

ABORTUSLAR VE TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

KAPSAMLI KLİNİK YAKLAŞIMLAR VE
GÜNCEL KILAVUZLAR



ERKAN MAVİGÖK



BİDGE Yayınları

Abortuslar ve Tekrarlayan Gebelik Kayıpları: Kapsamlı Klinik Yaklaşımlar ve Güncel Kılavuzlar

Yazar: Dr.Öğr.Üyesi ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-95-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 26.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İçindekiler

Giriş ve Terminoloji	5
Abortus Tipleri, Dönemleri ve Klinik Tanımlamalar	6
Abortus İmminens (Tehdit Düşük)	6
Abortus İnsipiens (Kaçınılmaz Düşük)	6
İnkomplet Abortus (Tamamlanmamış Düşük)	7
Komplet Abortus (Tam Düşük)	7
Septik Abortus	7
Missed Abortus (Gecikmiş Düşük)	8
Habitual Abortus (Tekrarlayan Gebelik Kayıpları)	8
Anembriyonik Gebelik (Blighted Ovum): Tanımı ve Etyopatogenezi	8
Missed Abortus ve Güncel Ultrasonografik Tanı Kriterleri	9
Erken Gebelik Kayıplarında Rh Uyuşmazlığı ve Yönetim Protokolleri	11
Spontan Abortusların Etyolojisi	12
Fetal Nedenler ve Kromozomal Anomaliler	13
Maternal Nedenler	15
Tekrarlayan Gebelik Kayıpları (RPL)	17
Tanım ve Kapsam	17
RPL'nin Kompleks Etyopatogenezi	18
Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tedavi Modaliteleri	21

İndüklenmiş Abortuslar (Medikal ve Cerrahi Yöntemler)	23
Medikal Abortus Yöntemleri ve Farmakolojik Protokoller ..	23
Cerrahi Abortus Yöntemleri	25
Referanslar Listesi.....	28

Giriş ve Terminoloji

İntrauterin bir gebeliğin fetal viabilite (yaşam sınırı) öncesinde spontan veya indüklenmiş olarak sonlanması durumu olarak tanımlanan abortus, obstetrik ve jinekoloji pratiğinin en sık karşılaşılan, etyopatogenezi en karmaşık ve klinik yönetimi kanıta dayalı tıp verileri ışığında sürekli güncellenen konularından biridir. Tarihsel perspektifte "spontan abortus" terimi tıp literatürünün temel taşlarından biri olmuşsa da, günümüzde hastalar üzerindeki psikolojik yükü hafifletmek ve indüklenmiş abortuslara yönelik stigmatizasyonu önlemek amacıyla Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) ve Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği (ESHRE) gibi küresel otoriteler "düşük" (miscarriage) veya "erken gebelik kaybı" (early pregnancy loss) terimlerinin kullanılmasını daha etik ve hasta odaklı bir yaklaşım olarak önermektedir (1).

Klinik tanımlamalar çerçevesinde abortus, son adet tarihinden (SAT) itibaren 20. gebelik haftasından önce veya fetüs ağırlığının 500 gramın altında olduğu durumlarda gebeliğin tahliyesi veya kendiliğinden sonlanmasıdır (2). Ancak modern yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik ilerlemelerle sürveyans (yaşamda kalma) sınırının 24. haftaya, hatta bazı ileri referans merkezlerinde 22. haftaya kadar inmesi, bu klasik tanımlamaların ülkelerin yasal ve tıbbi altyapılarına göre modifiye edilmesini zorunlu kılmıştır (3). ESHRE kılavuzlarına göre erken gebelik kaybı, gebeliğin 10. haftasından önce gerçekleşen anembriyonik, yolk kesesi (yolk sac) veya embriyonik kayıpları kapsayan geniş bir şemsiye terim olarak nitelendirilmektedir ve klinik araştırmalarda daha spesifik bir stratifikasyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (4).

Gebelik kayıplarının büyük çoğunluğu, özellikle embriyogenez ve organogenez süreçlerinin en kritik olduğu ilk 10 hafta içerisinde gerçekleşmektedir. Bu erken dönem kayıpların

altında yatan mekanizmaların moleküler, sitogenetik ve immünolojik düzeyde anlaşılması, yalnızca mevcut gebeliğin yönetimi için değil, aynı zamanda tekrarlayan gebelik kayıpları (RPL) riski taşıyan çiftlerin gelecekteki reproduktif planlamalarının ve prognostik danışmanlıklarının optimizasyonu için de hayati bir öneme sahiptir.

Abortus Tipleri, Dönemleri ve Klinik Tanımlamalar

Klinik bulgulara, servikal açıklık durumuna ve gebelik materyalinin uterin kavite içindeki lokalizasyonuna göre spontan abortuslar çeşitli alt kategorilere ayrılmaktadır. Bu morfolojik ve klinik sınıflandırma, hastaya sunulacak medikal, cerrahi veya bekle-gör (ekspektan) tedavi algoritmalarını doğrudan belirleyen temel faktördür.

Abortus Imminens (Düşük Tehditi)

Birinci trimester gebelik komplikasyonlarının en sık görülen başlangıç formu olan abortus imminens, 20. gebelik haftasından önce, servikal dilatasyon olmaksızın vajinal kanama ile karakterize edilen durumdur (5). Transvajinal ultrasonografide (TVUSG) viabl fetal kardiyak aktivitenin izlendiği bir intrauterin gebelik izlenir. Vajinal kanama hafif bir lekelenme tarzında olabileceği gibi, menstrüel kanama şiddetine de ulaşabilir. Bu evrede servikal os kapalıdır ve hastaların önemli bir kısmında gebelik, miyometrial istirahati destekleyen tedavilerle veya tedavisiz bir şekilde sağlıklı bir miada ulaşabilir.

Abortus İnsipiens (Kaçınılmaz Düşük)

Vajinal kanamaya şiddetli pelvik krampların eşlik ettiği ve servikal os'un (açıklığın) internal düzeyde genişlediği, sıklıkla koryoamniyotik membran rüptürünün tabloya eklendiği klinik duruma kaçınılmaz düşük (abortus inevitabl) adı verilir (5). Bu

tabloda gebeliğin devamının mümkün olmadığı öngörülür ve maternal hemodinamiyi korumak adına uterin kavitenin tahliyesi planlanır.

İnkomplet Abortus (Tamamlanmamış Düşük)

İnkomplet (tamamlanmamış) abortus, konsepsiyon materyalinin (fetüs, amniyon sıvısı, koryonik villuslar, plasental dokuların) bir kısmının servikal kanaldan atıldığı, ancak özellikle plasental dokuların uterin kavitede kalarak miyometrial kontraksiyonları engellediği klinik tablodur. Retansiyone dokular, uterusun yeterince kasılarak kanayan vasküler yapıların kontraksiyonunu engellediğinden, bu tablo şiddetli ve hayatı tehdit edici vajinal kanama riski barındırır (5).

Komplet Abortus (Tam Düşük)

Komplet (tam) abortus ise tüm gebelik ürünlerinin uterustan tamamen atılması ve ardından servikal os'un fizyolojik olarak kapanmasıdır (5). Bu süreçte vajinal kanama ve pelvik ağrı tipik olarak azalır veya tamamen durur; TVUSG'de endometrial çizginin ince ve düzenli olduğu izlenir.

Septik Abortus

En ciddi ve acil müdahale gerektiren tablo olan septik abortus, inkomplet veya yasadışı/steril olmayan koşullarda indüklenmiş abortus zemininde uterin içeriğin, endometriyumun ve miyometriyumun polimikrobiyal (genellikle anaerob ve aerob bakterilerin mikst florası) enfeksiyonudur (5). Maternal ateş, pürülan ve kötü kokulu vajinal akıntı, şiddetli pelvik hassasiyet ve lökositoz ile karakterizedir. Uygun geniş spektrumlu antibiyoterapi ve hastanın hemodinamik stabilizasyonunu takiben acil cerrahi tahliye (vakum aspirasyon) gerektirir; tedavi edilmediğinde pelvik apse,

septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve maternal mortaliteye yol açabilir.

