörleri ^{4,12}

Trombofilik Faktörleri	Prevalans	Venöz Tromboemboli Riski	TGK Riski
Faktör V Leiden	% 2-15	Homozigot : 100 Kat Heterozigot: 5-12 Kat	3-8 Kat
Prothrombin G20210A	% 4-9	Homozigot : 26 Kat Heterozigot: 2-19 Kat	2-12 Kat
MTHFR / Homosistein	% 11	Homozigot: 1-3 Kat	1-4 Kat
Protein C	% 0,2-0,3	10-15 Kat	?
Protein S	% 0,1-2,1	2-6 Kat	1-3 Kat
Antitrombin	% 0,02	25-50 Kat	?

- Faktör V Leiden mutasyonu; Faktör V Leiden proteinin normale göre 10 kat daha yavaş inaktive olmasına ve trombin oluşumunun artmasına neden olmaktadır. Hem homozigot hem de heterozigot mutasyonlar, erken ve geç trimester abortus riskini arttırmaktadır.^{5,12}
- Protrombin geni G20210A mutasyonu; plazma protrombin düzeylerini arttırmakta ve venöz tromboz riskini 26 kata kadar yükseltebilmektedir.
- Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu termolabil enzim aktivitesine neden olmakta ve remetilasyonu bozarak homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Ortaya çıkan hiperhomosisteineminin plasental vaskülopati riskini artırdığı düşünülmektedir.⁵ Ayrıca folik asit eksikliği de bulunan hamile bayanlarda, MTHFR mutasyonunun nöral tüp defekti riskini artırdığı da belirlenmiştir.⁸

Bunlara ilaveten tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 550 kadında yapılan bir araştırmada; **PAI-1 4G/5G** ve **Faktör XIII V34L** mutasyonlarının da TGK riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.¹³

Trombofilik Testleri Endikasyonları

Trombofilik testlerinin endikasyonları aşağıda gösterilmiştir.

1. Tekrarlayan gebelik kayıpları (tüm trimesterlerde)
2. İkinci ve üçüncü trimester tek gebelik kaybı
3. DVT, inme
4. Preeklampsi
5. Portal ve/veya retinal ven trombozları
6. Pulmoner emboli

C) Enfeksiyonlar:

Listeria monocytogenes, *Toxoplasma gondii*, Rubella, Herpes Simpleks Virüs (HSV), Measles Virüs,

Cytomegalovirüs ve Coxsackie Virüsün spontan abortlardaki rolü bilinmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisinde ise enfeksiyon ajanları %0.5-5 oranında yer almaktadır.¹

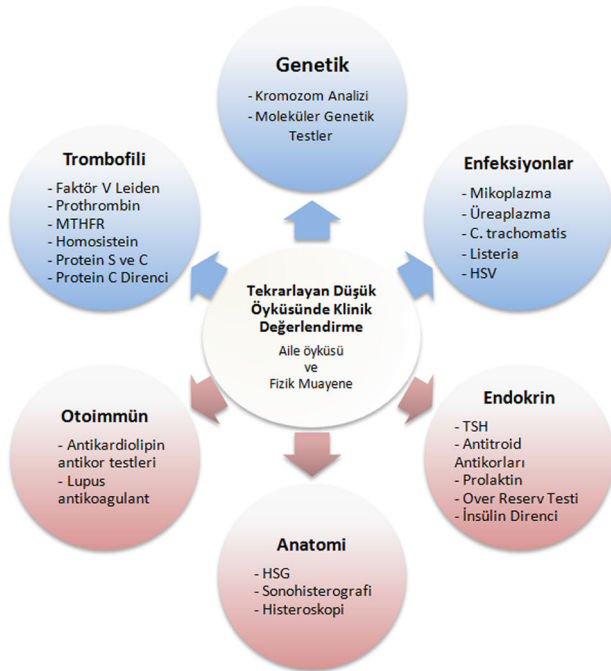
Gebelik kaybına neden olduğu düşünülen mekanizmalar: (1) fetüs veya plasenta enfeksiyonu, (2) plasenta yetersizliği, (3) kronik endometritis/endoservitit ve amnionit (4) enfekte RİA (rahim içi araç) olarak bilinmektedir. Ayrıca tekrarlayan gebelik kayıplarında rol oynadığı düşünülen enfeksiyon ajanları ise Mikoplazma, Üreaplazma, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes* ve Herpes Simpleks Virüs olarak bildirilmiştir.¹

