

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Bir Sonraki Gebeliğin Sonucu: Prognostik Faktörler

Özgür ÇOT, Bahar ÇELEN, Mehmet BÜLBÜL, Osman H. DEVELİOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) yaşayan kadınların bir sonraki gebeliklerinin sonucunu öngörmekte kullanılabilecek prognostik faktörleri belirlemek amacıyla 68 TGK olgusunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Gebelikleri canlı doğumla sonuçlanan veya sağlıklı olarak devam etmekte olan olgular birlikte gruplandırılarak gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlananlarla demografik özellikleri, gebelik kaybı dönemleri ve nedenleri açısından karşılaştırıldılar. Gebelikleri tekrar kayıpla sonlanan olguların ortalama abortus sayısı sağlıklı seyreden olgulardan, gebelikleri sağlıklı seyreden olguların ise embriyonik dönemde abortus yapmış olma olasılığı tekrar kayıp yaşayanlardan daha yüksekti. Glukoz metabolizması ile ilgili sorunlara, gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda daha sık rastlandı. Trombofili sıklığı gruplar arasında fark göstermezken, gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda multipl trombofiliye rastlanma olasılığı daha yüksekti. Regresyon analizine göre sağlıklı bir gebelik sonucunun belirlenmesinde kullanılabilecek bağımsız prognostik faktörler, daha önceki embriyonik kayıplar, glukoz metabolizması bozuklukları, yaş ve abortus sayısıydı. Çalışmamızın sonuçları, tanımlanan etiyojilere yönelik yoğun tedavi uygulanan, özellikle de erken embriyonik kayıpları olan ve glukoz metabolizması bozukluklarına rastlanmayan olgularına iyi bir prognozun müjdelenebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı. Etiyoloji. Tedavi. Prognoz.

Outcome of the Next Pregnancy in Women with Recurrent Pregnancy Loss: Prognostic Factors

ABSTRACT

Prognostic factors that could predict the outcome of a consecutive pregnancy were studied retrospectively in 68 women with recurrent pregnancy loss (RPL). Pregnancies that culminated in a live birth or were still ongoing successfully were grouped together and were compared to pregnancies that resulted in yet another loss with regard to demographic characteristics, time of pregnancy loss and etiology. Cases with an unfavorable outcome had a higher number of previous miscarriages, whereas cases with a favorable outcome had a higher probability of having suffered embryonic losses. Abnormalities of glucose metabolism were encountered more often in women who were unsuccessful another time. Although the prevalence of thrombophilias was similar between the groups, multiple thrombophilias were more common in once again losers. Regression analysis revealed previous embryonic losses, abnormalities of glucose metabolism, age and number of previous losses to be the independent prognostic factors that could be used to predict the success of a next pregnancy. Our results indicate that of women with RPL who are aggressively treated for any underlying etiology, those with previous early embryonic losses and without abnormalities of glucose metabolism can be promised a successful outcome.

Key Words: Recurrent pregnancy loss. Etiology. Treatment. Prognosis.

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ardışık olarak yaşanan iki veya üçten fazla gebelik kaybını ifade eder. Tanımı, tekrarlayan düşükten farklı olarak 20. gebelik haftası ile sınırlı değildir ve daha sonraki 2. ve 3. trimester kayıplarını da içerir. TGK'na neden olabilen

çok sayıdaki etiyojik faktör arasında kromozom anomalileri/genetik defektler, uterusu ait anatomik bozukluklar, endokrinopatiler, otoimmün/alloimmün nedenler ve trombofililer yer alır.