Missed Abortus (Gecikmiş Düşük)

Embriyo veya fetüsün kardiyak aktivitesinin (FKA -) olmadığı kesin olarak doğrulandığı, ancak vajinal kanama veya servikal dilatasyonun olmadığı ve gebelik ürünlerinin henüz uterustan atılmadığı klinik durumdur.

Habitual Abortus (Tekrarlayan Gebelik Kayıpları)

Ardışık 2 veya daha fazla klinik gebelik kaybı spontan abortus (gebelik kaybı) yaşanması durumunu tanımlar.

Anembriyonik Gebelik (Blighted Ovum): Tanımı ve Etiyopatogenezi

Tıp tarihinde uzun yıllar "blighted ovum" (bozulmuş yumurta) olarak adlandırılan anembriyonik gebelik, güncel perinatoloji terminolojisinde non-viabl bir erken gebelik formu olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojik olarak, TVUSG'de belirgin ve gelişmekte olan bir gestasyonel kese (GS) izlenmesine rağmen, embriyo veya besleyici yolk kesesinin hiçbir zaman vizüalize edilemediği spesifik bir gelişimsel duraklama tablosudur (5).

Anembriyonik gebeliklerin etiyopatogenezinde dominant rolü, fertilizasyon sırasında veya ilk klivaj bölünmelerinde meydana gelen ölümcül fetal kromozomal anomaliler oynamaktadır. Erken embriyogenez aşamasında, fertilize ovum (zigot) endometriyuma implante olur ve dış tabakadaki trofoblastik hücreler (gelecekteki plasentayı oluşturacak olan hücreler) koryonik gonadotropin (hCG) salgılayarak gestasyonel kesenin büyümesini stimüle etmeye devam eder. Ancak, şiddetli genetik defektler (özellikle trizomi 16 ve poliploidiler gibi) nedeniyle iç hücre kitlesi (inner cell mass -

embriyoblast) tamamen dejenere olur, gelişimi durur veya aplaziye uğrar. Bu durum, anne adayında hCG'nin beta alt biriminin maternal dolaşıma salınımının devam etmesi nedeniyle bulantı, meme hassasiyeti ve yorgunluk gibi gebelik semptomlarının sürmesine yol açarken, aslında içeride embriyonik bir yapının var olmaması şeklindeki klinik paradoksu yaratır. Etiyolojide ileri maternal yaş, oositlerdeki mayotik non-disjunction (ayrılmama) oranlarını artırarak anembriyonik gebelik insidansını doğrudan ve eksponansiyel olarak yükselten en güçlü bağımsız faktördür (6).

Missed Abortus ve Güncel Ultrasonografik Tanı Kriterleri

Missed abortus (gecikmiş düşük), embriyo veya fetüsün intrauterin olarak canlılığını yitirdiği, ancak servikal açıklığın olmadığı ve vajinal kanama, pelvik ağrı gibi uyarıcı semptomların henüz başlamadığı veya çok minimal seyrettiği sessiz klinik tablodur (5). Geçmiş yıllarda, erken gebelik kayıplarının tanısında kullanılan agresif ultrasonografi eşik değerleri, viabl (canlı) gebeliklerin yanlışlıkla non-viabl olarak değerlendirilip sonlandırılması (iyatrojenik abortus) gibi geri döndürülemez fatal hatalara zemin hazırlamıştır. Bu hayati hatayı önlemek amacıyla ACOG ve Amerika Radyoloji Ultrason Derneği (SRU), çok daha sıkı, spesifik ve kanıta dayalı tanı kriterleri belirleyerek klinik kılavuzları radikal bir şekilde güncellemiştir (7).

Erken gebelik kaybının kesin tanısı için kullanılan TVUSG kriterleri büyük bir titizlikle uygulanmalıdır. Bir gebeliğin kesin olarak başarısız (non-viabl) kabul edilebilmesi için belirlenen standart ölçüm limitleri ve zaman çizelgeleri aşağıdaki tabloda detaylandırılmıştır.(Tablo 1)

Tablo1:

Tanısal Bulgu (Kesin Gebelik Kaybı Kriterleri)	Eşik Değerler ve Bekleme Süreleri (ACOG/SRU)
Baş-Popo Mesafesi (CRL)	CRL'nin ≥ 7 mm olması ve fetal kardiyak aktivitenin kesinlikle izlenmemesi.
Gestasyonel Kесе Çapı (GS)	GS'nin ≥ 25 mm olması ve gestasyonel kese içinde embriyonun izlenmemesi.
Zaman Çizelgesi İlerleyişi - 1	Yolk kesesi olmayan bir gestasyonel kese tespit edildikten sonra, en az 2 hafta (14 gün) geçmesine rağmen kalp atımı olan bir embriyonun görülmemesi.
Zaman Çizelgesi İlerleyişi - 2	Yolk kesesi olan bir gestasyonel kese tespit edildikten sonra, en az 11 gün geçmesine rağmen kalp atımı olan bir embriyonun görülmemesi.

Bu kesin kriterlerin yanı sıra, tek başına kesin tanı koydurmayan ancak "gebelik kaybı açısından şüpheli/yüksek riskli" olarak değerlendirilen (ve viabiliteyi teyit etmek veya ekarte etmek için 7-10 gün sonra mutlaka kontrol TVUSG gerektiren) destekleyici bulgular da mevcuttur (7). Şüpheli bulgular şunları içerir:

- CRL ölçümünün < 7 mm olması ve fetal kalp atışının saptanmaması.
- MSD ölçümünün 16 mm ile 24 mm arasında olması ve embriyonun henüz izlenmemesi.
- Yolk kesesinin normal fizyolojik sınırları aşarak genişlemiş olması (çapının > 7 mm olması).
- Gestasyonel kesenin embriyo boyutuna göre orantısız şekilde küçük kalması (MSD ile CRL arasındaki farkın < 5 mm olması oligohidramniyos ve erken gebelik yetmezliği belirtisidir).
- Boş amniyon bulgusu: Yolk kesesinin bitişiğinde görülen ancak içinde gelişmekte olan bir embriyo barındırmayan izole amniyon zarı (8).

Bu kritik ölçümlerin ve kardiyak aktivite yokluğunun belgelenmesi tıbbi bir standarttır. Kalp atımının dokümantasyonu

için M-mod (Motion-mode) görüntüleme veya 2D video klipler kullanılmalıdır. Pulsed-wave Doppler ultrasonografinin ilk trimesterde fetal kalp atışını "duymak" amacıyla rutin olarak kullanımı, yüksek akustik enerji nedeniyle dokuda termal indeks (ısınma) ve kavitasyon potansiyeli yaratıp gelişmekte olan embriyoya teratojenik zarar verebileceğinden kesinlikle kontrendikedir (9).

Erken Gebelik Kayıplarında Rh Uyuşmazlığı ve Yönetim Protokolleri

Rh(D) antijeni negatif olan bir anne ve Rh(D) pozitif olan bir fetus kombinasyonunda, gebelik veya abortus sırasında fetal eritrositlerin maternal sistemik dolaşıma geçmesi, maternal immün sistemin bu yabancı antijenlere karşı antikor üretmesine (alloimmünizasyon veya sensitizasyon) yol açar. Bu maternal antikorlar, sonraki gebeliklerde plasentayı geçerek Rh pozitif fetusun eritrositlerini hemoliz eder ve fetal anemi, hidrops fetalis veya intrauterin fetal ölümle sonuçlanan fatal tablolara neden olabilir. Bu riski elimine etmek için Anti-D immünoglobulin (RhIG) profilaksisi uzun yıllardır obstetrik pratiğin kırılmaz bir kuralı olmuştur. Ancak, özellikle ilk trimester erken gebelik kayıpları bağlamında Rh uyuşmazlığı yönetimi son yıllarda majör bir paradigma değişimi geçirmiştir (10).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılında yayınladığı Küresel Abortus Bakım Kılavuzu, 12. gebelik haftasından önce gerçekleşen medikal veya cerrahi tüm abortuslarda, düşük vakalarında ve gebelik terminasyonlarında anti-D immünoglobulin uygulanmasını **önermemektedir** (10, 11). Bu radikal değişimin altında yatan temel patofizyolojik ve embriyolojik mekanizma, 12. haftadan önce fetal eritrosit kitlesinin ve fetal kan hacminin, maternal immün sistemi sensitize edecek kritik eşik değere (yaklaşık 0.1 mL fetal kan) ulaşmasının biyolojik olarak son derece düşük, neredeyse ihmal edilebilir bir ihtimal olmasıdır (12).