Merkezimizde çalışılan, abort araştırmasına yönelik testler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Abort Testleri	Metod	Süre
Kromozom Analizi (Periferik Kan) - Bay-Bayan	Karyotipleme	20 Gün
Kromozom Analizi (Abort Materyali)	Karyotipleme	20 Gün
Trombofil Paneli-1 (Genetik) (Protrombin, Faktör V Leiden, MTHFR C677T Mutasyonu) - Bayan	PCR&RFLP	5 Gün
Trombofil Paneli-2 (Genetik) (Protrombin, Faktör V Leiden, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V H1299R, Faktör XII V34L, Beta Fibrinojen -455 G>A, APO B R3500Q, PAI 4G/5G, APO-E, ACE I/D, HPA-1 a/b Polimorfizmleri) - Bayan	PCR&RFLP	20 Gün
Trombofil Paneli (Biyokimyasal) (Protein S Aktivitesi, Protein C Aktivitesi, ACA IgG-IgM, Lupus Antikoagülan, Antitrombin 3, Homosistein Düzeyi) - Bayan	Biyokimyasal	3 Gün
Subklinik Enfeksiyon Paneli (Chlamydia Trachomatis, Üreaplazma, Urealyticum, Mycoplasma Genitalium, CMV-DNA PCR)- Bayan	PCR	5 Gün
Hormon Profil İncelemesi (FSH, LH, TSH, Prolaktin) - Bayan	Biyokimyasal	2 Gün

Tanı Testleri, Önerilen Profilaksi ve Tedavi Yaklaşımları

Tekrarlayan gebelik kayıpları tanısında kullanılabilen testler Şekil 4'te ve farklı trombofil riskleri için profilaksi yaklaşımları Tablo 4'te özetlenmiştir.^{1,5,11}



Şekil 4. Tanı Testleri

Tekrarlayan gebelik kaybı, intrauterin fetal ölüm, şiddetli preeklampsi, IUGR gibi komplikasyon gelişen kalıtsal trombofilili gebelere; 4 saatten uzun süren uçak yolculuklarında elastik kompresyon çorapları ile birlikte tromboproflaksi önerilmektedir. Özellikle bir DMAH olan enoxaparin 40-80 mg/gün tekrarlayan gebelik kayıplarında etkili bulunmuştur. Tromboproflaksi DMAH ile gebelik boyunca ve doğumdan sonraki 6 haftalık süreye kadar uygulanması önerilmektedir.¹¹

Tablo 4. Profilaksi Yaklaşımları¹¹

Risk Düzeyi	Hasta	Yaklaşım
Düşük	- VTE öyküsü yok - Protrombin heterozigot - Protein C veya S eksikliği - Faktör V Leiden heterozigot	Tromboz için ek risk faktörleri varsa tromboproflaksi önerilir
Orta	- VTE öyküsü yok - Heterozigot protein C eksikliği - Faktör V Leiden heterozigot - Protrombin homozigot - Kombine trombofil	UFH/DMAH günde 1 kez, gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar SC
Yüksek	- VTE öyküsü - Antitrombin eksikliği	UFH/DMAH günde 2 kez, gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar SC

Genetik Danışma

Tekrarlayan gebelik kayıplarında en önemli rolü kalıtsal faktörler oynamaktadır. Ailenin sonraki gebeliklerinde izleyeceği yolun belirlenmesi amacıyla; etyolojik faktörlerin aydınlatılması, kalıtım şeklinin belirlenmesi ve gerekli hallerde aile içi incelemelerin yapılması önerilmektedir. Bu değerlendirmeler ilgili klinisyen ve tıbbi genetik uzmanı işbirliği ile yapılmalıdır.

Tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinin aydınlatılması sürecinde öncelikle karyotipleme ve trombofil analizlerinin yapılması önerilmektedir. Böylece olası gereksiz tetkiklerin, masrafların ve zaman kaybının önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca sonraki gebeliklerin takibi ve doğumların sağlıklı bir bebekle sonuçlanması süreci daha başarılı ve daha düşük riskli olarak yönetilebilmektedir.^{1,5}

Referanslar

- Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009; 2(2):76-83
- Carp H.J.A.. Recurrent Miscarriage: Genetic Factors and Assessment of the Embryo. IMAJ 2008; 10:229-231
- Regan L., Braude PR., et al. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ. 1989 26; 299(6698):541-5
- Cunningham FG., Leveno K.J. Et al. Williams Obstetrics. 2005. McGraw-Hill. 22nd Edition. Sf. 232-236, 1074-1079.
- Güven E., Güven S et al. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Güncel Algoritma. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:117-123
- Lomax B., Tang S. et al. Comparative Genomic Hybridization in Combination with Flow Cytometry Improves Results of Cytogenetic Analysis of Spontaneous Abortions. Am J Hum Genet. 2000; 66(5):1516-21.
- Fritz B., Hallermann C. et al. Cyto-genetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH) - Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. Am J Hum Genet. 2004; 74(6): 1168-1174
- Greene ND., Stanier P. et al. Genetics of human neural tube defects. Hum Mol Genet. 2009 15; 18(R2):R113-29
- Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation And Management Of Heritable Thrombophilia. Br J Haematol. 2001; 114(3):512-28.
- Joó J.G., Beke A. et al. Neural Tube Defects in the Sample of Genetic Counselling. Prenat Diagn. 2007; 27(10):912-21
- Kafkas S., Kadıköylü G. Gebelik ve Kalıtsal Trombofilili. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 6(2) : 43 - 50
- Robertson L., Wu O., et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006; 132(2):171-96.
- Goodman CS., Coulam CB. et al. Which Thrombophilic Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss? Am J Reprod Immunol. 2006; 56(4):230-6