

Habitual Abort'un Nedenleri

New Haven, Connecticut, ABD, Yale Üniversitesi
Tıp Fak. Reprodüktiv Endokronoloji Kadın-Doğum Kürsüsü

Gebelikte 28. hafta dolmadan, üç ya da daha fazla spontan abort ile karşılaşmak, öteden beri habitual abort olgusu içinde ele alınır. Ardarda iki düşük yapan kadını habitual abartör olarak nitelendirmek olasıdır.

Opitz ve arkadaşları, (1) Herting'in çalışmalarına dayanarak şu verileri ortaya koymaktadır: Normal bir siklüste sperma ile

karşılaşan ovumların %58'i döllenebilecek kadar uzun ömürlü değil, % 16 sı döllenmez ve % 15 i ise döllendiği halde ilk postovuluar haftada çeşitli preimplantasyon evreler sırasında kaybolur. Ayrıca uzun yaşayarak döllenen ovumların % 10.5 u spontan abort ile sonlanır. Sağlıklı bir çiftin üretme yetisi siklüste başına % 30 kadardır.

Düşüğün yinelenmesinin olasılığına gelince: *Warburton ve Frasier* (2) bir düşüğün ardından ikincisinin olasılığı % 24, iki düşüktan sonra % 26, üç düşüktan sonra ise % 32 olduğunu saptamıştır. Toparlarsak, yaklaşık olarak vakaların % 70 i ardarda üç düşük yapmakla karşı karşıya olduklarını görürüz ki bu da tedaviyi oldukça zorlaştırır.

Habitual abortların-ışağı yukarı, % 60 mını nedenini saptamak olasıdır. Bunların etiolojisinde, genetik, hormonal, anatomik, kronik sistematik hastalıklar, immunolojik ya da enfeksiyöz hastalıklar sayılabilir.

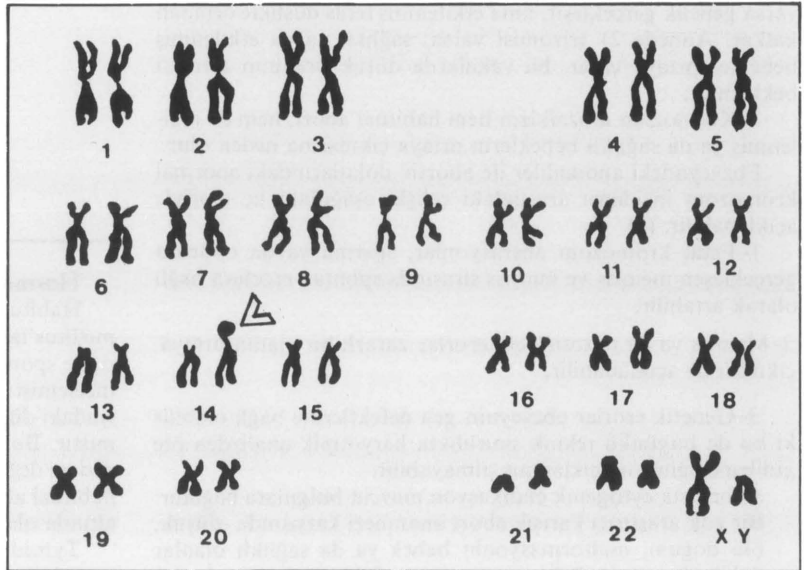
Genetik Faktörler

Abortiv fetüsün kromozom ve biyokimyasal defektlerin araştırması nadiren yapıldığından, bu konudaki bilgi istenilen düzeyde değildir. Verilerin çoğu araştırmacıların varsayımından ileri gitmez. Buna karşın, kromozomlardaki yapısal defekt, otozomların ve seks kromozomlarının sayısal değişimi habitual abortların nedenlerinden birini oluşturabileceği söylenebilir. (Bk. Şekil 1)

