

TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER (126 vakanın analizi)

Dr. Cemalettin AKYÜREK, Dr. Metin ÇAPAR, Dr. Hikmet KARABACAK,
Dr. Hakan KAYA, Dr. Ali ACAR
S.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

01.01.1990-30.05.1991 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, tekrarlayan abort yapan 126 hastanın değerlendirilmesi yapılmış, muhtemel abort sebepleri araştırılmış ve kaynakların ışığında yapılanlar ve yapılması gerekenler bu yazıda sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan düşükler, infertilite, luteal faz yetersizliği.

SUMMARY

Recurrent Abortions (Analyses of 126 cases)

This study was performed on 126 outpatients admitted to the department of Gynecology and Obstetrics of Selçuk University, Faculty of Medicine between the dates of 01.01.1990 and 30.05.1991. 126 patients with recurrent abortus were evaluated and possible causes of abortus were investigated. It was also discussed in view of literature. We also present the researches we have done what has been done and what should be done.

Key Words: Recurrent abortus, infertility, luteal phase deficiency.

GİRİŞ

Tekrarlayan düşüklerin sebepleri oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Annenin belirgin bir hastalığının bulunması önemli bir etkidir, fakat bu durum çok ender tesbit edilebilir. İstenen ve planlanan bir gebeliğin kaybı hekimi üzdüğü kadar aileye de büyük bir keder vermektedir.

Jinekoloji pratiğinde gebeliklerin %0.6,5-21'i abortusla sonuçlanmakta, habituel abortus oranı %0.01-0.017 arasında yer almaktadır (1, 2). Stırrat bu oranı %12-15 arasında vermektedir (2).

Hastaların %15-56'sı arasında birden fazla düşük sebebi ortaya konulmakta, tekrarlayan abortusların %1'i aileyi ilgilendirmektedir (3).

Maxson, birinci trimestirde 2-3 tane düşük yapan bir kadında kalıcı veya geçici bir endokrin defektin bulunduğunu ileri sürmektedir (4).

Tekrarlayan Düşüklerin Sebepleri:

1. Anatomik Defektler: Konjenital uterusun anomali görülme oranı %0.5-2,5 arasındadır. En zayıf üreme kaabiliyeti unicornuate ve biconuate uteruslardadır. İkinci üç ay abortuslarda uterusun anomali

%15-33 arasında yer almaktadır (1). Ayrıca 1/200 oranında servikal yetersizlik saptanmış (5), düşüklerde etkisi %13-20 oranında bulunmuştur (6).

2. Genetik Defektler: Tekrarlayan abortuslu çiftlerin %9,5-13,2'sinde görülmektedir. Translokasyon %44, mozaizm %48, deletion veya inversiyon %8 oranında saptanmıştır (1). Down sendromu anne taşıyıcı ise %10-20, baba taşıyıcı ise %2-5 oranında görülmektedir (7). İlk üç ay abortlarında kromozom anomali oranı %61,5, sonrakilerde %30,5'tur (7, 8). Ebeveynlerde kromozom anomali oranı %2,9'dur (2). Bu oranı Stırrat %4, Gill %6 olarak bildirmişlerdir (2, 8).

3. Endokrin Sebepler: %23-35 oranında luteal faz yetersizliği (LFY) bulunmuştur. Progesteron seviyesi esas sebep olmaktan çok düşük tehditi semptomu olmaktadır (1). Bicornuate uteruslarda LFY sık görülür (5). Stırrat LFY oranını %35-40 olarak vermiş (2), Coulam ise bu oranı %29 olarak bildirmiştir (9). Polikistik overde %82 abortus riski saptanmış, kontrol grubunda abortus riski %18 oranında bulunmuştur. Kolimifen sitrat ve gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılanlarda önemli

oranda luteal faz yetersizliği meydana gelmektedir (8, 9).

4. Enfeksiyonlar: Mikoplazma enfeksiyonu, düşük yapanlarda %28, kontrol grubunda %7 oranında bulunmuştur (1). Erken membran riüptüründe %69 oranında mikoplazma saptanmıştır (3). Vaginal kültürde %36.3 mikoplazma, %62.1 üreaplazma elde edilmiştir. Sporadik abortuslardan genellikle mikoplazma sorumludur (10). Toxoplazma 1/16'dan yüksek ise %38,1'de sporadik abortus, %32.9 rekürren abortus, %31'inde normal doğum görülmüştür (10, 11, 12, 13). Coulam mikoplazma ve üreaplazmayı ilk üç ayda önemsiz bulmaktadır (9).