Yaygın olarak kabul gören görüşe göre, bir sonraki gebeliğin de kaybedilme riski kaybedilen her gebelikle birlikte artar ve 5-6 abortus sonrasında %50'nin üzerine çıkar.¹ Artan kayıplarla giderek kararlı prognoz hastaları ümitsizliğe, hekimleri de sadece bir kısmı kanıtlanmış tedaviler dışında, ampirik yaklaşımlara sevk etmektedir.² Öyle ki, yakın tarihli literatürde idiopatik TGK olgularında ampirik aspirin, folat, prednizon ve progesteron kombinasyonunun etkinliğini araştıran,³ hatta trombofililerin özellikle dışlanmış olduğu olgularda aspirin ile düşük moleküler ağırlıklı

Geliş Tarihi: 05.02.2008

Kabul Tarihi: 01.05.2008

Dr. Osman H. DEVELİOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Görükle 16059 BURSA
İş Tel.: 224 - 442 8400 (1091)
e-mail: develio@uludag.edu.tr

heparinleri karşılaştıran çalışmalara dahi rastlamak mümkün olmaktadır.⁴ Böylesi yoğun bir tedavinin gerekli olmadığını düşünen çalışmacılar ise tedavi verilmeden dahi olguların %80'den fazlasında sağlıklı bir sonuç alınabileceğini savunmaktadırlar.⁵

TGK olgularında yeni bir gebeliğin prognozu konusundaki bu çelişkili görüşler hasta gruplarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Kimi çalışma belirli bir gebelik haftası öncesi kayıp yaşayanları, kimi ise tüm gebelik kayıplarını ele almaktadır. Çalışmaların bir kısmında tüm TGK olguları, bir kısmında ise örneğin sadece primer kayıpları olanlar değerlendirilmektedir. Benzer şekilde bazı çalışmalar olası etiyolojik faktörlerden birisini, örneğin trombofilileri dahil edilme kriteri olarak ararken, bazıları bazı etiyolojileri özellikle dışlamaktadır. Uygulanan tedaviler ise tekli veya çoklu olabilmektedirler. Oysa belirli bir etiyolojik faktör farklı gebelik dönemlerinde kayba neden olabileceği gibi, özellikle dikkate alınmayan başka faktörlerin birlikteliği de gebelik sonucunu etkileyebilir. Olguların yaşı ve abortus sayıları ek faktörler olarak rol oynayabilir; primer ve sekonder kayıp yaşayan olguların prognozu benzer olmayabilir ve benzer özellikteki olgularda seçilecek farklı tedaviler sonucu değiştirebilir.

Obstetrik özgeçmişleri, demografik özellikleri ve farklı etiyolojileri ile tüm olguları spesifik şablonlara oturtmak ve kesin bir prognoz öngörmek bugünkü bilgilerimizle olası değildir. Ancak en azından gerçekten prognostik değer taşıyan faktörleri –ve bunlar arasındaki olası ilişkileri– tanımlamak hem hastaya prognozu hakkında gerçekçi bir çerçeve çizmekte, hem de tedaviyi şekillendirmekte yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı günümüzde kabul gören endikasyonlara göre yoğun bir tedavi uygulanan TGK olgularının bir sonraki gebeliklerinin sonucunu öngörmekte kullanılabilecek prognostik faktörleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2002-2006 yıllarında en az iki gebelik kaybı nedeniyle bölümümüze başvuran ve sonrasında yeni bir gebelik yaşayan toplam 72 olgu dahil edildi. Bunların arasında kontrole gelmedikleri için değerlendirmeye alınmayan dördünün gebeliklerinden ikisi ilk trimesterde spontan abortusla, biri 30. haftada intrauterin ölümle, biri ise 39. haftada 3500g sağlıklı doğumla sonuçlandı.