İlk trimesterdeki tüm düşüklerin % 50-60'ı genetik defektlere

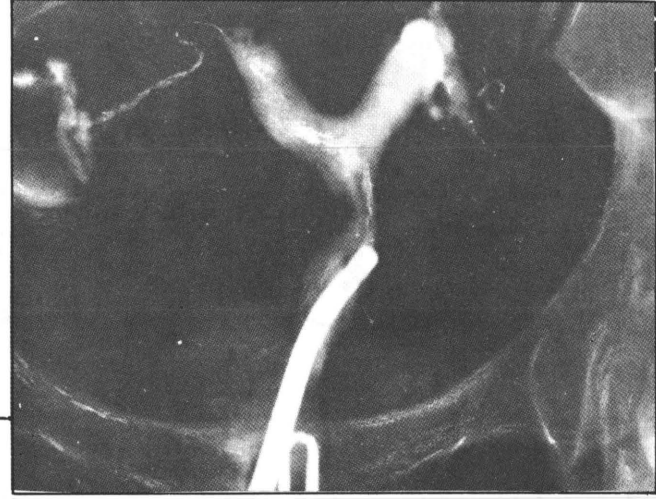
H

abitual abortların nedenleri arasında diabetes mellitustan sözedilmektedir. 154 diabetik gebe üzerindeki bir araştırmanın sonuçları bu savı doğrulamamaktadır. Anatomik etkenler yanında, kalp hastalıkları, kronik hipertansif hastalıklar ve böbrek hastalıkları, lupus kallojen vasküler hastalıklar düşüğe neden olabilirler.



Şekil 1: Translokasyon.

21. Kromozomda kısa kol, 14'te fazlalık



Şekil 2- İnatruerin septum

bağımlı olabilir. Terapötik abortlarda bu değer % 7.3 olarak saptanmıştır. (3) Genelde kromozal anomani, trizomi, X monozomi ve polipoidi'yi içerir, ayrıca yapısal defekt ve translokasyon da karşımıza çıkar.

Habitual abort araştırmasında ele alınan çiftlerde kromozom anomali, kadınlarda % 6.2, erkeklerde % 2.6 oranında görülür, ortalama oran % 4.4 dür. (4) Bu çiftlerdeki durum değişik gruplarda sınıflandırılabilir. (5)

1- Sağlıklı ya da sağlıksız çocuk sahibi olan kadınlarda, mükerrer düşükler olursa bunun sebebi dengeli kromozom translokasyonda aranabilir. Eğer translokasyon iki homolog kromozom arasındaysa ve çiftlerden biri normale fetüs kromozomlarında monozomi ya da trizomi ile karşılaşabilir. Bu durumda düşükler, erken doğum, etkilenmiş canlı doğum söz konusu olur. Ayrıca bu vakalarda canlı doğum viabl kromozomlu trizomi ya da monozomi düzeninde görülür. Homolog olmayan kromozomlar arasında translokasyon dengesi bir çok fertilizasyon vakasında nonviabl kromozom aberasyonunun nedeni olabilir. Eğer fetüste monozomi ve trizomi marginal viabl iseler etkilenmiş bebekler terme kadar gelebilirler. Dış görünüşleriyle sağlıklı olan bebekler, ebeveynlerinin birisinde bulunan translokasyon dengesini aynen taşıyabilirler, ya da normal kromozom komplemanına sahip olurlar;

2- Ebeveynden birisinde dengesiz kromozom aberasyonu varsa gebelik gerçekleşir, ama etkilenmiş fetüs düşükle ortadan kalkar. Annede 21 trizomisi varsa, sağlıklı ya da etkilenmiş bebekler ortaya çıkar, bu vakalarda düşük oranının artması beklenmez;

3- Kromozom mozaikizm hem habitual abort, hem de etkilenmiş ya da sağlıklı bebeklerin ortaya çıkmasına neden olur.

Ebeveyndeki anomaliler ile abortiv dokularındaki anormal kromozom insidansı arasındaki çelişki aşağıdaki üç teoriyle açıklanabilir: (6)

1- Fetal kromozom aberasyonlar, sperma ya da ovumda gerçekleşen meiosis ve mitosis sırasında spontan erorlara bağlı olarak artabilir,

2- Meiosis ya da mitosis'deki erorlar zararlı bir ajanın ortaya çıkması ile açıklanabilir,

3- Genetik erorlar ebeveynin gen defektlerine bağlı olabilir ki bu da bugünkü teknik sınırlılıktaki karyotipik analizden öte gidilemediğinden açıklanmış olmayabilir.