5. Metabolik Faktörler: Wilson hastalığı önemli bir düşük sebebidir. Diabet ve tiroid disfonksiyonu tekrarlayan düşük sebebi değildir (1, 14). İnsüline bağlı diabetiklerde konjenital anomali yüzdesi fazladır (14). Stürat, kontrollü diabette %15, kontrol edilmeyenlerde %45 düşük bildirmektedir (56). Maxson, tiroid hastalıkları ve diabetin önemli bir etken olduğunu ileri sürmektedir (4).

6. Erkek Faktörü: Erken abortuslarda Oligoteratospermi yüzdesi fazladır (1). Coulam, sigara ve sperm faktörünü abortların %5'inde etken saymaktadır (9).

7. Sistemik Hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus (SLE) önemli bir etkidir. 1660 gebelikte bir görülmektedir. İzah edilemeyen tromboemboli ve habituel abortusda %13 oranında sistemik lupus eritematozis pozitifliği saptanmıştır (1). SLE, ikinci üç ay ölü abortuslarının önemli bir sebebidir (3, 14). Preeklampside antinükleer antikor (ANA) pozitifliği %15, izah edilemeyen abortuslarda %30, normal doğum yapanlarda %6.6 bulunmuştur (14). ANA pozitif olanlarda bariz olarak lupus belirtisi olmasa da altı misli tekrarlayan inutero ölüm vardır (15).

8. Fetal Anomali: Abortuslarda fetal malformasyon fazladır (%40-55). Boş ovum sendromu %17 oranında bulunmaktadır (1).

9. Myomlar: %18 oranında düşük sebebi olmaktadır (5).

10. İmmünolojik Sebepler: Tekrarlayan düşüklerde %40 oranında saptanmıştır (9). Scott ve arkadaşları bir veya iki düşük yapanlarda bu oranı %40 olarak ileri sürmüşlerdir (16).

11. İzah edilemeyen sebepler: Gill'e göre %27 oranındadır (8). Maxson, bu grupta %10-49 oranında endometriozis saptandığını bildirmektedir (4). Başka sebep bulunamazsa anne yaşı, ovulasyon ve fertilizasyon arasındaki süre de önemli sayılmaktadır (17).

12. Diğer Sebepler: Nadiren plasenta anomalileri, kronik hipertansiyon, kronik nefrit, radyasyon ve anestezi gazları da abortus sebebi olurlar (18). Ayrıca hidrotubasyon, artifisyel inseminasyon ve gebe kalması için altı aydan çok uğraşılan 35 yaş üstü kadınların gebeliklerinde yüksek abortus oranı vardır. Klomifen sitrat kullanılarak gebe kalanlarda normal popülasyondan fazla anomali meydana gelmemekte, ancak bu grupta %10-26 arasında abortus görülmektedir. HMG-HCG kullanarak gebe kalanlarda abortus oranı %17-31, IVF ve GİFT sonrası abortus oranı da %24.3 ve %26.2 düzeyinde saptanmıştır (17, 19).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 01.01.1990 - 30.05.1991 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum polikliniğine başvuran 126 hastayı kapsamaktadır. Hastaların anamnez ve jinekolojik muayenesini takiben, anemi, metabolik hastalık (diabet), kan grubu ve Rh tayini, Rh (+) olanlarda yine de indirekt Coombs testi (İDC), tiroid fonksiyonları ve TORCH grubu araştırılmıştır. Bir kısmında Histerosalpingo grafi (HSG), premenstruel endometrium biopsisi ve reglin 22. günü progesteron tayini yapılmıştır. Bazı hastalarda prolaktin, free testosteron, DHEA-S seviyelerine bakılmış, bazılarında da ANA/LE ve kromozomal tetkikler yapılmıştır. Beylerden bir kısmına sperm sayımı tekrarı, antisperm antikor (oto) veya eşinden antisperm antikor (ASA) bakılmıştır. İzah edilemeyen iki hasta için laparoskopik kararı verilmiş, iki hastaya myomektomi uygulanmıştır.

BULGULAR

Hastalarımızın en küçüğü 17, en büyüğü 40 yaşında, yaş ortalaması 27,3 olarak bulunmuştur. Ortalama gebelik sayısı 3,93, ortalama abortus sayısı 3,47 ve en fazla abort sayısı 10 olarak saptanmıştır. Abortusların %67, 75'i ilk üç ay, %32,25'i ikinci üç ayda yer almaktadır. Hastaların 28'inde birden çok faktör saptanmıştır.