ACOG (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji) ise 2018'deki ara güncellemesinde ve sonrasındaki bültenlerinde, erken gebelik kayıplarında 50 mcg (mikrogram) RhIG dozu uygulanması yönündeki "kesinlikle uygulanmalıdır" (should receive) tavsiyesini yumuşatarak "uygulanması düşünülebilir" (should be considered) kategorisine çekmiştir (10). SFP (Toplum Aile Planlaması Derneği) ve diğer kanıta dayalı tıp otoritelerinin verileri, özellikle medikal abortuslarda ilk trimesterde RhIG uygulanmamasının gelecekteki gebelikler üzerinde dokumente edilmiş bir risk yaratmadığını göstermektedir (13). Kaynakların kısıtlı olduğu, hastanın kan grubunun bilinmediği veya RhIG preparatlarına erişimin zor olduğu acil abortus durumlarında, Rh testinin sonuçlanmasının beklenmesi veya ilacın temin edilmeye çalışılması, hastanın abortus prosedürüne ve yaşam kurtarıcı tedavilere erişimini kesinlikle geciktirmemelidir (13).

Ancak 12. gebelik haftasından sonra (ikinci trimester ve ileri) gerçekleşen düşüklere, travmalarda veya gebelik terminasyonlarında RhIG uygulaması mutlak bir klinik gerekliliktir. Bu dönem için önerilen standart profilaktik doz 300 mcg (veya 1500 IU) şeklindedir. Şiddetli abdominal travma, ileri düzey fetal ölüm veya aşırı plasental kanama şüphesi olan kompleks vakalarda, fetal-maternal kanama miktarını kantitatif olarak ölçen Kleihauer-Betke testi yapılarak anne kanına geçen fetal eritrosit hacmi hesaplanmalı ve gerektiğinde çoklu ek RhIG dozlamasına gidilmelidir (12).

Spontan Abortusların Etyolojisi

Spontan gebelik kayıplarının patofizyolojisi, fetal genetik şifrenin en baştan hatalı yazılmasından maternal sistemik hastalıkların yarattığı hostile ortama kadar uzanan son derece geniş ve çok faktörlü bir yelpazeyi kapsar. Vakaların büyük bir kısmında, özellikle de ilk kayıplarda altta yatan belirgin bir etyoloji histopatolojik olarak tanımlanamasa da, mikroskobik düzeyde tespit

edilebilen nedenler arasında en büyük payı açık ara fetal kromozomal anomaliler alır (14).

Fetal Nedenler

Kromozomal Anomaliler

Birinci trimester spontan abortus materyallerinin (konsepsiyon ürünleri - POC) konvansiyonel sitogenetik (karyotipleme) ve gelişmiş moleküler (Mikroarray, CNV-seq) analizleri, tüm erken kayıpların %50 ila %70'inin direkt olarak fetal kromozomal anomalilerden kaynaklandığını şüpheye yer bırakmayacak şekilde ortaya koymaktadır (6, 15). Fetal genetik defektler, embriyonun yaşamsal organogenez programını bloke ederek tabiatın bir tür "doğal seleksiyon" veya "kalite kontrol" mekanizmasını devreye sokmasına ve yaşamla bağdaşmayacak defektif gebeliğin erkenden sonlanmasına neden olur.

POC materyallerinde en sık gözlenen kromozomal anomaliler ve bunların detaylı istatistiksel dağılımları şunlardır:

1. **Otozomal Trizomiler:** Tüm genetik kaynaklı düşüklüklerin yaklaşık %60-63'ünü oluşturan en büyük gruptur. Mayotik non-disjunction (homolog kromozomların anafaz evresinde ayrılabilmesi) hataları sonucu oluşurlar (16).
2. **Trizomi 16:** Abortus materyalinde en sık izlenen (tüm anomalilerin %13-22'si) tek spesifik kromozomal anomalidir. İntrauterin yaşamla kesinlikle bağdaşmaz ve daima erken ilk trimester düşüğü ile sonuçlanır (17, 18).
3. **Trizomi 22:** Trizomi 16'yı takip eden, ikinci en sık görülen trizomidir (%10-17 bandında izlenir) (16, 17).
4. **Trizomi 21, 15 ve 13:** Diğer sık izlenen trizomilerdir. Trizomi 15, laboratuvar POC analizlerinde %8-9 civarında saptanırken, trizomi 21 (Down Sendromu) bazı fetüslerin miada

ulaşabilmesine rağmen düşük materyallerinde de sıkęa karşılaşılan bir genetik tablodur (18).

5. **Monozomi X (45,X - Turner Sendromu):** Trizomiler bir grup olarak ele alınmadığında, tek başına değerlendirildiğinde tüm anomaliler içinde en sık rastlanan (%15-22) spesifik kromozomal aberasyondur (17, 19). İlginç bir patofizyolojik detay olarak, monozomi X vakalarının büyük çoğunluğunda kaybolan kromozom paternal (babadan gelen) seks kromozomudur. Bu durum büyük oranda sporadik karakterdedir; yani anne yaşından bağımsızdır ve bir sonraki gebelikte tekrar etme riski popülasyon riskinden yüksek değildir.
6. **Poliploidiler:** Tüm kromozomal anomalilerin yaklaşık %10-18'ini oluşturur. Triploidiler (69,XXY veya 69,XXX) en yaygın form olup, sıklıkla dispermi (bir oositin eşzamanlı olarak iki sperm tarafından döllenmesi) veya mayotik bölünme sırasındaki polar cisimcik atılım defektleri sonucu gelişir. Sitogenetik serilerde 69,XXY karyotipi, 69,XXX'e göre çok daha sık izlenir (yaklaşık 1.8:1.0 oranı) (16, 20).
7. **Yapısal Anomaliler ve Kopya Sayısı Varyasyonları (CNV):** Kromozomal translokasyonlar, delesyonlar ve patojenik mikro-delesyon/duplikasyonlar (pCNV), spontan kayıpların daha küçük bir bölümünden (%5-7) sorumludur (21). Ancak, ebeveynlerden birinde taşıyıcı olarak bulunan dengeli bir translokasyon söz konusuysa, bu durum tekil sporadik düşükten ziyade tekrarlayan gebelik kaybı (RPL) mekanizmasını tetikleyen majör bir patoloji haline gelir (22).(Tablo 2)

Tablo 2:

Kromozomal Anomali Sınıfı	Tüm Genetik Kaynaklı Abortuslardaki Tahmini Sıklığı	En Sık Görülen Spesifik Alt tipler
Otozomal Trizomiler	%60 - %63	Trizomi 16 (%13-22), Trizomi 22 (%10-17), Trizomi 15 (%8)
Monozomi X (45,X)	%15 - %22	Monozomi X (Çoğunlukla paternal seks kromozomu kaybı)
Poliploidiler	%10 - %18	Triploidi (69,XXY daha baskın olmak üzere 69,XXX)
Yapısal Anomaliler/CNV	%5 - %7	Patojenik mikro-delesyonlar, dengesiz translokasyonlar

Maternal Yaşın Biyolojik Rolü: Kromozomal anomaliler ile maternal yaş arasında dramatik ve tartışılmaz bir nedensellik ilişkisi vardır. Oogenez süreci intrauterin hayatta başlar ve oositler yıllarca profaz evresinde bekler. 35 yaşından sonra, özellikle de 38-40 bandından itibaren, oositlerdeki mayotik iğ iplikçiklerinin bütünlüğünü sağlayan kohezin protein komplekslerinin zamanla degradasyona uğraması, mayotik non-disjunction riskini eksponansiyel olarak artırır (6). Geniş çaplı bir genetik çalışmaya göre, kromozomal anomalilerin insidansı 38 yaşındaki kadınlarda keskin bir şekilde %79'lara fırlamakta, 44 yaşındaki kadınlarda ise düşük materyalindeki anormal karyotip oranı %94'lere kadar ulaşmaktadır (6). Bu durum, ileri maternal yaşın spontan abortuslarda en belirleyici prognostik faktör olduğunu kanıtlamaktadır.

