

Bölüm 12

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

Gülfer DOĞAN PEKİNCE¹
Gül ERTEM²

GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) tanımı; en az üç kere arka arkaya gerçekleşen 20 haftanın altında, 500gr altında olan gebelik kayıplarıdır (¹) ve çiftlerin %1'ini etkilemektedir (²). Kadınlardaki TGK hikayesi canlı doğum ile sonuçlanan gebelikleri de içerebilir ve TGK'nın farklı alt grupları ayırt edilmiştir.

1. Primer TGK grup; 20. gebelik haftasının altında, üç veya daha fazla ardışık gebelik yaşayan kadınlar
2. Sekonder TGK grup; 20. gebelik haftasının üzerinde canlı doğum ile sonuçlanmış veya daha az çoğunlukta ölü doğum ve neonatal kayıp ile sonuçlanmış gebelik sonrasında oluşan üç veya daha fazla gebelik kaybı yaşayan kadınlar
3. Tersiyer TGK grup; en az üç gebelik kaybından sonra 20. gebelik haftası üzerine çıkmış birkaç gebelik kaybı yaşayan kadınlar (¹). Rekürren abortus patolojik tanı olmaktan çok klinik bir tanıdır. Rekürren abortus tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %0.4-0.8'inde oluşur. Eğer bir kadın üç veya daha fazla gebeliğini açıklanabilir bir neden olmadan kaybetmişse, halen %70-80 oranında bir fetüsü viabiliteye ulaştıracak şansı vardır (³). Eğer dört düşük yapmışsa %41-72, beş veya daha fazla düşük yapmışsa başarılı bir gebelik olasılığı %23-51'e kadar düşmektedir (¹).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin düşük riskini arttırdığını göstermiştir. Düşüklere sebep olan önemli risk faktörleri; obezite, meslek, alkol ve kafein tüketimi, subfertilite olarak sıralanabilir. TGK'li birinci dereceden akrabası olan kadınlarda da, normal popülasyona göre 2-7 kat artmış risk oranı saptanmıştır (¹).

¹ Öğr. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, denef81@hotmail.com

² Prof. Dr., Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ertemgul19@gmail.com

ETYOLOJİSİ

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde yer alan faktörler:

- A. Genetik
- B. Anatomik
- C. Endokrin
- D. İnfeksiyon
- E. Çevresel
- F. İmmunolojik (4)

A. Genetik: Genetik nedenler tekrarlayan gebelik kayıplarının %3'ünden sorumlu tutulmaktadır (4).

Genetik bozuklukların mümkün olabilen sebepleri şunları içerir:

1. Parenteral kromozomların translakasyonu
2. Kromozomal varyasyon (rekombinasyon defektleri)
3. Değişik diğer genetik faktörler (biokimyasal bozuklukları ve hemozigos dominant geçişi içerir)
4. Çevresel ajanlar (radyasyon, kimyasal maddeler ve medikasyonları içerir)
5. Viral ajanlar (TORCH enfeksiyonları, primer olanlarıdır)
6. Ovule olan yumurtanın fertilizasyonunda gecikme (5). Genel kural olarak gebelik kaybı ne kadar erken olursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı da o kadar fazladır (4). Birinci trimester abortuslarının %50'sinde, ikinci trimester abortuslarının %30'unda ve ölü doğumların %3'ünde kromozom anomalileri saptanmıştır (6). Bu olguların sitogenetik analizi yapıldığında; %50 sıklıkla trizomiler, %15 sıklıkla monozomi 45X0 ve değişen oranlarla poliploidilerle karşılaşılacaktır. Karyotip olarak anormal bir abortus yaşayan hastaların yine anormal karyotipli bir abortus yaşama ihtimali yüksektir. Ters olarak da, eğer ilk abortusun karyotipi normale gelecek abortusları da olasılıkla normal karyotipli olacaktır. Tekrarlayan anormal karyotipli abortusları olan hastalara önerilecek herhangi bir tedavi olmamasına rağmen, en azından gebelik kaybının sebebi hakkında bilgilendirilebilirler (4). 35 yaş ve üzerindeki tekrarlayan erken gebelik kaybı olgularında fetal kromozom anomalileri daha sık görülmektedir. Genetik kaynaklı sebep riskini azaltan faktörler; genç maternal yaş, çok sayıda tekrarlayan gebelik kaybı ve daha önce normal karyotipe sahip bir abortus hikayesi olmasıdır (6). TKG şikayeti ile gelen çiftte öncelikle bir karyotip analizi yapmak gerekmektedir. Karyotip analizinde kusur tespit edilen olgularda, daha önce malformasyonlu bebek doğuranlarda ve önceki düşük materyalinin yapılmış sitogenetik analizinde özellikle yapısal kromozom anomali tespit edilen olgularda yeni bir gebelik meydana geldiği takdir-

de prenatal tanı önerilmelidir⁽⁴⁾. Gebelik materyalinin kromozom yapısının saptanmasının tekrarlayan gebelik kaybında tanısal değeri olduğu konusunda güçlü kanıtlar bulunmamaktadır, ancak aileye prognozla ilgili bilgi sağlamada rolü olabilir⁽⁷⁾.