Abortusta cytogenik endikasyon mevcut bulgulara bağlıdır. Bir çok araştırmacı karışık abort anamnezi karşısında -düşük, ölü doğum, malformasyonlu bebek ya da sağlıklı olanlar dahil, ebeveynin de kromozom analizinin yapılmasını kesinlikle gerekli görürler.

Habitual abort'un nedenleri arasında genetik hormonal, anatomik etkenler, kronik sistematik, enfeksiyöz ve immünolojik hastalıklar önemli bir ağırlık taşımaktadır. İlk trimestrdeki tüm düşüklerin % 60 ının genetik defektlere bağlı olduğu varsayılmaktadır. Birçok araştırmacı karışık abort anamnezi karşısında ana-babanın da kromozom analizinin yapılmasını zorunlu görmektedir.

Hormonal Faktörler

Habitual abortların nedenleri arasında sık sık diabetes mellitus'tan söz edilir. Crane ve Wahl, 154 diabetik gebe üzerinde spontan abortların insidansını, bir kontrol gruba birlikte incelemiştir. Kontrol grubu dahil tüm incelenen gebelerin arasındaki düşük ve mükerrer düşük oranının aynı olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılara göre diabet erken gebelikte bir düşük nedeni değildir. Rutin glukoz tolerans testleri hastalarda, gelişen habitual abort ile ilintili değildir. Tabii ki burada diabeti kontrol altında olan kadınlar söz konusudur. (7)

Tyroid fonksiyon eksikliği de habitual abortların nedenleri arasında kabul edilir ve bu hastalarda yaklaşık % 64 oranında habitual abort görüldüğü kaydedilmektedir. Buna karşın Glass

ve *Golbus*'un yayınlarında, "yalnız çok düşük bir varsayım la hypothroidism'i abortlarda rol oynayabileceğini kabul etmek olasıdır." denilmektedir. (8) Habitual abortöre verilecek terapötik thyroid ilaçları olumlu sonuç verebilir.

Luteal faz defektli gebelerde progesteron eksikliği habitual abort nedenleri arasındadır. Bu eksiklik iki yönden etki yapar. Olgunlaşmamış endometriumun el vermeme si, ve implantasyon ile plasantanın progesteron yapımına başlaması arasındaki zaman uzaması, bu esnada mevcut luteal progesteronun azlığı düşüğe neden olabilir.

Luteal faz eksikliğinin teşhisi endometrial biopsi ya da faz ortasında progesteron düzeyi ölçümü ile gerçekleşir. Biopsi, menstruasyondan 2-3 gün önce, uterus kavitesinin üst ön duvarından yapılır. Kuşku lu tanı karşısında biopsi iki ayrı sikluste histolojik olarak 2 ya da daha fazla gün faz dışı yapılır.

Tho Thi, Byrd ve Mc Donough (9) 23 vakadan 21 inde habitual abortun nedenini luteal faz defektinde saptadılar, bu hastalarda gebeliklerinin sürdürülmesi clomid ya da progesteron tedavisi uygulamasıyla gerçekleştirildi.

Luteal faz eksikliğine bağlı habitual abortun tedavisinde progesteronun yağdaki eriyiği (günde 12.5 mg. IM) ya da progesteron vajinal ovu (25 mg BID) kullanılabilir. Her iki tedavi metodunda, bazal beden temperaturün yükselmesinin 3. gününden itibaren başlanmalı. Clomit aynı zamanda folliculogenesis'i stimüle ederek endojen progesteron yapımını artırır.