Maternal Nedenler

Fetal genetik şifrenin kusursuz olduğu (öplod fetüs), ancak maternal fizyolojik veya anatomik habitatın gebeliğin implantasyonuna veya devamına biyolojik olarak izin vermediği durumlardır (14).

- **Anatomik Nedenler:** Uterusun organogenez evresindeki Müllerian kanal füzyon defektleri (konjenital anatomik anomaliler) abortus insidansını belirgin şekilde artırır. Septat uterus, genel popülasyonda ve tekrarlayan gebelik kayıplarında en sık rastlanan ve klinik olarak en anlamlı konjenital anatomik patolojidir (14). Kaviteyi ortadan bölen fibröz septuma implante olan trofoblastlar, septum dokusunun avasküler yapısı nedeniyle yetersiz kanlanır, desidualizasyon bozulur ve nekroza uğrayarak abortusla sonuçlanır. Septat uterus vakalarında kayıp oranları %44'lere kadar ulaşabilir (23). Arkuat, bikornuat veya didelfik uterus gibi diğer Müllerian anomaliler de uterin distansiyon kapasitesini bozarak riski artırır. Edinsel anatomik patolojiler arasında ise kaviter alanı distorte eden submüköz miyomlar, büyük endometrial polipler ve geçirilmiş agresif küretajlara bağlı gelişen, endometriyumun bazal tabakasının tahribatıyla karakterize Asherman sendromu (intrauterin sineşiler) yer alır (14).
- **Endokrin Nedenler:** Maternal endokrin sistemin disfonksiyonu, endometrial reseptiviteyi doğrudan bozar. Kötü kontrollü pregestasyonel diabetes mellitus (özellikle yüksek HbA1c seviyeleri), hiperglisemik ortamın embriyotoksik etkisiyle hem malformasyon hem de abortus riskini maksimize eder (14). Tiroid disfonksiyonları, özellikle overt (aşıkâr) hipotiroidi ve yüksek TSH seviyeleri, tiroid hormon reseptörlerinin eksprese edildiği trofoblastik hücrelerin gelişimini yavaşlatarak düşüklerle ilişkilendirilmiştir (24). Ek olarak, polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrojenemi ve insülin direnci üzerinden, luteal faz defektleri ise korpus luteumdan yetersiz progesteron sekresyonu üzerinden endometriyumun gebeliğe hazırlanma sürecini sekteye uğratır (14).

- **Enfeksiyöz Nedenler:** Bakteriyel vajinozis, asendan yolla servikal bariyeri aşarak koryoamniyonit tablosu yaratabilir. Toxoplasma gondii, Rubella virüsü, Sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes Simpleks virüsü (TORCH grubu) maternal immünizasyon öncesi primer enfeksiyon geçiren kadınlarda plasentayı geçerek akut abortuslara yol açabilir. Ancak tıp literatüründe altı çizilmesi gereken önemli bir nüans vardır: Bu ajanlar genellikle sadece o gebeliğe özgü izole (sporadik) düşüklere yol açar; kalıcı bir enfeksiyon yaratmadıkları sürece tekrarlayan gebelik kayıplarının (RPL) majör bir nedeni olarak kabul edilmezler (25).
- **Yaşam Tarzı ve Çevresel Toksinler:** İleri derece maternal obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), adipoz dokudan salınan pro-enflamatuvar sitokinler üzerinden sistemik enflamasyon yaratarak implantasyonu bozar. Tütün ürünleri kullanımı (nikotin ve karbonmonoksitin vazokonstriktif ve hipoksik etkileri), kronik aşırı alkol tüketimi ve günlük yüksek doz kafein (plasental yatak vaskülarizasyonunu bozarak) abortus oranlarını doza bağımlı olarak artıran modifiye edilebilir risk faktörleridir (26).

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları (RPL)

Tanım ve Kapsam

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları (RPL - Recurrent Pregnancy Loss), üreme tıbbının en zorlu, çiftler üzerinde en derin psikolojik travmaları yaratan ve klinik araştırma gereksinimi en yüksek sendromlarından biridir. Geçmiş yıllarda "ardışık üç düşük" olarak uygulanan katı tanı kriteri, hastaların tedaviye ve kapsamlı araştırmaya erişimini yıllarca geciktirdiği için modern tıp tarafından terk edilmiştir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ve en güncel (2022/2023) Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği (ESHRE) RPL klinik uygulama kılavuzları, RPL'yi, ektopik ve

molar gebelikler hariç tutulmak üzere, klinik olarak tanınmış (ultrasonografi veya histopatolojik inceleme ile doğrulanmış) **iki veya daha fazla** gebelik kaybı olarak tanımlamaktadır (26, 27). Kayıpların ardışık (peş peşe) olması şartı da kaldırılmıştır, çünkü araya giren canlı doğumlar, kadının altta yatan kronik patolojisinin (örn. trombofili veya anatomik defekt) ortadan kalktığı anlamına gelmez.

RPL klinik pratikte iki ana alt gruba ayrılarak incelenir:

- **Primer RPL:** 24. gebelik haftasını aşmış, hiçbir canlı doğan bebeği olmayan kadınlardaki kayıplar silsilesidir.
- **Sekonder RPL:** Daha önce en az bir kez 24 haftayı aşan başarılı bir gebelik (canlı doğum) yaşamış, ancak bu olaydan sonra ardışık veya aralıklı çoklu gebelik kayıpları geliştiren klinik tablodur (3).

RPL'nin Kompleks Etyopatogenezi

RPL vakalarının yaklaşık yarısında, yapılan tüm kapsamlı endokrin, genetik ve anatomik taramalara rağmen net bir neden bulunamaz ve bu grup "Açıklanamayan (İdyopatik) RPL" olarak sınıflandırılır. Ancak etyolojisi tespit edilebilen grupta aşağıdaki majör başlıklar ön plana çıkar:

1. Genetik Faktörler (Ebeveyn Kaynaklı): Sporadik abortuslarda fetüsteki rastgele mayotik anöploidiler ön plandayken, RPL vakalarında yaklaşım ebeveynlerin genetik yapısına odaklanmalıdır. Ebeveynlerden birinde taşıyıcılığı bulunan dengeli kromozomal translokasyonlar (özellikle akrosentrik kromozomları içeren Robertsonian translokasyonlar) veya inversiyonlar araştırılmalıdır. Ebeveynin kendisi dengeli bir genetik değişime sahip olduğu için fenotipik olarak tamamen normal ve sağlıklıdır; ancak mayoz bölünme sırasında üretilen gametlerin (sperm veya oosit) önemli bir kısmı dengesiz (eksik veya fazla) genetik materyal

içerir. Bu gametlerin fertilizasyonu, embriyonik letaliteye ve mutlak tekrarlayan gebelik kaybına yol açar (26).

2. İmmünolojik Nedenler ve Antifosfolipid Sendromu (APS): RPL'nin tanı konulabilen, mekanizması tamamen aydınlatılmış ve medikal tedavisi en başarılı olan yegane kesin immünolojik nedeni Antifosfolipid Sendromudur (APS). APS, spesifik kriterlere dayanan, lupus antikoagülanı (LA), antikardiyolipin antikorları (ACA, IgG veya IgM) ve anti-beta2-glikoprotein I (anti-β2GPI) antikorlarının 12 hafta arayla yapılan testlerde kalıcı pozitifliği ile karakterize edinsel bir otoimmün trombofili sendromudur (28, 29).

Mekanizma: Bu maternal otoantikorlar, trofoblastik hücrelerin yüzeyindeki fosfolipid-protein komplekslerine güçlü bir afiniteyle bağlanarak klasik kompleman sistemini kontrolsüz bir şekilde aktive eder (30). Kompleman aktivasyonu, desidual bölgede masif enflamasyon kaskadını başlatır, trofoblastik dokunun uterin arterlere invazyonunu inhibe eder, sinsityotrofoblastların füzyonunu ve farklılaşmasını bozar. Eşzamanlı olarak prokoagülan mekanizmalar tetiklenir ve intraplasental mikrovasküler ağda yaygın tromboz (pıhtılaşma) oluşur (30). Sonuç olarak plasental dolaşım tamamen çöker, fetüs beslenemez ve kardiyak aktivite durur.