B. Anatomi: Tekrarlanan gebelik kayıplarında anatomik nedenler konjenital ve edinsel olabilir⁽⁸⁾. Anatomik anormallikler, tekrarlayan gebelik kayıplarının %15'ini oluştururlar. Defektler şunları içerir:

1. Konjenital uterin anomaliler
2. Servikal yetersizlik
3. Submükoz leimyomlar
4. İn utero Dietilstilbesterol uygulamasına bağlı anormallikler veya
5. Asherman sendromu

Uterus bicornis ve tek uterin boynuz, anatomik anormalliklere bağlı spontan düşüklerin ortalama 1/3'ünü oluştururken, uterus septus diğer %20-25'ini oluşturur. Genellikle anatomik anormalliklerden olan kayıplar, çok erken oluşur (implantasyon yerine olan yetersiz kan akışı sonucu olarak) veya 2. trimesterde (tahminen yapısal defektlere bağlı olarak) oluşur.

Anatomik anormalliklerin teşhisi genellikle, histerosalpingografi, histereskopi veya laparoskopi ile tamamlanır. Tedavi primer olarak cerrahidir. Cerrahi tedavi, vakaların ortalama %70'inde başarılıdır⁽⁵⁾.

C. Endokrin: İmplantasyon sonrası fetusun sağlıklı bir şekilde gelişebilmesi ve terme ulaşabilmesinde birçok endokrinolojik faktör rol oynar. Gebelerin çoğunda bilinen bir endokrin bozukluk olmamasına rağmen ortaya çıkabilecek çeşitli endokrinolojik farklılıklar tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilmektedir. Tüm gebelik kayıplarının % 8-12'sinde endokrinolojik faktörlerin rol oynadığı sınımlanmaktadır⁽⁹⁾.

TGK'nın hormonal sebepleri (%25) şunları içerir:

1. Tiroid disfonksiyonu
2. Diabetes Mellitus⁽⁵⁾
3. Luteal faz defektleri^(2,4,9).

1. Tiroid disfonksiyonu: Tiroid hormonunun fazla üretilmesinin infertilite veya TGK ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmemektedir. Hipertroidizm, preterm doğum, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum ve maternal kalp yetmezliği gibi kötü obstetrik sonuçlarla birlikte TGK'nın tek nedeni olabilme olasılığı azdır. Tiroid hormonunun granuloza ve teka hücre seviyesinde oositlere direk etkisi olduğu bilinmektedir ve bu yolla ovulasyonu etkileyebilir. Konsepsiyon öncesi gebe kalmak isteyenlerin tiroid fonksiyonları yö-

nünden taranması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Subklinik hipotroidinin dahi gebelikte kötü maternal sonuçlar doğurduğu, preterm doğum ve doğan çocukta IQ düşüklüklerine neden olduğu gösterilmiştir (9).

2. Diabetes Mellitus: Açık Diabetes Mellitus, spontan düşük hızında en azından üç kat artmaya ilişkilidir (5). Prekonsepsiyonel HbA_{1C} seviyeleri ile abortus ve anomali oranları arasında doğrudan bir korelasyon mevcuttur. Gebelik öncesi bu hastalarda HbA_{1C} seviyelerinin %7.5'un altında olmasını sağlamak abortusların önlenmesi açısından önemlidir. HbA_{1C} seviyelerinin %6.6'nın altında olarak gebeliğe başlamak olası diğer kötü gebelik komplikasyonlarını da sağlayacaktır (9).

3. Luteal faz defektleri: TGK olan hastaların %35 kadarında luteal faz anormallikleri olduğu bildirilmektedir. Luteal faz yetmezliğinin stres, egzersiz, kilo kaybı ve hiperprolaktinemi ile ilgili olabileceği bilinmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen progesteron üretiminin azalması, foliküler fazda azalmış FSH seviyeleri, anormal LH salınımı ve progesterona endometriumun yetersiz yanıtı gibi nedenler hipotez edilmiştir. Çalışmaların çoğu luteal faz yetmezliğinin perioovulatuvar kökenli olduğu, kötü oosit kalitesine bağlı anormal follikül formasyonu ve bunun sonucunda anormal korpus luteum oluşmasının altta yatan en önemli etken olduğu fikrini desteklemektedir (9). Progesteron desteği yetersizdir, fakat folikül gelişimini iyileştirmek için klomifen sitrat ve human korionik gonadotropin (hCG) kullanılmasının yararlı olduğuna inanılmaktadır (2,4).