Olgular TGK etiyolojisine yönelik olarak uterin ve genetik anomaliler, hiperprolaktinemi ve bozulmuş glukoz metabolizması, antifosfolipid sendromu ve konjenital trombofililer açısından daha önceden değerlendirilmiş ve tanısal bulgular detaylı olarak bildirilmişti.⁶ Bu değerlendirme sonucunda konulan endikasyonlara göre olguların sekizine heparin

(10,000 U/gün), 35'ine ise düşük moleküler ağırlıklı heparinle (DMAH) [dalteparin] (5000 U/gün) olmak üzere toplam 43'üne (%63.2) tromboprofilaksi uygulandı. Olgulardan 61'i (%89.7) minidoz aspirin (80mg/gün), 57'si (%83.8) [metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu nedeniyle tedavi amaçlı veya nöral tüp defektine karşı profilaktik olarak] folik asid (5mg/gün), 59'u (%86.8) progesteron (mikronize progesteron 300mg/gün veya hidroksiprogesteron kaproat 500mg/hafta) ve 12'si (%17.6) metformin (1700mg/gün) kullandı. Olgulardan 59'u (%86.8) çoklu medikal tedavi aldılar. Heparin/DMAH terme, aspirin 37. haftaya, folik asid, progesteron ve metformin en erken 13. haftaya kadar kullanıldı. Altı olguya (%8.8) bu gebeliklerinden önce histeroskopik septum rezeksiyonu uygulanmıştı. Altı olguya (%8.8) ise servikal yetmezlik tanısıyla serklaj uygulandı.

Takip edilen olgulardan 44'ü (%64.7) canlı doğum ile sonuçlanırken, çalışma döneminin sonunda 12 (%17.6) olgunun gebeliği halen 13-33. haftalarda sağlıklı olarak devam etmekteydi. Tekrar bir gebelik kaybı yaşayan toplam 12 (%17.6) olgudan 11'i ilk trimesterde spontan abortus yaparken, bir olguda 24. haftada intrauterin ölüm gözlemlendi.

Gebelikleri canlı doğumla sonuçlanan veya sağlıklı olarak devam etmekte olan olgular birlikte gruplandırılarak gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlananlarla demografik özellikleri, gebelik kaybı dönemleri ve nedenleri açısından karşılaştırıldılar. Klinik olarak endike görülen çeşitli tedaviler sonrası gebelik sonuçlarının analizine dayanan çalışma protokolünün retrospektif özelliği nedeniyle etik kurul onayı aranmadı. Gebelik kaybı embriyonik (4-8 hafta), fetal (8-13 hafta), 2. trimester (14-26 hafta) ve 3. trimester (26. hafta sonrası) olarak dönemlere; embriyonik kayıplar da kendi içerisinde erken (4-6 hafta) ve geç (6-8 hafta) evrelere ayrıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 for Windows programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler normal dağılım göstermedikleri için Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilen değişkenler arasından bağımsız değer taşıyanların ayırt edilmesi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gebelikleri tekrar kayıpla sonlanan olguların ortalama abortus sayısı sağlıklı olarak sonuçlanan/devam eden olgulardan istatistiksel olarak anlamlıya yakın daha fazlaydı. İki grubun diğer demografik özelliklerinde fark saptanmadı (Tablo I). Primer olarak abortus yapanlarda %85.2 (46/54) olan sağlıklı gebelik oranı sekonder olan abortus yapanlardan (%71.4; 10/14) farklı değildi ($p=0.20$).

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Tablo I. Gebelik sonuçlarına göre grupların demografik özellikleri*

| Gebelik Sonucu | | | |
|----------------|----------------|----------------|-------|
| | Kayıp | Sağlıklı | pt |
| Yaş | 29.1± 4.3 [28] | 30.8± 5.7 [30] | 0.31 |
| Gravida | 3.7± 1.6 [3.5] | 3.0± 1.1 [3] | 0.13 |
| Parite | 0.5± 0.8 [0] | 0.3± 0.7 [0] | 0.22 |
| Abortus | 3.0± 1.0 [3] | 2.5± 0.9 [2] | 0.066 |

* Ortalama ± SS (standart sapma) [Ortanca]

† Mann-Whitney U-test

Olguların daha önceki kayıplarının gebelik dönemlerine göre dağılımı Tablo II’de verilmiştir. Gebelikleri sağlıklı seyreden olguların embriyonik dönemde, özellikle de 4-6. haftalarda abortus yapmış olma olasılığı tekrar kayıp yaşayanlardan daha yüksekti. İlk trimesterde fetal kayıplar (istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da) tekrar kayıp yaşayanlarda, 2. trimester kayıpları ise gebelikleri sağlıklı seyredenlerde daha sıklı.