Diğer İmmünolojik Hipotezler: APS dışındaki immünolojik nedenler arasında; Uterin Natural Killer (uNK - CD56+ hücreleri) hücre aktivitesindeki sitotoksik sapmalar, T-helper hücrelerinin (Th) tolerojenik fonksiyonlarını yitirmesi, Th1 (pro-enflamatuar) / Th2 (anti-enflamatuar) sitokin dengesinin Th1 ve Th17 yönüne dramatik şekilde kayması (doku hasarı yaratan TNF-α, IL-6, IFN-γ sitokinlerinin artışı) ve maternal bağışıklık sisteminin paternal antijenlere sahip yarı-allojenik embriyoyu reddetmesi gibi mekanizmalar yer almaktadır (31, 32). Ancak bu testlerin rutin RPL taramasında kullanılması uluslararası kılavuzlarca halen deneysel kabul edilmektedir.

3. Trombofili Paradoksu (Kalıtsal Trombofililer): Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, Protrombin G20210A (PGM) mutasyonu geni, Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliği gibi kalıtsal trombofililerin, uteroplental damarlarda ve koryonik sirkülasyonda mikrotrombozlara yol açarak RPL'ye neden olduğu uzun yıllar boyunca tüm dünyada kabul görmüş, kemikleşmiş bir hipotezdi (33). Kadınlara bu nedenle yıllarca ağır antikoagülan tedaviler uygulandı. Ancak ESHRE 2022/2023, ASRM ve RCOG gibi küresel kılavuzların ışığında son yıllarda muazzam bir bilimsel eksen kayması yaşanmıştır (34, 35).

ALIFE2 Çalışması ve Paradigma Değişimi: Literatürdeki en yüksek kanıt düzeyine sahip büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar (özellikle çığır açan **ALIFE2 deneyi**), kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının canlı doğum oranlarını (yaklaşık %70), standart gebelik gözetimine veya plaseboya kıyasla istatistiksel olarak **artırmadığını** kesin bir dille kanıtlamıştır (36, 37). Bu bulgular ışığında güncel kılavuzlar, araştırma klinik denemeleri haricinde veya kadının kendisine ya da birinci derece yakınına ait derin ven trombozu (DVT) / pulmoner emboli öyküsü yoksa, sadece RPL endikasyonu ile kalıtsal trombofili taraması yapılmasını ve bu hastalara profilaktik amaçlı LMWH/aspirin başlanmasını **kesinlikle önermemektedir** (34, 38, 39). LMWH kullanımı, bu grupta sadece kanama riskini, osteopeni ihtimalini, maliyeti ve hastanın psikolojik yükünü artırmaktan öteye gitmemektedir.

4. Endokrin, Anatmik ve Sperm Kaynaklı Nedenler:

Yukarıda spontan abortuslar bölümünde detaylandırılan septat uterus, submüköz miyomlar ve tiroid disfonksiyonları RPL mekanizmasında da güçlü oyuncular. Son yıllarda yapılan çalışmalar, şiddetli sperm DNA fragmantasyonunun da (sperm kalitesi bozuklukları) RPL etyolojisinde minör ama anlamlı bir paternal faktör olabileceğini düşündürmektedir (25).

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tedavi Modaliteleri

RPL tedavisindeki en kritik felsefe, her düşük vakasına standart bir "düşük önleyici" ilaç vermek değil, spesifik anormalliği tespit edip hedefe yönelik, bireyselleştirilmiş, kanıta dayalı (EBM) tedavi protokolleri uygulamaktır.

- **APS (Antifosfolipid Sendromu) Tedavisi:** Kesin tanı konulmuş APS vakalarında altın standart tedavi modalitesi, gebelik planlandığında veya pre-konsepsiyonel dönemde başlanan **düşük doz aspirin (75-100 mg/gün)** ve gebeliğin saptandığı andan itibaren rejime eklenen **düşük molekül ağırlıklı heparin (profilaktik doz LMWH)** kombinasyonudur (26). Bu hedeflenmiş kombine yaklaşım, mikrotrombozları ve kompleman aktivasyonunu bloke ederek APS'li kadınlarda normalde %20'lerde olan canlı doğum oranlarını %70'lerin çok üzerine çıkarmaktadır.
- **Progesteron Tedavisi ve PRISM / PROMISE Çalışmalarının Işığı:** Korpus luteumdan salgılanan progesteron, embriyonun tutunması için sadece endometrial sekresyonu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda desidua üzerinde lokal bir immünomodülatör (Th2 profilini destekleyici) etkiye de sahiptir. Ancak yıllarca ampirik olarak kullanılan progesteronun gerçek etkisi, **PROMISE** (açıklanamayan RPL) ve **PRISM** (tehdit düşükleri) adlı devasa randomize kontrollü çalışmalarla netleşmiştir (40, 41). PROMISE çalışması, sadece geçmişinde RPL olan ancak mevcut gebelikte kanaması olmayan kadınlarda progesteronun faydasını gösterememiştir (42). Ancak PRISM çalışması obstetrik pratiğini değiştirmiştir: Mevcut gebeliğinde vajinal kanaması olan (tehdit düşük) VE daha önceden en az 1 (özellikle 3 veya daha fazla) düşük öyküsü olan kadınlara, gebeliğin 16. haftasına kadar günde iki kez 400 mg (toplam 800 mg/gün) **vajinal mikronize progesteron** uygulanması canlı

doğum oranlarını (%57'den %72'ye) istatistiksel ve klinik olarak muazzam ölçüde artırmaktadır (40, 41). NICE kılavuzları da bu doğrultuda güncellenerek bu spesifik dual risk altındaki gruba vajinal progesteron tedavisi önermektedir (43).

- **Tiroid Disfonksiyonunda Levotiroksin Tartışması:** Klinik (aşıkâr) hipotiroidi mutlaka levotiroksin ile tedavi edilmeli ve TSH değerleri trimester spesifik normal aralıklara çekilmelidir. Ancak asıl klinik çıkmaz, tiroid fonksiyonları normal (ötiroid) fakat anti-TPO antikorları pozitif olan açıklanamayan RPL hastalarında levotiroksin tedavisinin yeri idi. **TABLET** ve **T4life** gibi yüksek kaliteli prospektif randomize çalışmalar, ötiroid anti-TPO pozitif kadınlarda levotiroksin takviyesinin (50 µg/gün) canlı doğum oranlarını (LBR) plaseboya kıyasla iyileştirmedigini net ve kesin bir biçimde ortaya koymuştur (44, 45). Bu sarsılmaz kanıtlar ışığında ESHRE kılavuzu, eutiroid anti-TPO pozitif RPL hastalarına sırf düşüklükleri önlemek umuduyla rutinde levotiroksin başlanmasını şartlı olarak reddetmektedir (46).
- **Anatomik ve Genetik Yönlendirmeler:** Uterin kavite alanını daraltan septat uterus vakalarında histeroskopik septum rezeksiyonu (metroplasti) işleminin canlı doğum şansını artırdığı gözlemlenmiştir, ancak bu cerrahi karar hastanın klinik öyküsüyle dikkatle entegre edilmelidir (26). Ebeveynlerinde dengeli kromozom translokasyonu olan çiftlerde ise spontan gebelikler yerine **İn Vitro Fertilizasyon (IVF)** ve **Preimplantasyon Genetik Test (PGT-SR)** kombinasyonu uygulanması önerilir. Bu sayede embriyolar laboratuvar ortamında genetik olarak analiz edilir ve yalnızca öploid (dengeli ve sağlıklı genetiğe sahip) embriyonun intrauterin transferi gerçekleştirilerek kromozomal kaynaklı düşüklüklerin önüne geçilir (26).

- **İmmünomodölatör Tedavilerin Yeri:** Kortikosteroidler (prednizolon), İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG), intralipid infüzyonları veya granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi ileri düzey immünomodölatör ajanlar, canlı doğum oranlarını artırdıklarına dair yeterli, güvenli ve ikna edici randomize veri olmadığı için uluslararası otoriteler tarafından rutin tedavi protokolü olarak **önerilmemektedir** (26, 47). Bu tedaviler sadece deneysel çalışma protokolleri kapsamında düşünülmelidir.