D. İnfeksiyon: Tekrarlayan gebelik kayıplarına bağlı enfeksiyonlar; mycoplasma, ureaplasma urealyticum, toxoplazma gondi, neisseria gonorrhoeae, klamidya, listeria monocytogenes, herpes simplex, treponema pallidum, hominis, sitomegalovirustur. TGK olan kadınlarda, servikal veya endometrial doku, L monocytogenes, chlamydia, mycoplasma, neisseria gonorrhoeae, sitomegalovirus ve herpes simplex için kültürler elde edilmelidir. Eğer enfeksiyon teyit edilirse, antibiyotikler verilmelidir ve uygun takip tedaviyi monitorize etmek için yapılmalıdır (5).

E. Çevresel: Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonizan radyasyondur. Bu etkenler dolayısıyla fetal ölüm iki şekilde meydana gelir. Direkt olarak fetotoksik etki ile ya da meydana gelebilecek bir genetik mutasyon sonucu anormal genotipe bağlı olarak ölüm oluşabilir.

Antimetabolitlerin (ömeğin metotrexat) küçük dozları bile düşüğe yol açabilir. Sigara ve alkol 1. trimesterde spontan abortus riskini artırır. Sigara anne yaşı ve alkolden bağımsız olarak öploid gebelik kaybı riskini artırır. İşyerlerinde maruz kalınan çeşitli ajanların spontan abortus riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bunlar arasında anestetik gazlar, arsenik, anilin, benzen, etilen oxide, formaldehid ve kurşun bulunur. Kuru temizleme ve çamaşırhanelerde bulunan tetrakloroetilen'in spontan abortus riskini üç kattan daha fazla arttırdığı gösterilmiş. Aynı şekilde,

kemoterapi ilaçlarıyla ilgilenen hemşirelerin 2 kat fazla spontan abortus risklerinin erkek meslektaşlarının eşleriyle kıyaslandığında arttığı gösterilmiştir.

Gerek sözü geçen ajanlar, gerekse ionizan radyasyon ve maruz kalınan diğer etkenler her ne kadar abortifikan etkili ajanlar ise de uzun süreli ve tekrarlayıcı şekilde, ardısıra maruz kalınmadıkça hiçbiri tekrarlayan gebelik kaybı nedeni değildir (4).

F. İmmunolojik: İmmünolojik faktörler otoimmün ve alloimmün nedenler olmak üzere ikiye ayrılır. Otoimmün faktörler TGK'nın %15'ini oluşturur (8). Otoimmünitenin meydana gelmesi ile gebelik kayıplarına neden olan ilk otoantikolar Sistemik Lupus Eritematosus'lu (SLE) hastalarda tanımlanmıştır. Bu antikolar antifosfolipid grubu antikordur (4). Tekrarlanan gebelik kayıpları olan kadınların %10-15'ine antifosfolipid sendromu tanısı konulmaktadır (10). Üç çeşit antifosfolipid antikor (aPL) belirlenmiştir. Bunlar lupus antikoagülant (LA), antikardiolipin antikor (aCL) ve sifiliz için hatalı pozitif serolojik test (BFP-STs) antikordur. Bu antikolar arteriel-venöz tromboz, trombositopeni, tekrarlayan gebelik kayıpları, in utero fetal ölümler, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği çeşitli klinik kondisyonlarla beraber ortaya çıkabilirler. Bu takdirde tabloya antifosfolipid sendrom adı verilir. Birçok prospektif çalışma tedavi edilmemiş aPS'li olgularda gebelik kayıplarının %90'lara dek ulaştığını bildirmektedir. Fetal kayıp oranlarının %10-48'de LA, %11-42'de aCL saptanmıştır.

Tedavide bir kontrendikasyon yok ise düşük doz aspirin (75 mg/gün) önerilir. Tedaviye gebeliğin tespitiyle başlanmalıdır. Heparin ise (15.000-20.000 u/gün SC) ayrı bir tedavi seçeneğidir. Kortikosteroid kullanımını önerenler var ise de özellikle estrojenik etkisi ile preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi maternal-fetal yan etkilerin sıklığından ötürü kullanımı kısıtlanmıştır. Yüksek doz IV immunglobulin (IVIg) tedavisi ise henüz araştırma safhasında bir tedavi yöntemidir (4).

