

# TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİNİN AÇIKLANMASINA YÖNELİK YENİ YAKLAŞIMLAR

## NEW APPROACHES TO EXPLAINING THE ETIOLOGY IN RECURRENT PREGNANCY LOSSES

Ezgi Gizem BERKAY<sup>1</sup> , Seher BAŞARAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** E.G.B. 0000-0002-1967-705X; S.B. 0000-0001-8668-4746

**Cite this article as:** Berkay EG, Basaran S. New Approaches to explaining the etiology in recurrent pregnancy losses. J Ist Faculty Med 2021;84(1):135-44. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0008

### ÖZET

Tekrarlayan gebelik kayıpları tüm dünyada yaklaşık %1-3 oranında görülmekte olup, yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Gebelik, üreme hücrelerinin üretiminden başlayarak, fertilizasyon, implantasyon, embriyolojik gelişim süreçleri, plasantanın oluşumu, feto-maternal kan dolaşımının sağlanması ve gebeliğin devamını kapsayan oldukça geniş ve farklı süreçleri içermektedir. Bu süreçlerden herhangi birinde, ilişkili bir yolağı etkileyen faktörler gebelik kayıplarında alta yatan sebep olabilir. Yeni teknolojiler ile birlikte gebelik kayıplarında etiolojide yer alan genetik faktörlerin sadece kromozom anomalileri değil, tek gen mutasyonları ya da farklı genetik faktörlerin de olduğu gösterilmektedir. Yeni gen/lerin tanımlanması ve yolların aktivitesinin anlaşılması sebebi açıklanamayan olgu grubunda tanı ve tedavi yaklaşımlarını değiştirebilecek güçtedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kayıpları, yeni nesil dizileme, genetik

### ABSTRACT

Recurrent pregnancy losses are seen in approximately 1-3% of the world's pregnancies and it has been a subject that has been studied for years. Pregnancy includes the production of fertile cells, fertilization, implantation, embryological development processes, the formation of the placenta, the provision of fetomaternal blood circulation and the continuity of pregnancy. Factors affecting an associated pathway in any of these processes may be the underlying cause of pregnancy loss. With the new technologies, it has started to be shown that genetic factors in etiology in pregnancy losses are not only chromosome anomalies, but also single-gene mutations or different genetic factors. The identification of new gene/s and the understanding of the activity of the pathways are compelling enough to change the diagnosis and treatment approaches in the unexplained cases group.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, next generation sequencing, genetics

### GİRİŞ

Bir gebeliğin 20. haftadan önce veya fetal ağırlık 500 gr'ın altında iken kendiliğinden sonlanması 'abortus', etiyojik nedenden bağımsız ilk trimesterdeki tüm gebelik kayıpları ise 'erken gebelik kayıpları' olarak tanımlanmaktadır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %15-25'sinin kayıp ile sonlandığı bildirilmektedir (1). 2008-2013 yılları arasında Türkiye'de spontan gebelik kaybı oranı %14 olarak bildirilmiştir (2). Aynı grup tarafından 2013-2018 yılları arasında 5141 kadın ile yapılmış olan demografik çalışmada ise ülkemizde ka-

dınların %22'sinin hayatları boyunca en az bir kez gebelik kaybı yaşadığı, tüm gebeliklerin %13'ünün düşükle sonlandığı ve %5,9'unun ise 2 veya daha fazla sayıda abortusu olduğu tespit edilmiştir (3).

İki veya daha fazla gebelik kaybı 'tekrarlayan gebelik kaybı' (TGK) olarak tanımlanır, ancak Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), ultrasonografik (USG) incelemede saptanamayan biyokimyasal ve/veya ektopik gebelik kayıplarının da bu tanımlamaya eklenmesini önermiştir (4). Bir sonraki gebeliğin de kayıpla sonlanma riski, abortus

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ezgiberkay5@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 27.01.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 29.01.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 31.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.02.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 15.05.2020

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

sayısı arttıkça ve anne yaşı ilerledikçe artmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri uygulamalarından elde edilen bilgiler ışığında ileri anne yaşının ve gebeliğin düşükle sonlanma riskinin, oositlerde anöploidi saptanma oranı ile orantılı olduğu bilinmektedir. Anne yaşı <35 olduğunda spontan abortus riski %10 iken, anne yaşı 43 olduğunda bu oran %50 civarındadır (5). İleri baba yaşının da spontan abortuslar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (6).

TGK etiolojisinde, immünolojik, genetik, endokrin, anatmik, çevresel faktörler ve enfeksiyonlar yer alır. Tüm bu incelemelere rağmen TGK olguların yaklaşık %50'sinde etioloji belirlenmemektedir (7, 8).

### İmmünolojik faktörler

İmmünolojik faktörlerin sebebi bilinmeyen TGK olgularının ~%20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (9-11).

Gebelik kayıpları ile en sık ilişkilendirilen otoimmün hastalık, sistemik lupus eritematozus (SLE) ile birlikteliği sık olan antifosfolipid sendromudur (APS). Bu sendromda, ilk trimesterde abortus riskinde artış olmamakla birlikte, ikinci trimesterde risk ~%20 artar. APS'de tespit edilen otoantikörler (anti-kardiyolipin, lupus antikoagülanı, anti  $\beta$ 2 glikoprotein-1), gebelik kaybı ile ilişkisi kesinleşmiş tek otoantikör grubudur ve TGK öyküsü olan tüm kadınlarda bakılması önerilmektedir. Bu otoantikörler, villöz trofoblastların farklılaşmasını ve ekstravillöz sitotrofoblastların desiduaya invazyonunu inhibe ederek (12, 13), sinsityotrofoblastların apoptozunu indükler (14) ve maternal immün yolakları aktive ederek etkisini trofoblastlar üzerinde gösterir (15). Ayrıca açıklanamayan küçük damar trombozlarına ve <34.GH'da şiddetli preeklampsi ve plasental yetmezliğe neden olurlar. Etkisini plasental tromboksan sentezini arttırıp, prostasiklin sentezini azaltarak ve aneksin V'i plasentadan uzaklaştırarak sağlar. Düşük doz aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi etkilidir.