İndüklenmiş Abortuslar (Medikal ve Cerrahi Yöntemler)

Gebeliğin maternal medikal endikasyonlar (maternal hayatı tehdit eden hastalıklar), saptanan şiddetli fetal anomaliler veya yasal sınırlar ve hastanın otonomisi çerçevesinde kendi tercihiyle (elektif) sonlandırılması indüklenmiş abortus olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022'de yayınladığı devasa kılavuz ve bunu takiben 2023'te pratik uygulamaya döktüğü klinik el kitabı (Clinical Practice Handbook for Quality Abortion Care), küresel çapta prosedürlerin güvenliğini, ulaşılabilirliğini ve medikalizasyondan uzaklaştırılarak öz-yönetim (self-management) opsiyonlarının artırılmasını maksimize etmeyi hedefler (10, 48, 49).

Medikal Abortus Yöntemleri ve Farmakolojik Protokoller

Medikal abortus, anestezi, uterin enstrümantasyon, enfeksiyon ve majör cerrahi komplikasyon risklerini ekarte eden, günümüzde etkinlik oranı doğru protokolle %95'in üzerinde olan farmakolojik bir yaklaşımdır. Kullanılan majör ajanlar, birbiriyle sinerjistik çalışan iki temel ilaçtır:

1. **Mifepriston:** Sentetik bir progesteron reseptör antagonisti (bloker) olup, progesteronun desidua üzerindeki gebeliği destekleyici etkisini ortadan kaldırır. Desidual nekroza,

trofoblastik ayrılmaya yol açarak gebeliğin uterin tutunmasını zayıflatır ve endojen prostaglandin salınımını artırarak serviksi yumuşatır (50).

2. **Misoprostol:** Sentetik bir prostaglandin E1 (PGE1) analogudur. Güçlü bir miyometrial uterotoniktir; uterus kasılmalarını (kontraktilite) artırarak ve servikal kollajeni yıkarak konsepsiyon materyalinin (fetüs ve plasenta) kaviteden dışarı atılmasını sağlar (50).

WHO (2022/2023) ve ACOG (2020) Güncel Medikal Abortus Protokolleri (10. - 12. Haftaya Kadar): İlk trimester medikal abortusları için altın standart olarak kabul edilen ve klinisyenler ile hastalar tarafından kullanılması gereken tedavi şeması aşağıdaki tabloda sunulmuştur.(Tablo 3)

Tablo 3:

İlaç ve Dozaj	Uygulama Yolu ve Bölgesi	Uygulama Zamanlaması ve Klinik Açıklamalar
Mifepriston 200 mg	Oral (Ağızdan yutularak)	Kombine rejimin 1. adımıdır. Güncel FDA ve WHO protokollerinin primer ilacıdır (50, 51).
Misoprostol 800 mcg	Bukkal (Yanak içi), Sublingual (Dilaltı) veya Vajinal	Mifepriston uygulamasından tam 24 ila 48 saat sonra alınır. Genellikle 200 mcg'lik 4 adet tablet şeklinde uygulanır (50, 52).

Klinik Nüanslar ve Özel Durumlar:

- **İleri İlk Trimester (9. Haftadan Büyük Gebelikler):** 9. gebelik haftasını (63 gün) aşan durumlarda, miyometriumun ve gebelik materyalinin hacminin artması nedeniyle abortus başarısını artırmak için ilk doz misoprostolden 3-4 saat sonra ek bir misoprostol dozunun (ikinci bir 800 mcg veya 400 mcg doz) daha (tekrarlayan doz) kullanılması klinik kılavuzlarca önerilmektedir (51, 53).
- **Misoprostol Tekli Rejimi (Mifepriston Bulunmadığında):** Dünyanın bazı bölgelerinde veya yasal kısıtlamalar nedeniyle

mifepristonun bulunmadığı durumlarda, sadece misoprostol kullanılarak yapılan abortuslar, etkinlik oranı (%80-85 civarı) mifepristonlu kombine rejime göre bir miktar düşük olsa da halen WHO tarafından onaylı ve güvenli bir alternatiftir. Protokol: **800 mcg (vajinal, bukkal veya sublingual)** uygulanır. Eğer ilk dozu takiben uterin kramp ve kanama yoluyla abortus tam gerçekleşmezse, her 3 saatte bir aynı 800 mcg doz tekrarlanabilir (Maksimum klinik yanıtı veya genelde 3 doza kadar) (52).

- **Ağrı Yönetimi ve Destekleyici Farmakoloji:** Medikal abortus süreci, düşük yapan hastaların da deneyimlediği gibi şiddetli uterin kramplar ve ağrı barındırır. WHO, ağrı yönetiminin sadece hasta istediğinde değil, rutin olarak sunulmasını dikte eder. Misoprostol uygulamasından 30-45 dakika önce profilaktik (önleyici) olarak güçlü bir NSAİİ (örneğin İbuprofen 800 mg) kullanımı güçlü bir şekilde önerilmektedir (54, 55). Ayrıca, prostaglandin sistemik absorpsiyonuna bağlı şiddetli mide bulantısı ve kusmayı önlemek için anti-emetikler (Ondansetron veya Meklizin) sürece entegre edilebilir (54).

Cerrahi Abortus Yöntemleri

Cerrahi abortuslar, işlem süresinin dakikalarla ifade edilecek kadar kısalığı, kliniğe tek ziyarette kesin ve öngörülebilir sonuç alınabilmesi, ve hastanın evde günlerce kanama takibi yapmak zorunda kalmaması nedenleriyle sıklıkla tercih edilen medikal bir alternatiftir. Ancak seçilecek cerrahi tekniğin kalitesi, hastanın gelecekteki üreme kapasitesini (sekonder infertilite riskini) doğrudan belirler.

Vakum Aspirasyon (MVA / EVA) vs. Keskin Küretaj (D&C): Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve modern jinekolojik dernekler, metal aletlerle körlemesine yapılan dilatasyon ve keskin küretaj (D&C) işleminin obstetrik pratikten **tamamen terk**

edilmesini şiddetle tavsiye etmektedir (56, 57). D&C işlemi, keskin küretlerin endometrial kaviteyi kazınması nedeniyle bazal tabakaya zarar vererek Asherman sendromuna (yaygın intrauterin skar dokusu ve yapışıklık), amenoreye ve buna bağlı ciddi sekonder infertilite veya ileriki gebeliklerde tekrarlayan gebelik kayıplarına (RPL) ve plasenta akreata spektrumu anomalilerine yol açma riskini maksimize eder.

Bunun yerine günümüzde tartışılmaz altın standart cerrahi yöntem **Vakum Aspirasyon** (elektriksiz çalışan Manuel Vakum Aspirasyon - MVA veya motorlu Elektrikli Vakum Aspirasyon - EVA) olmalıdır (56, 57). Vakum sistemleri, esnek ve künt plastik kanüller yardımıyla hafif bir negatif basınç uygulayarak, endometriyuma mekanik zarar vermeden kaviteyi çok daha atravmatik, hızlı, hasta için ağrısız ve güvenli bir şekilde boşaltır. 14. gebelik haftasından sonraki ileri trimester terminasyonlarında ise fetal kemik yapılarının gelişimi nedeniyle vakum aspirasyon tek başına yetersiz kalır, bu nedenle kırma ve çıkarma aparatlarının eşlik ettiği **Dilatasyon ve Evakuasyon (D&E)** yöntemi zorunlu olarak kullanılır (56).