Anatomik Faktörler

Habitual abartörlerin % 10-15 inde uterus defektleri söz konusudur. Uterus defektleri değişik biçimleriyle karşımıza çıkar. Populasyonun % 3.5 inde anatomik defektler bulunur ve kadınların % 50 sinde reproduktiv sorunlar görülmez. Uterus septumları genellikle erken doğuma sebep olur. (*Şekil 2*)

Endometriumun vasküler donatımındaki muhtemel defektler, ya da uterus kavitesinin küçük oluşu fetüsün gelişmesini engeller ve gebelik düşükle sonuçlanır. Serviks yetmezliği de mükerrer düşüklere neden olur. Bu vakalarda tedavi cerrahidir. Müdahaleden önce başka etiolojilerin aranması ihmal edilmemelidir. Cerrahi prosedür, Jones, Strassman ve Tompinks ameliyatlarını içerir.

De Cherney ve Polan (10) intrauterin septumunu vajinal yoldan resectoscope ile bertaraf etmesini başarıyla uygulamışlar. Seçilen vakalarda abdominal müdahaleler de aynı başarıyı sağlar.

Erken gebeliği sonlandırabilen başka anatomik koşullar arasında, Asherman Syndromu ve uterus leiomyomu da sayılabilir. Her iki vakada tedavi sonucu, yaklaşık % 50 oranında bizi başarıya götürür.

Sistemik Hastalıklar

Her sistemik hastalık gebede mükerrer düşüğe neden olabi-

rir. Örneğin, kalb hastalıkları, kronik hipertansive hastalıklar, kronik renal hastalıklar ve collagen vascular hastalıklar gibi. Lupus erythematosus gibi hastalıklar, % 40 oranında düşüklerle birlikte görülür.

İmmunolojik Faktörler

Taylor ve Faulk (11) habitual abortlarda immunolojik faktörleri şöyle sıralarlar,

- 1- Çiftler alışılmışın üstünde HLA antijesini paylaşırlar,
- 2- İnhibitör hücrelerinden yoksun olan kadınlar gebelik süresinde, bağışıklık kazanırlar,
- 3- Human trophoblast membran, tek başına antijene sahiptir ve fetüsün aleyhine, annede temel bir bağışıklık yaratır.
- 4- Karı ve koca arasında paylaşılan HLS antijenleri öyle bir embriyo gelişiminin sonuçlayabilirler ki bunlar maternal koruyucuları ya da blocking faktörleri stimüle etmez ve blastositlerin rejection'una sebep olur.

Bu açıklamaların devamı olarak, *Faulk ve Taylor* yukardaki faktörleri gözönünde bulundurarak, hastalarında lökositlerle zenginleştirilmiş plazma transfüzyonlarını sürekli olarak uygulamışlar. Sonuçta üç habitual abort yapan kadında canlı doğum gerçekleştirilebilmiş.

Beer ve arkadaşları (12) habitual abortlarının nedenini bilmeyen 26 çifte uyguladıkları tedaviyle bu teoriyi desteklerler. Bu grupta ayrılmış A ve B lokus antijenleri, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Maternal antispermatik antikorları habitual abortta bir başka faktör olabilir. Bu antikorlar erken gebelikte fetüse karşı bir tepki niteliğinde gelişir.

Enfeksiyöz Hastalıklar Faktörü

Denetim eksikliği, doubleblind, habitual abort nedenleri arasında enfeksiyöz hastalıkları görmemiz için yeterli delilleri ortaya koymamaktadır. Buna karşın toxoplasmosis, mycoplasma, chlamydia, lysteria monocytogenes, herpes simplex ve syphilis habitual aborta neden gösterilebilir. Habitual abortörlerde serolojik kültür ve test tetkikleri gereklidir.

Sonuç

Yaklaşık olarak habitual abort yapanlarda düşüğe neden % 25 oranında genetik faktördür. % 15 oranında anatomik defekt, % 23 endokrin kaynaklı, ve % 37 sinde sebep bulunamaz. (9) (Bk. Tablo 1) Habitual abortların genel etyolojisi Tablo 2 de sıralanmıştır.