Maternal sitotoksik antikörler, MHC-II uyumsuzlukları, gebelik ürünü olan plasentaya karşı artmış maternal immün reaksiyon, natural killer (NK) ve T-lenfositlerin fonksiyon bozuklukları, artmış NK hücre ve T-helper Th1/Th2 oranı olası nedenler arasındadır. Etiyolojinin araştırılması amacıyla maternal HLA taramasının ya da lenfosit fonksiyon incelemesinin ise rutin olarak yapılması önerilmemektedir (4). Son dönemlerde maternal immün düzenleyici genler üzerinde çalışmalara ağırlık verilmiş olup interlökinler, natural killer hücre yanıtı, CD4 T-helper hücre dengesi ve HLA allelleri ile ilişkili yolak/genler incelenmektedir. Kortikosteroid tedavisi, TGK endikasyonunda etkinliği gösterilemediğinden fetal ve maternal olası yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (16, 17). IVIG kullanımı ise tartışmalı bir konudur ve yeterli çalışma bulunmamaktadır (18).

### Endokrin faktörler

Tiroid fonksiyon bozukluklarının over disfonksiyonuna ve luteal faz defektine yol açarak sporadik abortusa neden

olabileceği bilinmektedir. TGK olgularında TSH ölçümü ile hipotiroidi taraması yapılabilir. Obezite, over fonksiyonlarını bozarak inflamatuvar bir süreç meydana getirir. Polikistik over sendromu'nda görülen hiperinsülinemi ve androjen hormonların yüksekliğine sekonder plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeyinde görülen artış, abortus riskini arttırır. Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme ve düzenli egzersiz ile insülin direnci kontrol altına alınabilir. Ayrıca metformin kullanımı ile glukoz toleransında artış, androjen seviyelerinde azalma ve fertilitate artışı sağlanabilmektedir. Luteal faz, korpus luteum aktivitesi ile implantasyonun gerçekleştiği dönemdir ve endometriumun reseptivitesinde etkindir. Luteal faz defektinin tayininde anlık biyopsi ve progesteron tayini konusu tartışmalıdır. En uygun yaklaşımın LH piki ile adet tarihi arasındaki süreyi yani luteal faz süresini tespit etmektir. Bu sürenin <13 gün olması anormaldir. Tedavide klomifen sitrat ve progesteron verilmektedir. Prolaktin yüksekliğinin de ovulatuvar disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. Hiperprolaktinemi, hipolatamus-hipofiz-over yolağını bozarak folikül ve oosit matürasyonunu etkiler ve kısa luteal faza neden olur. Tekrarlayan gebelik kayıplarında prolaktin seviyeleri dopamin agonistleri ile normal düzeylere geldiğinde sonraki gebelikler sorunsuz tamamlanmaktadır. D vitamini, gebelik kayıpları olan anne adaylarında düşük seviyelerde saptanmakta ve TGK'nın olası nedenlerinden biri olarak öne sürülse de, tedavi ile normal düzeye geldiğinde canlı doğum ya da gebeliğin devamı üzerinde olumlu bir etkisi saptanmamıştır (19) (Tablo 1).

### Anatomik faktörler

Uterin faktörleri oluşturan uterus kavitesini ve serviksi etkileyecek her türlü durumun abortusla sonuçlanabileceği açıktır. Dişi genital sistem anomalileri genel popülasyonda %4,3, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda ise %12,6 oranında saptanmaktadır (20). Toplumda ve tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda en sık saptanan uterin anomali septat uterus (septum uteri). Bu gebeliklerin %65'i genellikle ikinci trimesterde gebelik kaybı ile sonlanır. Buradaki sorun embriyolojik dönemde uterin septumun rezorbe olmamasıdır. Tanı ve takipte USG ve HSG, şüpheli olgularda MRI ile tanı konulabilir ve historokopik septoplasti ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Doğumsal anatomik bir anomali olan Müllerian kanal defektlerinin TGK olgularında görülme sıklığı yaklaşık %10'dur (21). Embriyolojik dönemde paramezonefrik kanalların inkomplet birleşimi ile bikornuat uterus oluşur. Tek paramezonefrik kanalın gelişimi ile de unikornuat uterus meydana gelir. Bu olguların %40'ında aynı tarafta unilateral renal agenezi de bulunabildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kazanılmış anatomik faktörler ise *myoma uteri*, *endometriyal polipler* ve *intrauterin yapışıklıklardır*. Submüköz