Cerrahi Öncesi Servikal Hazırlık (Cervical Priming): İlk trimesterin ileri haftalarında, özellikle de nullipar (hiç vajinal doğum yapmamış) kadınlarda kapalı ve sert olan serviksin rijit metal bujilerle zorlanarak mekanik olarak dilate edilmesi (genişletilmesi), servikal laserasyonlara (yırtıklara), uterin perforasyona (delinmeye) veya gelecekte servikal yetmezliğe neden olabilecek mikrotravmalara yol açabilir. Bu ciddi komplikasyonları önlemek amacıyla, cerrahi işlemden saatler veya günler önce serviksin farmakolojik (ilaçlar) veya osmotik ajanlarla yumuşatılması ve yavaşça genişletilmesi işlemine "Cervical Priming" (Servikal Hazırlık) denir. SFP (Toplum Aile Planlaması Derneği) bu işlemin her 7 haftalık çok erken gebelikte rutin olarak uygulanmasını

önermese de, özellikle riskli gruplarda (adolesanlar) ve 12-14. haftalardan sonrasında şiddetle tavsiye eder (58).

WHO 2022 Cerrahi Abortus Öncesi Servikal Hazırlık (Priming) Protokolleri (12 Haftadan Küçük Vakalar İçin):

1. **Mifepriston Rejimi:** Cerrahi işlemden 24-48 saat önce oral yolla 200 mg mifepriston verilmesi, serviksin kollajen yapısını bozar ve dilatasyonu kolaylaştırır (59).
2. **Misoprostol Rejimi (Daha Sık Tercih Edilen):** Cerrahi işlemden 1-2 saat önce sublingual (dilaltı) 400 mcg, VEYA işlemden 2-3 saat önce vajinal/bukkal yolla 400 mcg misoprostol uygulanması. Bu, hızlı ve çok etkili bir servikal yumuşama sağlar (59, 60).
3. **Osmotik Dilatatörler:** WHO, 12 haftadan küçük gebeliklerde işlem süresini uzattığı ve hasta memnuniyetini düşürdüğü için osmotik dilatatörleri (Laminaria veya sentetik Dilapan-S) önermez. Ancak 12-19 hafta arası ve sonrasındaki D&E (Dilatasyon ve Evakuasyon) prosedürleri için mekanik genişleme sağlayan osmotik dilatatörlerin, cerrahi işlemden 1-2 gün önce servikal kanala fiziksel olarak yerleştirilmesi ve bu işlemin misoprostol ve/veya mifepristonla kombine edilmesi güçlü bir öneridir (61, 62).

Gerek spontan abortusların modern teşhis kriterleri, gerek RPL yönetimindeki hedefe yönelik immünolojik ve hormonal paradigmlar, gerekse indüklenmiş abortuslardaki medikalizasyon ve atravmatik cerrahi gelişmeler; gebelik kayıpları ve terminasyonu alanında hastanın otonomisini, konforunu ve gelecekteki üreme sağlığını koruyan eşsiz bir döneme girdiğimizi kanıtlamaktadır.

Referanslar Listesi

Mitchell D. Creinin, Daniel A. Grossman. "Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation." ACOG Practice Bulletin No. 225. October 2020. URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807380/>

National Center for Biotechnology Information. "Spontaneous Abortion." In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

URL:(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/>)

Mariëtte Goddijn, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Janine Elson, Astrid Marie Kolte, Sheena Lewis, Henriette Svarre Nielsen, Braulio Peramo, Siobhan Quenby, Marie-Louise van der Hoorn, Saskia Middeldorp, Saria Mcheik, Nathalie Vermeulen. "ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss." Update 2022, Final Version January 2023. URL:(https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline--Update-2022-Final-Version-January-2023_v2.pdf)

Kolte, A. M., et al. "Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group." Human Reproduction. 2015. URL:(<https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/SIGs/Early-pregnancy/Recommended-reading/Hum-Reprod2015Kolte4958.pdf>)

Merck Manuals. "Spontaneous Abortion - Early Pregnancy Disorders." Gynecology and Obstetrics. URL: <https://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/early-pregnancy-disorders/spontaneous-abortion>

MDPI. "Incidence and Spectrum of Chromosomal Abnormalities in Miscarriages Depending on Maternal Age." URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/1/8>

The OBG Project. "Early Pregnancy Loss: How to Make the Ultrasound Diagnosis." July 2018. URL: <https://www.obgproject.com/2018/07/19/early-pregnancy-loss-how-to-make-the-ultrasound-diagnosis/>

Peter M. Doubilet, Carol B. Benson, Tom Bourne, Michael Blaivas, Kurt T. Barnhart, Beryl R. Benacerraf, Douglas L. Brown, Roy A. Filly, J. Christian Fox, Steven R. Goldstein, John L. Kendall, Edward A. Lyons, Misty Blanchette Porter, Dolores H. Pretorius, Ilan E. Timor-Tritsch. "Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester." N Engl J Med. 2013; 369:1443-1451. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7065984/>

American College of Radiology (ACR). "ACR–ACOG–AIUM–SRU Practice Parameter for the Performance of Obstetrical Ultrasound." URL:((<https://gravitas.acr.org/PPTS/GetDocumentView?docId=28>))

Society of Family Planning. "Committee Consensus on Rh testing in early pregnancy." 2022. URL:((<https://societyfp.org/wp-content/uploads/2022/07/Society-of-Family-Planning-Committee-Consensus-on-Rh-testing-in-early-pregnancy-2022.pdf>))

Guidelines Review Committee, Sexual and Reproductive Health and Research (SRH), World Health Organization (WHO). "Abortion care guideline." 2022. URL:((<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190095/>))

Kasonde, P., et al. "Anti-D administration after early pregnancy loss." International Journal of Gynecology & Obstetrics. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7898700/>

Reproductive Health Access Project. "Insights: Rh-Negative Treatment After Early Pregnancy Loss or Termination." URL: <https://www.reproductiveaccess.org/resource/insights-rh-negative-treatment-after-early-pregnancy-loss-or-termination/>

National Center for Biotechnology Information. "Recurrent Pregnancy Loss." In: StatPearls [Internet]. URL:(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/>)

PubMed Central. "Cytogenetic analysis of spontaneous abortions products from a single center in Greece." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10231156/>

PubMed Central. "Frequency and pattern of chromosomal abnormality in products of conception." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12168345/>

Frontiers in Genetics. "Specific chromosomal abnormalities in spontaneous abortion." URL: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.1058261/full>

PubMed Central. "Analysis of chromosomal abnormalities in miscarriage material." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10309379/>

Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology. "Fluorescent in situ hybridization offers rapid diagnosis of chromosomal alterations from POC." URL: <https://www.jsafog.com/doi/10.5005/jp-journals-10006-1743>

PubMed Central. "Multiple aneuploid and non-mosaicisms in products of conception." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11143157/>

PubMed Central. "Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: CNV analysis." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7086225/>

ResearchGate. "The chromosomal characteristics of spontaneous abortion and its potential associated copy number variants." URL:(https://www.researchgate.net/publication/380129148_The_chromosomal_characteristics_of_spontaneous_abortion_and_its_potential_associated_copy_number_variants_and_genes)

American Society for Reproductive Medicine (ASRM). "Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion." 2012. URL: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/evaluation-and-treatment-of-recurrent-pregnancy-loss-a-committee-opinion-2012/>

LWW Journals. "Evaluation of Recurrent Pregnancy Loss: Thyroid disease in pregnancy." URL: (<https://cme.lww.com/files/EvaluationofRecurrentPregnancyLoss-1712780513700.pdf>)

ASRM Practice Committee. "Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: Etiology." URL: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/evaluation-and-treatment-of-recurrent-pregnancy-loss-a-committee-opinion-2012/>

Mariëtte Goddijn, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Janine Elson, Astrid Marie Kolte, Sheena Lewis, Henriette Svarre Nielsen, Braulio Peramo, Siobhan Quenby, Marie-Louise van der Hoorn, Saskia Middeldorp, Saria Mcheik, Nathalie Vermeulen. "ESHRE RPL Guideline Update 2022 - Patient Version." URL: (https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-patient-Guideline_Update-2022_Final-Version-January-2023.pdf)

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). "Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17)." URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17/>

PubMed Central. "Treatment of Recurrent Pregnancy Loss Related to Immune Factors." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10298962/>

ESHRE. "Management of Recurrent Pregnancy Loss Guideline Summary." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6276652/>

National Center for Biotechnology Information. "Antiphospholipid Syndrome." URL: [\(\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/\)\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/)

MDPI. "Autoimmunity and Recurrent Pregnancy Loss." URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/3/1295>