Tablo II. Olguların gebelik dönemlerine göre kayıp oranları*

| Gebelik Sonucu | | | |
|----------------------------|------------|---------------|-------|
| Gebelik kaybı dönemi | Kayıp (12) | Sağlıklı (56) | p† |
| 1. trimester | 100.0 (12) | 96.4 (54) | 0.68 |
| Embriyonik | 58.3 (7) | 89.3 (50) | 0.019 |
| 4-6 hafta | 8.3 (1) | 37.5 (21) | 0.046 |
| 6-8 hafta | 50.0 (6) | 66.1 (37) | 0.23 |
| Fetal (8-13 hafta) | 50.0 (6) | 25.0 (14) | 0.085 |
| 2. trimester (14-26 hafta) | 0 (0) | 25.0 (14) | 0.047 |
| 3. trimester (≥ 27 hafta) | 8.3 (1) | 3.6 (2) | 0.45 |

* % olarak (n)

† ki-kare

HSG ile değerlendirilmiş olan toplam 52 olgudan, gebelikleri sağlıklı seyredenlerin %40’ında (16/40), tekrar kayıp yaşayanların ise %50’sinde (6/12) uterin anomaliler saptanmıştı (p=0.54). Anomalilerin ilk grupta %50’si (n=8), ikinci grupta %33.3’ü (n=2) uterus septus idi. Son gebelik öncesi ilk grupta beş, ikinci grupta bir olguda septum rezeke edilmişti. İlk grupta dört olguya serklaj uygulanmıştı.

Glukoz metabolizması ile ilgili sorunlara, gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda sağlıklı seyredenlerden daha sık rastlandı (Tablo III).

Trombofili sıklığı gruplar arasında fark göstermiyordu (Tablo IV). Gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda multipl trombofiliye rastlanma olasılığı (5/11, %45.5) sağlıklı doğum yapan olgulardan (10/46; %21.7) daha yüksekken, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p=0.11).

Tablo III. Olgularda glukoz metabolizması bozuklukları

| Gebelik Sonucu | | | |
|------------------------------|-------------|--------------|-------|
| | Kayıp | Sağlıklı | p* |
| Bozulmuş açlık şekeri | 3/9 (%33.3) | 2/46 (%4.3) | 0.027 |
| İnsülin rezistansı | 0/2 (%0) | 3/18 (%16.7) | 0.53 |
| Bozulmuş glukoz toleransı | 4/6 (%66.7) | 2/17 (%11.8) | 0.021 |
| Anormal glukoz metabolizması | 5/9 (%55.6) | 6/47 (%12.8) | 0.010 |

* ki-kare

Tablo IV. Gebelik sonuçlarına göre gruplarda trombofili sıklığı

| Gebelik Sonucu | | | |
|--------------------------------|--------------|---------------|------|
| | Kayıp | Sağlıklı | p* |
| Antifosfolipid sendromu | 7/11 (%63.6) | 20/45 (%44.4) | 0.21 |
| Antitrombotik faktör eksikliği | 5/9 (%55.6) | 13/39 (%33.3) | 0.19 |
| Prokoagülan mutasyon | 2/8 (%25.0) | 8/30 (%26.7) | 0.65 |
| Tüm konjenital trombofililer | 5/9 (%55.6) | 17/39 (%43.6) | 0.39 |
| Tüm trombofililer | 9/11 (%81.8) | 31/46 (%67.4) | 0.29 |

* ki-kare

Uterin anomaliler, bozulmuş glukoz metabolizması ve trombofililere yönelik tüm tetkikleri tamamlanmış olan olgularda, gebelik prognozu ile belirlenen etiyolojik faktörlerin sayısı arasında bir ilişki tanımlanmaya çalışıldı (Tablo V). Gebelikleri tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda 3 veya daha fazla faktörün saptanma olasılığı (5/9; %55.6) sağlıklı doğum yapan olgulardan (5/33; %15.2) anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.012).