**Tablo 1:** TGK ile ilişkili olduğu düşünülen endokrin faktörler ve güncel yaklaşımlar (4)

Endokrin faktör	TGK ile ilişkisi	Prognosa etkisi	Tedavi
Hipotiroidi	Sadece sporadik gebelik kaybı ile ilişkili	Var	Levotiroksin ile resplasman tedavisi
Subklinik hipotiroidi	Var	Yeterli veri yok	TGK ile ilişkili ise net bir yaklaşım yok
Hipertiroidi	Yok	Yeterli veri yok	Propiltiourasil tedavisi
TPO antikorları	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Çalışmaların artırılması gerekli
TG antikorları	Yok	Anlamli, çalışmaların artırılması gerekli	Çalışmaların artırılması gerekli
PKOS	Var	Yok	Sporadik gebelik kayıplarında metformin çalışmaları mevcut, TGK'da yeterli malıma yok
İnsülin direnci	Anlamli	Çalışma yok	Çalışma yok
Açlık insülin düzeyi	Tartışmalı	Çalışma yok	Çalışma yok
Açlık glukoz düzeyi	Yok	Çalışma yok	Çalışma yok
Prolaktin düzeyi	Tartışmalı	Anlamli	Var
Over rezervi	Yeterli veri yok	Azalmış over rezervi = Azalmış canlı doğum	Çalışma yok
Luteal faz yetmezliği	Tartışmalı	Yok	Var
Androjen/testosteron düzeyi	Tartışmalı	Yok	-
Artmış serbest androjen düzeyi	-	Olası	-
Vitamin D düzeyi	Tartışmalı	Yeterli veri yok	D vitamini replasmanı
Artmış serum LH düzeyi	Tartışmalı	Tartışmalı	Çalışma yok
Hiperhomosisteinemi	Tartışmalı	Yeterli veri yok	Yüksek doz folik asit ve B6 vitamini replasmanı

myomlar (%4,5) ve endometriyal polipler (%2-3) uterin kaviteyi ve embriyonun implantasyonunu bozarak fetal kayba yol açabilirler (21, 22). İntrauterin yapışıklıklar ise tekrarlayan küretaj ve/veya enfeksiyonlara sekonder olarak meydana gelir ve bu olguların %40-80'inde gebelik kaybı gözlenir.

### Enfeksiyonlar

Tekrarlayan gebelik kayıplarında bilinen etiyolojik faktörler içinde en az görülendir. Spontan abortusla ilişkisi iyi bilinmesine karşın TGK ilişkisi gösterilememiştir. *Ureaplasma urealiticum* ve *Mycoplasma hominis* bu konuda en çok ilişkilendirilen mikroorganizmalardır. Bu olgu grubunda TORCH grubu, serviks kültürü ve biyopsi taraması gereksiz olarak kabul edilmektedir (4). İlk trimesterde bakteriyel vaginosis varlığı, gebeliğin 2. trimester gebelik kaybı ya da preterm doğum ile sonlanması açısından risk oluşturduğu bilinmekle birlikte, 1. trimester kayıpları için ise veriler anlamsızdır, klindamisin tedavisi ile gebeliğin

termde sonlanması ve canlı bebek sahibi olma oranları artmaktadır (23).

### Çevresel faktörler

Sigara, alkol ve günde >300 mg kafein kullanımı, isoretinonin, ağır metal, çözücüler ve kimyasal maddelere maruziyet sorgulanmalıdır.

### Anembriyonik ve biyokimyasal gebelikler

Boş gebelik (blighted ovum) olarak da bilinen anembriyonik gebelikler, büyüyen ve gelişen gebelik kesesi olmasına rağmen, embriyonal gelişimin gözlenmediği durumdur ve çoğunlukla gebelik kaybı ile sonuçlanır (~%50). Akraba evliliği ve boş gebelik öyküsü birlikte olduğunda TGK'nın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (%31,5 vs %68,5) (24). Bu durum, fetusta letal bir otozomal resesif hastalık olasılığını desteklemektedir.

Biyokimyasal gebelik ise maternal idrarda ve serumda hCG pozitifliğinin görülmesine rağmen, ultrasonografik

veya histolojik olarak gebelik materyalinin tespit edilememesidir. Gerileyen trofoblast, klinik olarak tespit edilmeden önce embriyo kaybı ve kimyasal gebelik olarak da adlandırılmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin sıkça kullanılmaya başlanması ve embriyo transferi sonrası 14 ila 17. günler arasında  $\beta$ -HCG ölçümlerinin yapılması ile daha fazla tespit edilebilir hale gelmiştir. Uzun yıllardır gebelik kaybı kategorisinde değerlendirilmemesine rağmen, etiolojide rol oynayan mekanizmaların daha çok anlaşılmasıyla kromozomal anomaliler, anatomik, immünojenetik veya başka nedenlerle endometriyal reseptivitenin uygun olmamasına bağlı olarak implantasyon defektleri ya da farklı etiolojik nedenlerle daha erken haftalardaki gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25).

### Erkek faktörü

Tekrarlayan gebelik kayıpları, yakın zamana kadar sadece kadın sağlığı ile ilişkili faktörlerden kaynaklanan bir sorun olarak kabul edilmiştir. Bir erkek hamileliği sağlarsa, gametleri normal kabul edilip, gebelik kaybının genetik, endokrinolojik, anatomik faktörlerden otoimmün hastalıklara kadar kadınlardan kaynaklandığına inanılmaktaydı. Son yıllarda TGK etiyojisinde olası etiolojik faktörler arasında erkek faktörünün de olduğu kabul edilmiştir. İleri paternal yaş ile spermatogenez sırasında mitoz ve mayoz bölünmelerde kromozomal segregasyonda sorun oluşabileceği ve kromozomal anomaliler açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir (26). Sperm DNA fragmantasyonu analizleri ile bazı olguların açıklanabileceği bildirilmektedir (19) ancak analizlerde standart bir prosedür olmadığı, etkisi tam bilinmediği ve belirli bir tedavi yöntemi bulunmadığı için bu konu tartışmalıdır.