PubMed Central. "The role of immune cells and cytokines in recurrent pregnancy loss." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12292111/>

Blood (ASH Publications). "Inherited thrombophilia and recurrent miscarriage." URL: <https://ashpublications.org/hematology/article/2024/1/672/526163/Inherited-thrombophilia-and-recurrent-miscarriage>

MDPI. "Thrombophilia and recurrent pregnancy loss screening and treatment guidelines 2024." URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/22/6871>

The Hospitalist. "Recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilias: Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates? The ALIFE2 Trial." URL: <https://blogs.the-hospitalist.org/content/recurrent-pregnancy-loss-and-inherited-thrombophilias-does-low-molecular-weight-heparin>

Oncology Practice Management. "Daily LMWH Not Beneficial in Pregnant Women with Inherited Thrombophilia and Recurrent Miscarriage." January 2023. URL: <https://oncpracticemanagement.com/issues/2023/january-2023-vol-13-no-1/daily-lmwh-not-beneficial-in-pregnant-women-with-inherited-thrombophilia-and-recurrent-miscarriage>

Siobhan Quenby, Katie Booth, Louise Hiller, Arri Coomarasamy, Paulien G. de Jong, Eva N. Hamulyák, Luuk J. Scheres, Thijs F. van Haaps, Lauren Ewington, Shreeya Tewary,

Mariëtte Goddijn, Saskia Middeldorp. "Effect of LMWH in inherited thrombophilia (ALIFE2)." URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12298713/>

ESHRE. "Guidelines for Recurrent Pregnancy Loss (Stakeholder Review)." URL:((

[/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/ESHRE-RPL-Guideline-update-2022Draft-for-stakeholder-review.pdf?la=en&hx0026;hash=776C43F5356F1D388EE292F53A3B5BEA7241BAD2\)\)](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/ESHRE-RPL-Guideline-update-2022Draft-for-stakeholder-review.pdf?la=en&hx0026;hash=776C43F5356F1D388EE292F53A3B5BEA7241BAD2)

PubMed Central. "Risks with anticoagulation in inherited thrombophilia." URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11665543/>

Arri Coomarasamy, Adam J. Devall, Versha Cheed, Hoda Harb, Lee J. Middleton, Ioannis D. Gallos, Helen Williams, Abey K. Eapen, Tracy Roberts, Chriscasimir C. Ogwulu, Ilias Goranitis, Jane P. Daniels, Amna Ahmed, Ruth Bender-Atik, Kalsang Bhatia, Cecilia Bottomley, Jane Brewin, Meenakshi Choudhary, Fiona Crosfill, Shilpa Deb, W. Colin Duncan, Andrew Ewer, Kim Hinshaw, Tom Holland, Feras Izzat, Jemma Johns, Kathiuska Kriedt, Mary-Ann Lumsden, Padma Manda, Jane E. Norman, Natalie Nunes, Caroline E. Overton, Siobhan Quenby, Sandhya Rao, Jackie Ross, Anupama Shahid, Martyn Underwood, Nirmala Vaithilingam, Linda Watkins, Catherine Wykes, Andrew Horne, Davor Jurkovic. "The PRISM trial: A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial." PubMed Central. URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7408486/>

Miscarriage Association. "Research: The PRISM Trial." URL: <https://www.miscarriageassociation.org.uk/research/the-prism-trial/>

ESHRE. "Review Report on ESHRE RPL Guideline Update 2022." January 2023. URL:((<https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL->

Guideline--Update-2022-REVIEW-REPORT ESHRE-
Website January-2023.pdf))

National Center for Biotechnology Information.
"Progesterone for treating threatened miscarriage."
URL:((<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558714/>))

Rima K. Dhillon-Smith, Lee J. Middleton, Kirandeep K. Sunner, Versha Cheed, Krys Baker, Samantha Farrell-Carver, Ruth Bender-Atik, Rina Agrawal, Kalsang Bhatia, Edmond Edi-Osagie, Tarek Ghobara, Pratima Gupta, Davor Jurkovic, Yacoub Khalaf, Marjory MacLean, Chris McCabe, Khashia Mulbagal, Natalie Nunes, Caroline Overton, Siobhan Quenby, Rajendra Rai, Nick Raine-Fenning, Lynne Robinson, Jackie Ross, Andrew Sizer, Rachel Small, Alex Tan, Martyn Underwood, Mark D. Kilby, Kristien Boelaert, Jane Daniels, Shakila Thangaratinam, Shiao-Yng Chan, Arri Coomarasamy. "Levothyroxine therapy in euthyroid women with thyroid peroxidase antibodies: TABLET trial." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9066946/>

ESHRE Guideline Group. "Update on thyroid antibody targets for RPL." URL:(https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline--Update-2022-Final-Version-January-2023_v2.pdf)

ESHRE. "TSH and thyroid antibody targets for RPL." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6276652/>

RCOG. "Best practice in abortion care." Evidence sources. URL: <https://www.rcog.org.uk/media/geify5bx/abortion-care-best-practice-paper-april-2022.pdf>

World Health Organization (WHO). "Clinical practice handbook for quality abortion care." 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075207>

WHO News. "New clinical handbook launched to support quality abortion care." June 2023. URL:

<https://www.who.int/news/item/12-06-2023-new-clinical-handbook-launched-to-support-quality-abortion-care>

U.S. Food and Drug Administration (FDA). "Questions and Answers on Mifepristone for Medical Termination of Pregnancy." URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/questions-and-answers-mifepristone-medical-termination-pregnancy-through-ten-weeks-gestation>

Ipas. "Clinical Update: Recommendations for Abortion before 13 weeks gestation." URL: <https://www.ipas.org/clinical-update/english/recommendations-for-abortion-before-13-weeks-gestation/medical-abortion/mifepristone-and-misoprostol-recommended-regimen/>

Excellence. "Medication Abortion Protocols." URL: <https://www.excellence.org/list-of-pearls/medication-abortion/?categoryName=&searchTerms=&featured=False&bookmarked=False&sortColumn=date&sortDirection=Descending>

Reproductive Health Access Project. "Protocol Summary for Medication Abortion with Mifepristone and Misoprostol." URL: https://www.reproductiveaccess.org/wp-content/uploads/2024/05/2025-06-Protocol-for-MAB-with-Mife_Miso_Final.pdf

Reproductive Health Access Project. "Protocol for MAB with Misoprostol Only." URL: <https://www.reproductiveaccess.org/wp-content/uploads/2025/01/2025-1-Protocol-for-MAB-with-Miso-Only.pdf>

WHO Document Delivery. "Clinical practice handbook for quality abortion care (Draft)." URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/reproductive-health/clinical-practice-handbook-for-quality-abortion-care.pdf?sfvrsn=e82e253c_7

PubMed Central. "Surgical methods for induced abortion: vacuum aspiration vs D&C WHO guidelines." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8407039/>

PubMed Central. "Surgical treatment for miscarriage during the first trimester: MVA vs EVA vs D&C." URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7667767/>

Society of Family Planning (SFP). "Clinical guidelines: Cervical dilation before first-trimester surgical abortion." URL: <https://societyfp.org/wp-content/uploads/2024/05/sfp-clinical-guidelines-cervical-dilation-before-first-trimester-surgical-abortion-b14-weeks-gestation-1.pdf>

SRHR. "Cervical priming prior to surgical abortion: Recommendations 17-20." URL: <https://srhr.org/abortioncare/chapter-3/pre-abortion-3-3/cervical-priming-prior-to-surgical-abortion-recommendations-17-20-3-3-7/>

Ipas. "Clinical Update: Cervical Preparation." URL: <https://www.ipas.org/clinical-update/english/recommendations-for-abortion-before-13-weeks-gestation/vacuum-aspiration/cervical-preparation/>

National Center for Biotechnology Information. "Surgical induced abortion cervical priming protocols WHO 2022." URL: [\(\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK617995/box/ch3.box30/?report=objectonly\)\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK617995/box/ch3.box30/?report=objectonly)

WHO Extranet. "Medical management of abortion & post-abortion care." URL: [\(\(https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Day-3_session-9.3_Laurence-Laser.pdf\)\)](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Day-3_session-9.3_Laurence-Laser.pdf)