Tablo V. Gebelik sonuçlarına göre tanımlanan etiyolojik faktör sayısı*†

| Gebelik Sonucu | | |
|----------------------------|-------------|-----------------|
| Tanımlanan faktör sayısı ‡ | Kayıp (n=9) | Sağlıklı (n=33) |
| 0 | 11.1 (1) | 12.1 (4) |
| 1 | 22.2 (2) | 36.4 (12) |
| 2 | 11.1 (1) | 36.4 (12) |
| ≥ 3 | 55.6 (5) | 15.2 (5) |

* % olarak (n)

† p=0.081 (ki-kare)

‡ Multiple trombofililerde 2 faktörün birlikte var olduğu kabul edildi.

Gebelikleri sağlıklı seyreden olgularla tekrar kayıp yaşayanlarda çeşitli tedavilere başvurulmuş olanların oranları, metformin dışında, farklılık göstermiyordu

(Tablo VI). Metformin kullananların oranı tekrar kayıp yaşayanlarda daha yüksekti ($p=0.030$).

Tekrarlayan bir gebelik kaybının öngörülmesinde faydalı olabilecek bağımsız prognostik faktörleri tanımlamak için oluşturulan regresyon modelinde ($R^2=0.607$; $p<0.001$) yaş ($p=0.099$) ve abortus sayısı ($p=0.095$) ancak istatistiksel anlamlılığa yakın bir değerle yer alıyorlardı. Bu modelde istatistiksel anlamlı bağımsız belirleyiciler olarak yer alan 4-6. ve 6-8. haftalarda gebelik kaybı yaşamış olmak ve glukoz metabolizması bozukluklarına ait odds oranları ise Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VI. Gebelik sonuçlarına göre gruplarda ilaç kullanımı*

| | Gebelik Sonucu | | |
|----------------|----------------|-----------------|-------|
| | Kayıp (n=12) | Sağlıklı (n=56) | p† |
| Heparin/DMAH ‡ | 66.7 (8) | 62.5 (35) | 0.53 |
| Aspirin | 91.7 (11) | 89.3 (50) | 0.64 |
| Folik asid | 100.0 (12) | 80.4 (45) | 0.097 |
| Progesteron | 91.7 (11) | 85.7 (48) | 0.50 |
| Metformin | 41.7 (5) | 12.4 (7) | 0.030 |

* % olarak (n)

† ki-kare

‡ Düşük moleküler ağırlıklı heparin

Tablo VII. Tekrarlayan bir gebelik kaybını öngörebilecek değişkenler

| | Odds oranı [%95 güvenlilik aralığı] | p |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|
| 4-6. haftalarda abortus varlığı | 0.01 [0.00-0.38] | 0.014 |
| 6-8. haftalarda abortus varlığı | 0.02 [0.01-0.48] | 0.015 |
| Glukoz metabolizması bozuklukları | 35.8 [2.2-572.1] | 0.011 |

Tartışma

TGK gerek detaylı ve yorucu tanısal süreci, gerekse sonraki gebeliklerin her zaman öngörülemez prognozu ile hastalar için son derece stresli bir durumdur. Prognoz üzerine etkili faktörlerin bir kısmı netleşmiş olsa da, örneğin trombofililer gibi bazılarının gerek etiyolojideki rolleri, gerekse tedavilerinin sonuca etkileri kesinlik kazanmamıştır.^{7,8} Oysa hastaların demografik özellikleri ve obstetrik özgeçmişleri ile etiyolojik faktörlerden prognoz üzerinde gerçekten etkili olanların belirlenmesi, hem olguları doğru yönlendirmekte, hem de tedaviyi planlamakta faydalı olabilecektir.