### Genetik faktörler

#### Kromozomal faktörler

Abortusların %80'i ilk trimesterde meydana gelmektedir. İlk trimesterde meydana gelen gebelik kayıplarının en sık nedeni (%50-70) fetal kromozom anomalileridir. Abortus materyalinde en sık görülen kromozom anomalisi triploidi ve monozomi X'dir. Bu anomaliler için tekrar riskinde artış beklenmez. Otozomal kromozom anomalilerinden trizomiler de sıklıkla gözlenir ve ileri anne yaşı ile görülme sıklığı artmaktadır (19). Kromozom anomalilerinin saptanmasında en eski ve en bilinen yöntem konvensiyonel sitogenetik analizlerdir. Bölünme esnasında hatalı segregasyon, kromozom kırıklarının hatalı onarımı/onarılamaması, rekombinasyonda hatalar gibi mekanizmalar kromozom anomalisi oluşmasında ana nedenlerdir. Trizomiler sporadik oluşurlar ve TGK ile ilişkili değildir, ancak gonadal mozaizm nedeniyle aynı trizomi ya da yapısal anomali tekrarlayabilir. Bağımsız spontan abortus materyallerinde aynı anomalinin saptanması ile tanı konulabilir ve bu durumda genetik danışmada daha yüksek tekrarlama riski verilir.

Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılığı genel popülasyonun yaklaşık 1/500'ünde görülmektedir. Fenotipik olarak

normal olan bu bireylerde infertilite oranı, TGK ve kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski artmıştır. İnfertilite için, otozomal kromozomlardaki dengeli kromozom anomalileri, cinsiyet kromozomlarına göre daha yüksek risk oluşturur. Tekrarlayan gebelik kayıplarında maternal ya da paternal kromozom anomalisi tespit edilme oranı ilk düşükte %2,2, ikinci düşükte %4,8, üçüncü düşükte ise yaklaşık %5,2'dir (27). Parental karyotip analizlerinde ~%5-8 oranında dengeli taşıyıcılık saptanır ve TGK yani spontan oluşan gebelik kaybı olan çiftlerde maternal taşıyıcılık daha sıklıkla (2/3) saptanırken, infertilite öykülü çiftlerde paternal faktör ön plandadır. En sık rastlanılan anomali dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığıdır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında abortus materyallerinde fetal kromozom analizi yapılmalı, dengesiz yapısal kromozom anomalisi saptandığında parental karyotipleme ile dengeli bir translokasyon taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Fetal dokuda mikroarray/aCGH incelemeleri ise abortus materyalinin mikrobiyal kontaminasyonu söz konusu olduğunda ya da fetal kromozom analizi normal sonuçlandığında submikroskopik dengesiz anomalilerin tanımlanması için önerilmektedir (28).

### Kalıtsal trombofililer

Trombofililer ile TGK arasındaki ilişki bilinmekte ve sıklıkla da tartışılmaktadır. Faktör V Leiden (FVL), Protrombin geni, Protein C ve S eksikliği, Antitrombin III eksikliği ve *MTHFR* gen mutasyonları bilinen nedenler arasındadır. Gebelik esnasında tromboza eğilimde artış olduğu bilinmektedir. Bunun nedenleri fibrinojen, faktör V, VII, VIII, X, PAI oranlarında artma ve protein S oranlarında azalma; bunlara bağlı olarak da aktive protein C direncinin meydana gelmesidir. Herediter trombofililerin TGK olgularında taranması konusunda kesinleşmiş bir yaklaşım yoktur. Klinik öyküde veya aile öyküsünde trombofilie yatkınlık bulgusu varsa taranması gerektiği herkes tarafından kabul edilmektedir. Olguda venöz-tromboz öyküsü mevcutsa heparin profilaksisi önerilmektedir. Trombofil gen panelinde tespit edilmiş patojenik varyant taşıyan olgularda düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin profilaksisinin gebeliğin devamında etkisi olmadığı gösterilmiştir (29).

### Tek gen hastalıkları

Metabolik hastalıklar, hemoglobinopatiler ve X'e bağlı kalıtılan tek gen hastalıkları erken intrauterin dönemde gebelik kaybına yol açabilmektedir. Hemoglobinopatilerden  $\alpha$  Talasemi majör (Bart sendromu) sıklıkla hidrops ile ilişkilendirilir. Metabolik hastalıklar çoğunlukla otozomal resesif kalıtım kalıbına uygun aktarılırlar. Lizozomal defektler, aminoasit metabolizması bozuklukları, mukopolidozlar, önemli metabolik yollarda etkin enzimlerin eksiklikleri, ağır iskelet displazileri, mitokondriyal defektler, glikojen depo hastalıkları ve yağ asidi oksidasyon defektleri TGK etiyojisinde etkin metabolik hastalıklardandır.

X'e bağlı kalıtılan ölümcül etkili tek gen hastalıklarında genellikle erkek fetuslar etkilenir. Bu 'ölümcül mutasyon hipotezi' hakkında olumlu ve olumsuz görüş bildiren yayınlar olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

İleri paternal yaş ile sperm üzerinde meydana gelen gen içi mutasyonlar, DNA replikasyonu aşamasında oluşan kopya sayısı hataları ve DNA tamir bozuklukları tek gen hastalıkları açısından risk oluşturmaktadır (6). Yapılan çalışmalar ile bu etkinin gösterildiği hastalıklar ve ilişkili oldukları genler Tablo 2'de belirtilmiştir.