Tablo 1: Saptanan Endokrin Faktörler

Sebepler	Sayı	%
Troid Hastalıkları	4	3,17
Hipotiroidi	1	0,79
Hipertiroidi	3	2,38
Diabetes Mellitus	6	4,76
Luteal Faz Yetersizliği	13	10,30

Tablo 2: Saptanan Organik Faktörler

Sebepler	Sayı	%
Myoma Uteri	6	4,76
Servikal Yetersizlik	17	13,49
Uterin Anomali	17	13,49
Hipoplazi	5	
Subarcuatus	3	
Arcuatus	3	
Bicornus	6	

Tablo 3: Abortus sebebi olan infeksiyon ve infestasyonlar

Sebepler	Sayı	%
TORCH		
Rubella	6	4,76
Toxoplazma (Eliza)	38	30,15
Kronik Endometrit (P.C)	3	2,38

Tablo 4: Diğer Abortus Sebepleri

Sebepler	Sayı	%
Rh Uyuşmazlığı	12	9,52
IDC (+)	3	2,38
Antisperm Antikor (+)	6	4,76
Boş ovum Sendromu	2	1,58
Sistemik Lupus Eritematozus ANA (+)	2	1,58
İzah Edilemeyen	2	1,58

TARTIŞMA

Vlandaaren, abortusu "İnsan üreme sisteminin bir hatası" olarak saymaktadır. Jinekoloji polikliniklerine düşük yapmak üzere olan, düşük yaptığını söyleyen ya da çocuk sahibi olup olamayacağını soran bir çok kişi başvurmaktadır. Bu sorulara cevap verebilmek için düşük nedeni olan faktörlerin tek tek araştırılması gerekmektedir.

Bizim hastalarımızda tiroid disfonksiyonları ve diabet önemli bir yüzde işgal etmemektedir. Bu hastalarda multifaktöryel sebepler söz konusudur. Luteal faz yetersizliği çalışmamızda %10.3 oranında görülmüş, kaynaklarda ise %29, %23-35 ve %35-40 olarak bildirilmiştir (1, 2, 5, 9).

Hastalarımızın 6 tanesinde myoma uteri saptanarak iki hastada myomektomi yapılmış, bunlardan birisine sonradan sectio ile doğum yaptırılmıştır.

Servikal yetersizlik 17 hastada (%13,49) görülmüş ve 5'inde gebeliğin 12. haftasından sonra sörklaj yapılmıştır. Kaynaklarda ikinci trimestir abortuslarında servikal yetersizliğin %13-20 oranında rol oynadığı belirtilmektedir (6).

Hastalarımızda abort materyalinden genetik araştırma yapılmamış, fakat ailelerden 14 tanesinde yapılan kromozal değerlendirmede patoloji bulunamamıştır. Kaynaklarda aileyi ilgilendiren kromozomal patolojiye %4 ve %6 oranında rastlanmaktadır (2, 8).

Konjenital uterin anomali 17 vakada (%13,4) bulunmuştur. Vakaların 6'sında bicornus, 5'inde hipoplazia uteri saptanmıştır. Bicornuate uteruslarda luteal faz yetersizliği fazla görülmekte, sebep olarak vasküler yetmezlik nedeniyle hormonal uyarılara cevap vermeme ileri sürülmektedir (1, 5).

Hastalarımızda TORCH grubu infeksiyonların oranı en çok %30,15 ile toxoplazmada görülmüştür. Bunlarda ELİZA yöntemi ile IgG ve IGM varlığı ve yüzdesi, bazılarında Sabin-Fieldman Dye testi ile orantı araştırılmıştır. Sabin-Fieldman 1/16'dan yüksek ise Igm oranı kullanılan kite göre patolojik olanlarda 21 gün süreyle günde 3 gram spiramycine, ya da Daraprim-sulfamid kombinasyonları kullanılarak en az üç hafta sonra oranları yeniden kontrol edilmiştir. çalışmamızda toxoplazma pozitifliği kaynaklarda verilen oranlara yakın bulunmuştur (9, 10, 11, 12, 13). Olgularımızın 3 tanesinde kronik endometrit bulunarak tedavi edilmiştir.

Rh uyuşmazlığı 12 hastada (%9,52) ve IDC testi pozitifliği 3 vakada (%2,38) tesbit edilmiştir. Anti-

sperm antikör 6 olguda (%4,76) görülerek kondom kullanımı tavsiye edilmiştir. Ayrıca iki boş ovum sendromu (%1,58) ve izah edilemeyen 2 olgu (%1,58) saptanmıştır.

ANA araştırılan 32 hastadan ikisinde pozitif sonuç alınmıştır. Hastalardan birisinde 10 yıldan beri SLE takibi yapıldığı anlaşılmıştır.