Paternal karyotipleme, histerosalpingografi, endometrial biopsi ve antifosfolipid antikorlar ile bir patoloji tespit edilemeyen olgularda bilinen başka bir neden de yok ise etyopatogeneizde alloimmünite düşünülebilir. Bu gruptaki olgular aynı zamanda 'açıklanamayan düşükler' grubu olarak adlandırılabilir. Alloimmün nedenlerin TGK nedeni olduğunu söyleyebilmek mümkün görünmemektedir. Klinik olarak kullanılabilir nitelikli bir diagnostik test mevcut değildir. Tedavide önerilen ajanların etkinliği ise kesin değildir (4).

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Değerlendirme

Tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan çiftler aşağıdaki testlerden yarar görebilirler;

- Eşlerin her ikisinin karyotip tayini
- Yaşanacak bir abortusun karyotip tayini
- Endometrial biopsi-Histolojik dating-U. Urealitikum kültürü
- HSC veya Histeroskopi
- Foloresan antinükleer antikorlar
- Antifosfolipid antikorları
- Lupus antikoagulanı
- Antikardiolin antikor

Genellikle bu testler ardarda 3 spontan abortustan sonra veya eğer kadın 35 yaşın üzerindeyse 2 abortustan sonra yapılır ⁽⁴⁾.

TEDAVİ

Prekonsepsiyonel tedavi, abortusa katkıda bulunabilecek maternal veya paternal defektlerin tespit edilmesini amaçlar. Tam bir genel ve jinekolojik muayene gereklidir. Seçkisiz bir kan glukoz testi ve troid fonksiyon çalışmaları yapılmalıdır. Lupus antikoagulanların ve diğer hemostatik bozukluklar ve antinükleer antikor testi gerekebilir. Siklusun postovulatar evresinde hormonların endometrium üzerindeki etkisinin yeterliliğini değerlendirmek için endometrial doku örnekleme yapılmalıdır. Serviksin yeterliliği belirlenmelidir ve histeroskopi veya histerografi ile submukozal myomlar ve konjenital anomaliler ekarte edilmelidir. Her iki partnerin kromozom analizi (karyotip) dengeli translokasyonları ekarte etmek için yapılabilir.

Postkonsepsiyonel tedavide, erken prenatal bakım ve sık ofis kontrolü programlanmalıdır. Yatak istirahati, kanama ve ağrı için önerilmelidir ⁽³⁾.

KAYNAKÇA

1. Api, M. (2012). Tekrarlanan Gebelik Kayıplarının Tanısı ve Epidemiyolojisi. Sedat Kadanalı (Ed.), Tekrarlanan Gebelik Kayıpları içinde (s. 1-13). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
2. Porter, F.T., Branch, D.W., Scott, J.R. (2010). Erken Gebelik Kayıpları. Ali Ayhan (Çev. Ed.), Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji içinde (s. 60-70). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
3. Rogers V.L, Cox S, Crombleholme W.R.(2010). Obstetrik & Obstetrik Bozukluklar. Ali İrfan Güzel, Umur Kuyumcuoğlu (Böl. Çev.). Ekrem Müftüoğlu (Ed), Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi içinde (s. 705-728). Adana: Nobel Kitabevi.
4. Serdaroğlu, H. (2010). Tekrarlayan Gebelik Kayıpları. Ali Ayhan, Tekin Durukan, Serdar Günalp, Timur Gürkan, Lütfü S. Önderoğlu, Hakan Yaralı ve Kunter (Ed.), Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi içinde (s. 525-530). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
5. Atay, V. (2002). Habitüel Abortus. Recai Pabuçcu (Ed), Kadın Hastalıkları ve Doğum içinde (s. 503-507). Ankara: Gata Basımevi.
6. Yakın, K. (2012). Spontan Abortusun Genetiği. Sedat Kadanalı (Ed.), Tekrarlayan Gebelik Kayıpları içinde (s. 15-32). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
7. Has, R., Doğan, Y. (2012). Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Fetal Karyotipleme. Sedat Kadanalı (Ed.), Tekrarlayan Gebelik Kayıpları içinde (s. 33-36). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

8. Boykin, D.C., Vlahos, N. (2002). Repeated Pregnancy Loss. In B.J. Bankowski, A.M. Hearne, N.C. Lambrou, H.E. Fox & E.E. Wallach (Eds), *The Johns Hopkins Manual of Gyneecology and Obstetrics* (2nd ed., pp. 385-388). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Bağış, T., Usal, D. (2012). Gebelik Kayıplarının Endokrinolojisi. Sedat Kadanalı (Ed.), *Tekrarlayan Gebelik Kayıpları içinde* (s. 65-78). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
10. Kadanalı, S. (2012). Antifosfolipid Sendromu. Sedat Kadanalı (Ed.), *Tekrarlayan Gebelik Kayıpları içinde* (s. 89-109). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