#### **Sebebi açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojiyi açıklamaya yönelik gen polimorfizm çalışmaları**

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda gebelik ile ilişkili yolak genlerinin polimorfizmleri araştırılmış (Tablo 3), ancak yüksek toplum frekansları nedeniyle TKG ile ilişkisi kesinleştirilememiştir.

#### **Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojiyi açıklamaya yönelik yeni nesil dizileme çalışmaları**

Tekrarlayan gebelik kayıpları olgularında altta yatan genetik bir neden olma ihtimali oldukça yüksektir (32). Sebebi bilinmeyen gebelik kayıpları altında şu ana dek saptanamamış genetik bir neden olduğu düşünülmekte, bu konu üzerine birçok araştırma yürütülmekte, aday gen/ler saptanması amaçlanmaktadır.

TKG olgularında genetik faktörlerin araştırılması amacıyla Sanger dizileme tekniği ile birçok çalışma yürütülmüş, ilişkili olabileceği ön görülen *AMN*, *THBD*, *PROCR*, *VEGF*, *TP53*, *NOS3*, *JAK2* gibi genler incelenmiş ancak yeterli bir sonuca ulaşılamamıştır (33). Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) TKG ile ilişkili olabilecek genomik bölgeler ve SNP'lerin tespit edilmesi amaçlanmış, *HLA* genleri, *FHIT*, *FAM154A*, *PDEA* ve *GRIK2* genlerindeki bazı polimorfizmlerin risk artışı ile ilişkili olabileceği belirtilmiş, ancak önemli bir moleküler belirteç tespit edilememiştir (32).

**Tablo 2:** İleri paternal yaşın risk artışına yol açtığı bilinen tek gen hastalıkları (6)

Hastalık	Gen	Toplum riski	Paternal yaş >40 ise risk
Akondroplazi	<i>FGFR3</i>	1/15.000	1/1250
Apert sendromu	<i>FGFR2</i>	1/50.000	1/5263
Crouzon sendromu	<i>FGFR2</i>	1/50.000	1/6250
Pfeiffer sendromu	<i>FGFR2</i>	1/100.000	1/16.666
Aniridi	<i>PAX6</i>	1/40.000	Bilinmiyor
Wilms tümörü	<i>WT1</i>	1/10.000	1/4761
Bilateral retinoblastoma	<i>RB1</i>	1/15.000	1/3000
Hemofili A	<i>F8</i>	1/10.000	Bilinmiyor
Fibrodisplazi ossifikans	<i>ACVR1</i>	1/2.000.000	Bilinmiyor
Lesch-Nyan sendromu	<i>HPRT1</i>	1/380.000	Bilinmiyor
Marfan sendromu	<i>FBN1</i>	1/3000	Bilinmiyor
Multipl endokrin neoplazi 2A, 2B	<i>RET</i>	1/35.000	1/17.500
Nörofibromatozis 1	<i>NF1</i>	1/3000	1/1034
Oküloodontodijital sendrom	<i>GJA1</i>	Nadir	Bilinmiyor
Osteogenezis imperfekta	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	1/10.000	1/4000
Polikistik böbrek hastalığı	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	1/1000	1/833
Gardner sendromu	<i>APC</i>	1/2000	Bilinmiyor
Progeria sendromu	<i>LMNA</i>	Nadir	Bilinmiyor
Tanatoforik displazi	<i>FGFR3</i>	1/20.000	1/6290
Treacher-Collins sendromu	<i>TCOF1</i>	1/10.000	Bilinmiyor
Tübero skleroz	<i>TSCL2</i>	1/5800	Bilinmiyor
Waardenburg sendromu	<i>PAX3</i>	1/20.000	Bilinmiyor

**Tablo 3:** TGK ilişkili olduğu düşünülen polimorfik gen varyantları (31)

Gen	Etkili olduğu yolak-olası etki	Değişim-rs numarası
ACE	Koagülasyon-trombofili	I/D (rs1799752)
ALPP	Plasental alkalın fosfataz	265A>T (rs13026692)
AMN	Amniyon ilişkili transmembran proteini, gastrulasyonda ekstraembriyonik viseral endoderimde eksprese	829A>G(rs146499374) 1339_1344dupGCCGGG
BAX	Ovum ve embriyoda aktif apoptotik yolak	-179A>G (rs751678403)
C4BPA	Kompleman sistemi düzenlenmesi	359G>A (rs867500835) 671T>C (rs116795518) 1268G>A (rs116700161)
C4BPB	Kompleman sistemi düzenlenmesi	694A>G (rs141922788)
CD46	Kompleman sistemi	971C>T (rs41317833) 638A>T
CTLA4	İmmünite-immün tolerans	+49A>G (rs232775)
DICER	Epigenetik	rs3742330
DROSHA	Epigenetik	rs10719
eNOS	Vasküler daralma/genişleme	894G>T (rs1799983)
EPCR	Koagülasyon-trombofili	1652C>G (rs867186)
F13A1	Koagülasyon-trombofili	103G>T (rs5985) 614A>T (rs3024477) 1694C>T (rs5982)
F2	Koagülasyon-trombofili	20210G>A (rs1799963)
F5	Koagülasyon-trombofili	rs6025
FGB	Koagülasyon-trombofili	-455G>A
FOXD1	İmplantasyon	1067C>G (rs917127030) 1092C>G (rs992724147) 1285_1286insGCCGCG (rs370819776)
FOXP3	İmmünite-immün tolerans	-924A>G (rs2232365)
FOXP4	İmmünite-immün tolerans	-3279C>A (rs3761548)
FOXP5	İmmünite-immün tolerans	delATT (rs5902434)
FOXP6	İmmünite-immün tolerans	rs2294021
HLA-G	MHC sınıf I proteini, immünite	-1179G>A (rs1233335) -1573T>C (rs1632948) -1746C>A (rs1736937)
IL-1 $\beta$	İmmünite-immün tolerans	-511T>C (rs16944)
IL-10	İmmünite-immün tolerans	-819C>T (rs1800871) 2195A>G (rs1518111)
IL-17	İmmünite-immün tolerans	-197G>A (rs2275913)
IL-18	İmmünite-immün tolerans	137G>C (rs187238)
IL-6	İmmünite-immün tolerans	-634C>G (rs1800796)
mir125a	Epigenetik	rs12976445 rs41275794
mir27a	Epigenetik	rs895819
mir423	Epigenetik	rs6505162