İzah edilemeyen trombo-emboli ve habituel abortuslarda %13 oranında ANA pozitifliği bulunmuştur. İkinci üç ayda abortusların önemli bir sebebinin SLE olduğu bildirilmektedir. SLE preeklampsisi vakalarında da %15 oranında saptanmıştır (3,14,15,18,19,20).

Ovulasyon indüksiyonu yapılırken klomifen sitrat veya HMG-HCG tedavisi uygulananlarda %10-26 ve %11,3-27,5 oranında abortus saptanmıştır (17, 18, 19, 21, 22). İlâveten gebe kalmakta çeşitli güçlükleri olan ve tedavisi yapılan kadınlarda, artifisiel inseminasyonda ve 35 yaşın üzerinde abortus oranı artmaktadır. Yaşlı bir ovum, yaşlı bir sperm ve

ilaçların etkileriyle meydana gelen luteal faz yetersizliği sonucunda abortusların artabildiği ileri sürülmektedir (17, 19, 23).

SONUÇ

Gebeliğin meydana gelmesi kadar devamı da bilinen ve bilinmeyen pek çok faktörün etkisine bağlıdır. Bu nedenle gebeliğin ilk 3 ayında mutlaka hekim kontrolü ve bu ziyarette önemli tetkikler öncelikle yapılmalıdır. Fransa'da Toxoplazma Testi mecburidir. Genç kızların iyi pişmemiş et yememeleri ve kedi tutunca ellerini yıkamaları öğütlenmelidir. Bir abortus yapan kadın tekrar gebe kalmadan histeroskopik tetkik, HSG, endometrial biopsi ve serum progesteron seviyeleri ile metabolik testler dahil bütün tetkikler yapılmalıdır. Stırrat, belirgin sebep bulunamayan düşük yapanlarda şefkatli bir bakımla %85 oranında başarılı doğum elde edildiğini bildirmektedir (6). Bu konuda daha bir çok bilinmeyeninin çözümlenmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jong MH, Eskes B, Termijtelen A, Buinse HW. Habituel abortioion a rewiev. *European J Obstet Gynecol Repro Biol* 1989; 30: 319-52.
2. Stırrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 728-39.
3. Dudley DJ, Brand W. New Approaches to recurrent pregnancy loss *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32 (3): 520-532.
4. Maxson WS. Hormonal causes of recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29 (4): 941-952.
5. Rock JA, Murphy AA. Anatomic abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29(4): 886-911.
6. Stırrat GW. Recurrent miscarriage I: Definition and epidemiology. *British Journal of Obstet Gynecol* 1989; 96: 257-64.
7. Dewald GW, Michels VV. Recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29(4): 865-885.
8. Gill JG. Genetic factors in fetal losses. *Am J Rep Immun Microbiol* 1987; 15: 133-137.
9. Coulam CB. Unexplained recurrent pregnancy loss: Epilogue. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29(4): 886-911.
10. Byrn FW, Gibson M. Infectious causes of recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 4: 925-939.
11. Rosenfeld JA. Maternal and congenital toxoplazmozis. *Post Grand Med* 1988; 84(8): 187-190.
12. Couvreur J, Desmonds G, Thallier F. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on plasental infection. *J Antimic Chem* 1988; 22(5): 193-200.
13. Hohlfeld P, Daffor F, Thallier F, et all. Fetal toxoplazmozis. *J Peditar* 1989; 115: 765-69.
14. Junco DJ. Association of autoimmune conditions with recurrent intrauterin death. *Clin obstet Gynecol* 1986; 29 (4): 959-975.
15. Cowchock S, Dekoratus RD, Wapner RJ, Jackson LG. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 84(8): 187-190.
16. Scott JR, Rote NS, Brach DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70(4): 645-56.
17. Shokam Z, Tosmer A, Inster V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation, IVF and GIFT. *Fertil Steril* 1991; 55: 1-11.
18. Donough PG, Tho SPT. Recurrent abortion. In: Speroff L. Sciarra gynecology and obstetrics. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1984; 5(92): 1-20.
19. Corsan GH, Kemmarn E. Risk of a second consecutive first trimestir spontaneous abortion in women who consecutive with menotropins. *Fertil Steril* 1990; 53: 817-21.
20. Tharapel AT, Tharapel SA, Bonnerman BM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities. *British J Obstet Gynecol* 1985; 92: 899-914.
21. Macdonald RR. Does Treatment with progesterone parent miscarriage. *British Journal of Obstet Gynecol* 1989; 96: 257-64.
22. McIntyre JA, Coulam CB, Faulk WP. Recurrent spontanous abortion. *Am J Repr Immun* 1989; 21: 100-104.
23. Glicicher N, El-Roeiy A. The reproductive autoimmune failure sendrom. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 223-7.