Bu çalışma TGK'na yönelik tetkikleri büyük ölçüde tamamlanmış olguların, (bugün kabul gören

endikasyonlara göre yoğun bir tedavi uygulanan) bir sonraki gebeliklerinin prognozunu öngörmekte bağımsız değer taşıyan değişkenlerin, olguların yaşı, abortus sayısı, gebelik kaybı paterni ve glukoz metabolizması bozuklukları olduğunu ortaya koymaktadır.

Gebelik kayıplarının ilerleyen yaşla arttığı bilinmektedir.² Bu çalışma da, lojistik regresyon analizinin sonucunda, yaşın etkisini –istatistiksel anlamlılığa yakın bir değerle– ortaya koymaktadır.

TGK olgularında prognozun önceki kayıpların sayısında artışla kötüleştiği¹ ve bu etkinin ileri yaş gruplarında belirginleştiği bilinmektedir.⁹ Abortus sayısının prognostik değeri bu çalışmada da, istatistiksel anlamlılığa yakın olarak ortaya çıkmıştır.

Çalışmamız daha önceden 2. trimester kayıpları olan olguların prognozunun daha iyi olduğuna işaret etmektedir. Bunun nedeni 2. trimester kayıplarının bir kısmından uterin anomalilerin sorumlu olması olabilir.^{10,11} Bu çalışmada gebelik sonuçlarına göre gruplarda uterin anomalilerin sıklığı fark göstermemekle birlikte, 2. trimester kaybı olup son gebeliği sağlıklı sonuçlananlarda uterin anomalilere (7/9) ve özellikle uterus septusa (n=4) sık rastlanmış ve septum rezeksiyonu (n=3) ve serklaja (n=3) sık başvurulmuştur. Olgu sayımızın yetersizliği istatistiksel değerlendirmeye izin vermese de, 2. trimester kaybı olmayan ve son gebeliği kayıpla sonuçlanan olgularda ise gerek uterin anomalilere (6/12), gerekse uterus septusa (n=2) nispeten daha az rastlanmış ve septum rezeksiyonu (n=1) ve serklaja (n=1) daha nadiren başvurulmuş olması, uterin anomalilerin uygun tedavisinin –ilgili literatür ile de uyumlu olarak¹²– özellikle 2. trimester kaybı olan olgularda gebelik prognozunu düzeltebileceğine işaret edebilir.

Sonuçlarımız TGK'nda çok sayıda etiyolojik faktörün birlikteliğinin önemine dikkat çekmektedir. Güncel ve tartışmalı olan trombofililer konusunda da, literatür ile uyumlu olarak,¹³ özellikle multipl trombofililerin önemine işaret etmektedir. Ancak bulgularımızın tekli trombofililerin olası etiyolojik rolünü yadsıdığı da söylenemez. APLS ve antikoagülan faktör eksikliklerine tekrar kayıp yaşayan olgularda daha sık rastlanmış olması, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı için, dikkate alınmasa ve trombofili sıklığının iki grupta benzer olduğu kabul edilse dahi, ne bu bulgu, ne de her iki grupta tromboprofilaksiye benzer sıklıkla başvurulmuş olması trombofililerin etiyolojik önemini yadsıyamaz. Farklı gebelik dönemlerine olumsuz yansımaları olabilecek çeşitli trombofililerin tedaviye yanıtında olası farklılıklar araştırılmalıdır.⁷

Gebelikleri sağlıklı olarak veya tekrar kayıpla sonuçlanan olgularda çeşitli tedavi yöntemlerine benzer sıklıkla başvurulmuş olması da, tedavinin etkisizliğine değil, pleiotropik özelliğine işaret ediyor olabilir. Örneğin, heparin/DMAH tedavisi trombofililerde antikoagülan etkisiyle fayda gösterirken (ve belki de kullanılan dozda –tekrar gebelik kaybı yaşayan olgu-