<i>mir449b</i>	Epigenetik	rs10061133
<i>MMP2</i>	Endometriyal ekstraselüler matriks düzenlenmesi	-735C>T (rs2285053)
<i>MMP9</i>	Endometriyal ekstraselüler matriks düzenlenmesi	-1562C>T (rs34016235)
<i>MTHFR</i>	Koagülasyon	677C>T (rs1801133) 1298A>C (rs1801131)
<i>PAI-1</i>	Koagülasyon	-844G>A (rs2227631) 11053T>G (rs7242) -816A>G (rs1799889; 4G/5G polimorfizmi)
<i>PGR</i>	Oosit gelişimi, implantasyon, plasenta gelişimi	Val660Leu (rs1042838)
<i>PKR2</i>		rs6053283
<i>RAN</i>	Epigenetik	rs14035
<i>SELP</i>	İmmünite-immün tolerans	2123C>G (rs6127)
<i>SERPINC1</i>	Koagülasyon	786G>A (rs2227589)
<i>TAFI</i>	Koagülasyon-trombofili	505G>A (rs3742264)
<i>THBD</i>	Koagülasyon-trombofili	1418C>T (rs1042579) 457T>G
<i>TIMP-3</i>	Metalloproteinaz inhibitörü, bağ dokusu düzenlenmesi	-1604C>T (5749511); -914A>G (rs2234921)
<i>TIMP-4</i>	Metalloproteinaz inhibitörü, bağ dokusu düzenlenmesi	*387G>A (rs17035945)
<i>TGF-B1</i>	İmmünite-immün tolerans	915G>C (rs1800471)
<i>TNF-α</i>	İmmünite-immün tolerans	-863C>A (rs1800630)
<i>TP53</i>	Vasküler fonksiyonlar ve embriyo gelişimi	Arg72Pro (rs1042522)
<i>VEGFA</i>	Vasküler fonksiyonlar	-2549 I/D (rs35569394) -1154G>A (rs1570360)
<i>VEGFR-2</i>	Vasküler fonksiyonlar	1719A>T (rs1870377)
<i>XPO5</i>	Epigenetik	rs11077

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanılmaya başlanması ile tanı ve araştırma alanlarında büyük atılımlar meydana gelmiştir. Panel testleri ile belli bir fenotiple ilişkilendirilmiş genler aynı anda dizilenebilmektedir. Tüm Ekzom Dizileme (TED) ve Tüm Genom Dizileme (TGD) teknikleri ile yeni gen ve bu genlerin bulunduğu yeni yolların tespit edilmesi mümkündür. Etiyolojik faktörlerin araştırılması amacıyla sebebi açıklanamayan TGK olgularında TED kullanımının başlaması ile olası yeni genler ve etiyolojik faktörler tespit edilmektedir. Bu teknik ile saptanan aday genler ve ilişkili oldukları yollar gebeliğin oluşumundan doğuma kadarki süreçte etkindir (Tablo 4).

## SONUÇ

Toplumda görülme sıklığı göz önüne alındığında, TGK'nın önemli bir sağlık problemi oluşturduğu görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında etiyoloji saptanamamakta ve yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmekte, bu da maddi açıdan büyük bir yük oluşturmaktadır. Etiyolojinin açıklanabilmesi, olgulara doğru tedavi yaklaşımlarının be-

lirlenebilmesi ve genetik etioloji tespit edilen olgularda genetik danışma verilmesi önem taşımaktadır. Her çift özgün değerlendirilmeli, ayrıntılı anamnez ve klinik öykü alınmalı, yapılmış olan tetkikler ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Oldukça karışık ve çok sayıda yolağın aktif olduğu gebelik oluşumunda ve devamında, bu yollardaki herhangi bir bozulmanın gebelik kaybı hatta infertilite ile sonuçlanabileceği göz önüne alınmalıdır. Özellikle sebebi açıklanamayan olgu grubunda daha fazla çalışma yapılmalı, en güncel teknolojilerin sağladığı avantajlar kullanılmalı, transkriptom çalışmaları ile RNA düzeyinde ve gen ifadeleri ve proteomik çalışmaları ile proteinler incelenmelidir. Ayrıca genler üzeri, gen ifadelerinin düzenlendiği epigenetik faktörlerin inceleneceği çalışmaların da etiyojinin açıklanmasına katkı sunacağı unutulmamalıdır. Yapılacak çalışmalarda anöploidiler ve kromozom anomalileri, otoimmün durumlar, anjiyogenez, HLA patolojileri, maternal immün cevap düzensizlikleri/artmış cevap, plasental gelişim bozuklukları ve trombofililer gibi olası mekanizma-

**Tablo 4:** Tüm ekzom dizileme yöntemi ile TGK olgu grubunda saptanan aday genler

Gen	Fonksiyon	Referans
<i>NOP14</i>	18S rRNA işlenmesi, 40S ribozom oluşumu	34
<i>FOXP3</i>	Transkripsiyonel regülasyon, otoimmünite, embriyonik gelişim	35
<i>APAF1</i>	Nöral tübün gelişimi, farelerde beyin anomalileri ve perinatal letalite (MGI: 1306796)	36
<i>CASP9</i>	Nöral tübün gelişimi, farelerde beyin anomalileri ve perinatal letalite (MGI: 1277950)	36
<i>CHRNA1</i>	Asetilkolin reseptörü alfa alt ünitesi, farelerde nöromusküler defektler, neonatal letalite (MGI: 87885)	37
<i>NLRP5</i>	Zigot gelişimi, maternal imprinting, farelerde dişi infertilitesi (MGI: 1345193)	38
<i>MMP10</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>MMP9</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>COL6A3</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>ADAMTS1</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>TNC</i>	Ekstrasellüler matriks oluşumu	39
<i>FGA</i>	Koagülasyon, farelerde dişi infertilitesi (MGI: 1316726)	39
<i>FLT1</i>	Anjiyogenez, farelerde embriyonik letalite (MGI: 95558)	39
<i>EPAS1</i>	Anjiyogenez, farelerde embriyonik letalite (MGI: 109169)	39
<i>IDO2</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>CR1</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>TLR3</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>TRAF3IP1</i>	İmmün fonksiyonun düzenlenmesi	39
<i>STIL</i>	Sentrozomun bütünlüğü ve mitotik içciklerin oluşumu	40
<i>DYNC2H1</i>	Siliyer transport	41
<i>IFT122</i>	Kemik ve embriyo gelişimi	42
<i>PADI6</i>	Arjininin post-traslasyonel düzenlenmesi, erken embriyonik gelişimde görevli	43
<i>CAPS</i>	Kalsiyumun bağlanması, iyon transportu, farelerde neonatal letalite (MGI: 1350922)	44
<i>MUSK</i>	Kasa özgül tirozin kinaz reseptörü, farelerde neonatal letalite (MGI: 103581)	45
<i>NLRP2</i>	İmmün cevabın düzenlenmesi, inflamasyon	46
<i>NLRP7</i>	İmmün cevabın düzenlenmesi, inflamasyon	46
<i>TRO</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>CDH11</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>CDH1</i>	Hücre adezyonu, trofoblast-endometriyum etkileşimi	39
<i>THBD</i>	Koagülasyon	39
<i>F5</i>	Koagülasyon	39
<i>LIFR</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	39
<i>FGFR2</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	40
<i>BMP7</i>	Hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozu	40
<i>AMN</i>	Metabolizma	40
<i>NCOA1</i>	Nükleer steroid reseptörlerinin aktivasyonu	40

lar ve yollar üzerinden genlerin seçilerek incelenmesi etiyopatogenezin anlaşılmasında, olası tanı-tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde ve çalışma açısından zorlukların azaltılmasında katkı sağlayacaktır. Preimplantasyon genetik tanı (PGT) tanımlanmış tek gen hastalıkları (PGT-M) veya kromozomal yapısal yeniden düzenlemeler

(PGT-SR) için, invaziv prenatal tanıya alternatif oluşturmakla birlikte TGK olgu grubunda sağlıklı gebelik elde etme şansının yanında, tıbbi terminasyon ile aileleri psikolojik travmadan koruyabilir. TGK olgularında YND teknikleri ile yapılacak çalışmalar, TGK yaklaşımlarını değiştirebilecek sonuçlar verecektir.



**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- E.G.B., S.B.; Veri Toplama- E.G.B.; Veri Analizi/Yorumlama- E.G.B., S.B.; Yazı Taslağı- E.G.B., S.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.B.; Son Onay ve Sorumluluk- E.G.B., S.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- E.G.B., S.B.; Data Acquisition- E.G.B.; Data Analysis/Interpretation- E.G.B., S.B.; Drafting Manuscript- E.G.B.; Critical Revision of Manuscript- S.B.; Final Approval and Accountability- E.G.B., S.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee Opinion of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(5):1103-11. [CrossRef]
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014). 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
4. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M. Eshre, S.I.G.E.P. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 2014;29:931-7. [CrossRef]
5. Kutteh WH. Novel strategies for the management of Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 2015;33:161-8. [CrossRef]
6. Yatsenko AN, Turek PJ. Reproductive genetics and the aging male. *J Ass Rep Gen* 2018;35:933-41. [CrossRef]
7. Goddijn M, Christensen OB, Elson J. Recurrent Pregnancy Loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology; 2017 (November).
8. Royal College Obstetricians and Gynecologists (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent first Trimester and Second Trimester Miscarriage. *R Coll Obstet Gynaecol* 2011;17:1-18.
9. Lee S-K, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, et al. Determination of Clinical Cellular Immune Markers in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):398-411. [CrossRef]
10. Fukui A, Kwak-Kim J, Ntrivalas E, Gilman-Sachs A, Lee S-K, Beaman K. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures. *Fertil Steril* 2008;89(1):157-65. [CrossRef]
11. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83.
12. Rote NS, Lyden TW, Vogt E, Ng AK. Chapter 18: Antiphospholipid antibodies and placental development. In: Hunt JS, editor. *Immunobiology of Reproduction*. New York: Springer-Verlag; 1994:285-302. [CrossRef]
13. Katsuragawa H, Kazaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphotidyl serine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50-8. [CrossRef]
14. DiSimone N, Costelleie R, Caliendo D, Caruso A, Monoclonal anti-annexin V antibody inhibits trophoblast gonadotrophin secretion and induces syncytiotrophoblast apoptosis. *Biol Reprod* 2011;65:1766-70. [CrossRef]
15. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mole Immunol* 2006;43:68-77. [CrossRef]
16. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N. Engl J Med* 1997;337(3):148-53. [CrossRef]
17. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornan A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18(1):93-101. [CrossRef]
18. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25(9):2203-2209. [CrossRef]
19. Mehta S, Gupta B editors. *Recurrent Pregnancy Loss*. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2018. [CrossRef]
20. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74. [CrossRef]
21. Jaslow C. Uterin factor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41(1):57-86. [CrossRef]
22. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(5):569-81. [CrossRef]
23. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375-90. [CrossRef]
24. Sheekohi S, Mojarrad M, Raoofian R, Ahmadzadeh S, Mirzaie S, Hassanzadeh-Nazarabadi M. Chromosomal study of couples with the history of recurrent spontaneous abortions with diagnosed blighted ovum. *Int J Mol Cell Med* 2013;2(4):164-8.
25. Annan JJK, Gudi A, Bhide P, Shah A, Homburg R. Biochemical pregnancy during assisted conception: a little bit pregnant. *J Clin Med Res* 2013;5(4):269-74. [CrossRef]
26. Wang J, Fan HC, Behr B, Quake SR. Genome-wide single cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell* 2012;150(2):402-12. [CrossRef]
27. van den Boogard E, Hermens RMPG, Verhoeve HR, Kremer JAM, van der Veen F, Knegt AC, et al. Selective karyotyping in recurrent miscarriage: are recommended guidelines adopted in daily practice?. *Hum Reprod* 2011;26:1965-70. [CrossRef]