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

larda nispeten daha sık rastlanan– çoklu trombofililerde yetersiz kalırken), özellikle erken dönem gebelik kaybı yaşamış olgularda daha etkili olabilir. Antitrombotik tedavinin daha geç kayıpları değil, özellikle fetal kardiyak aktivitenin belirlenmesinden önceki ve bilhassa biokimyasal kayıpları azalttığı gösterilmiştir.^{12,14}

Heparin tedavisi trombofilisi olmayan olgularda da, antiinflamatuvar ve implantasyona yardımcı etkisiyle, fetal plasental dolaşımın başladığı 8-10. haftalardan daha erken dönemdeki kayıpları önlemeye yardımcı olabilir.¹⁵ Bizim çalışmamızda da, embriyonik dönem kayıpların iyi bir prognoza işaret ediyor olması, yoğun olarak başvurulmuş olan antitrombotik tedavinin bu dönem kayıplarına etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu döneme etki göstermiş olması olası bir diğer faktör de sık kullandığımız progesterondur. TGK olgularında etkinliği gösterilmiş olan progesteron tedavisinin, immunomodülatör özelliğiyle, çalışmamızda değerlendirilemediği bulamadığımız alloimmün nedenler üzerinde de etkili olmuş olması bir diğer olasılıktır.¹⁶

Çalışmamızda 4-6. ve 6-8. haftalarda kayıp yaşamış olmanın ayrı ayrı bağımsız prognostik değer taşıması ise bu iki dönemde rol oynayan etiyolojiler arasında da farklılıklar olabileceğine işaret etmektedir. Bulgularımızın ortaya koyduğu ilginç bir diğer nokta ise glukoz metabolizması bozukluklarına atfedilen büyük prognostik değerdir. ACOG kontrolsüz diabetes mellitus dışında kalan glukoz metabolizması bozukluklarını TGK'dan sorumlu tutmamaktadır.¹⁰ Buna karşın, insülin rezistansı ile TGK arasındaki bağlantı son yıllarda daha sık olarak vurgulanmaktadır.¹⁷ Bu çalışmada ise ne insülin rezistansına kayıp yaşayan olgularda daha sık rastlanır, ne de metformin tedavisinin faydası ortaya konulabilirken, TGK ile diğer prediyabetik patolojiler arasında mutlaka daha fazla irdelenmeyi hak eden bir ilişki ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız, tanımlanan etiyolojilere yönelik yoğun tedavi uygulanan, özellikle de erken embriyonik kayıpları olan ve glukoz metabolizması bozukluklarına rastlanmayan olgulara iyi bir prognozun müjdelenebileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-9.
2. Christiansen OB, Andersen AMN, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821-39.
3. Tempfer CB, Kurz C, Bentz E-K, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86: 145-8.
4. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive miscarriages. *Fertil Steril* 2006; 86: 362-6.
5. Lindqvist PG and Merlo J. The natural course of women with recurrent fetal loss. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 896-7.
6. Özerkan K, Alarslan D, Çelen B, Çot Ö, Develioğlu O. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları: Primer ve Sekonder Kayıplarda Farklılıklar. Poster sunumu, 8. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi, 17-21 Ocak 2007, Bursa
7. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
8. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412-24.
9. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-71.
10. ACOG Practice Bulletin (Number 24). Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 78: 179-90.
11. Çelen B, Alarslan D, Çot Ö, Develioğlu O. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Kayıp Paternleri ve Etiyoloji. Poster sunumu, 8. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi, 17-21 Ocak 2007, Bursa
12. Dendinos S, Makrakis E, Botsis D, Chassiakos D, Baka S, Creatas G. A study of pregnancy loss in 352 women with recurrent miscarriages. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 235-9.
13. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 360-8.
14. Li T-C, Iqbal T, Anstie B, et al. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002; 78: 1100-6.
15. Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic benefits beyond anticoagulation. *J Reprod Immunol* 2005; 66: 45-51.
16. Nardo LG and Sallam HN. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *RBM Online* 2006; 13: 47-57.
17. Craig LB, Ke WR, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78: 487-90.