28. Levy B, Wapner R. Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis. *Fertil Steril* 2018;109(2):201-12. [\[CrossRef\]](#)
29. Lindqvist PG. Debate: Should thromboprophylaxis be used in hereditary thrombophilias with recurrent pregnancy loss? No. Editör: Carp H.J.A. *Recurrent pregnancy loss, causes, controversies, and treatment*, second edition. CRC Press. Florida: 2015.
30. Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M, Odem R, Schreiber J, Ober C, et al. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1236-42. [\[CrossRef\]](#)
31. Moghbeli M. Genetics of recurrent pregnancy loss among Iranian population. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e891. [\[CrossRef\]](#)
32. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, Degn B, Pedersen B, Sunde L, et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggest genetic linkage. *Mol Hum Reprod* 2011;17(6):379-85. [\[CrossRef\]](#)
33. Su M-T, Lin S-H, Chen Y-C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:803-12. [\[CrossRef\]](#)
34. Suzuki T, Behnam M, Ronasian F, Salehi M, Shiina M, Koshimizu E, et al. A homozygous NOP14 variant is likely to cause recurrent pregnancy loss. *J Hum Genet* 2018;63:425-30. [\[CrossRef\]](#)
35. Shehab O, Tester DJ, Ackerman NC, Cowchock FS, Ackerman MJ. Whole genome sequencing identifies etiology of recurrent male intrauterine fetal death. *Prenat Diagn* 2017;37:1040-5. [\[CrossRef\]](#)
36. Spellicy CJ, Norris J, Bend R, Bupp C, Mester P, Reynolds T, et al. Key apoptotic genes APAF1 and CASP9 implicated in recurrent folate-resistant neural tube defects. *Eur J Hum Genet* 2018;26(3):420-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Shamseldin HE, Swaid A, Alkuraya FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med* 2013;15:307-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Docherty LE, Rezwan FI, Poole RL, Turner CL, Kivuva E, Maher ER, et al. Mutations in NLRP5 are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans. *Nat Commun* 2015;6:8086. [\[CrossRef\]](#)
39. Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, Gonzalez R, Suarez CF, Patarroyo MA, et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One* 2017;12:e0186149. [\[CrossRef\]](#)
40. Cristofoli F, de Keersmaecker B, de Catte L, Vermeesch JR, Van Esch H. Novel STIL compound heterozygous mutations cause severe fetal microcephaly and centrilolar lengthening. *Mol Syndromol* 2017;8:282-93. [\[CrossRef\]](#)
41. Qiao Y, Wen J, Tng F, Martell S, Shomer N, Leung PC, et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2016;22(5):364-72. [\[CrossRef\]](#)
42. Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, et al. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet* 2014;85:592-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Qian J, Nguyen NMP, Rezaei M, Huang B, Tao Y, Zhang X, et al. Biallelic PADI6 variants linking infertility, miscarriages and hydatidiform moles. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1007-13. [\[CrossRef\]](#)
44. Pan H, Xiang H, Wang J, Wei Z, Zhou Y, Liu B, et al. CAPS mutations are potentially associated with unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Pathol* 2019;189(1):124-31. [\[CrossRef\]](#)
45. Wilbe M, Ekvali S, Eurenium K, Ericson K, Casar-Borota O, Klar J, et al. MuSK: a new target for lethal fetal akinesia deformation sequence (FADS). *J Med Genet* 2015;52:195-202. [\[CrossRef\]](#)
46. Begemann M, Rezwan FI, Beygo J, Docherty LE, Kolarova J, Schroeder C, et al. Maternal variants in NLRP and other maternal effect proteins are associated with multilocus imprinting disturbance in offspring. *J Med Genet* 2018;55:497-504. [\[CrossRef\]](#)