Preconceptio evaluation şunları içerir:

1. Tıbbi anamnez: Hastanın özgeçmişinde tüm kronik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, ilaç kullanımı (DES ve başka), radyasyon, gelişimsel bozukluk, gözönüne alınmalı. Jinekolojik ve doğum anamnezde hastanın tüm gebeliklerin sonucu ve histolojik tetkikleri ve kısa özgeçmişini alınmalı. Aynı zamanda hastaların pelvik enfeksiyonları araştırılmalı, rahim içi aracı kullandığı ya da intrauterin müdahaleler sorulmalıdır. Hastanın

toplum ve hekim

soygeçmişinde aile bireylerinin doğurganlık ve sistemik hastalıkları kaydedilmeli.

2. Fiziksel muayene: Muayene eksiksiz uygulanmalı, sadece meme ve pelvis ele alınmamalı. Bu hastaların cervix muayenesinde enfeksiyon belirtileri aranmalı, cerrahi ya da doğum travması, ilaç tatbiki araştırılmalıdır. Uterusun boyutları ve konumu kaydedilmeli.

3- Araştırma Çalışmaları: Rutin kan ve idrar tetkikleri, cervix'ten aerobik, anaerobik ve virüs kültür araştırmaları, serolojik tetkik, endometrial biopsi progesteron düzeyi hysterosalpingo grafi, beden temperatur çizelgeleri ve her iki eşin karyotipi tetkiklerini içermektedir. Ayrıca thyroid profil ve immunolojik araştırmaları da gereklidir.

Hormonal eksikliğin uygun tedavisinin sonucu olumludur.

(% 91). Anatomik defektler cerrahi müdahale ile % 60 bir başarı sağlar, genetik nedenlerin oranı % 32 dir.

Böylece nedeni saptanmış olan pek çok abortör uygun tedavi sonucu terme kadar gebeliklerini sürdürürler. (Çeviri: İ.K.)

Tablo 1 Habitual Abartör 100 çift üzerinde inceleme

Etioloji	Çift sayısı	Olumlu Sonuç
Bilinmeyen	37	% 62
Genetik defekt	25	% 50
Hormonal defekt	23	% 91
Anatomik defekt	15	% 69

Tablo 2

Habitual Abortta Gelişme ve Tedavi

Etioloji	Araştırma	Tedavi
Genetik	Karyotype	İnseminasyon donor
Hormonal	Tyroid tetkiki TSH Serum progesteron Luteal faz endometrial biopsi Bazal temperatur ölçümü	Thyroid tedavisi Clomid Progesteron ovul Pergonal
Anatomik	Hysterosalpingogram Hysteroscopy	Cerrahi: Abdominal metroplasti Hysteroscopic septum çıkarılması
Enfeksiyon	Cervical ve endometrial kültür (Bakteri, mantar, toksoplazma)	Antibiotik v.b.
İmmunolojik	HLA	Lökosit zengin plazma transfüzyonu

KAYNAKLAR:

1. Opitz, J, Shapiro SS, Uehling DT: Genetic causes and workup of male and female infertility. 1. Prenatal reproductive loss. Postgrad Med 1979; 65:247.
2. Warburton, D, Fraiser FC: On the pobability that a woman who has had a spontaneous abortion will abort in subsequent pregnancies. J Obstet Gynaecol Br Cmmw 1964; 68:784.
3. Yamanoti N, Fujimori R, Adachi K, et al: Surveillance system of choromosome abnormalities in early embryonic stage of induced spontaneous human abortions. Teratology 1975; 12:11.
4. Elias S, Sampson JL: Evaluation and clinical management of patients at apparent increased risk for spontaneous abortion, in Porter, I, Hook EB (eds); Human Embryonic and Fetal Death, New York, Academic Press, 1980; 331.
5. Husslein P, Huber J, Wagenichler P, et al: Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. Fertil Steril 1982; 37:381.

6. Rock JA, Zacur HA: The clinical management of repeated early pregnancy wastage. Fertil Steril 1983; 39:124.
7. Crane JP, Wahl N: The role of maternal diabetes in repetitive spontaneous abortion. Fertil Steril 1981; 36:478.
8. Glass RH, Golbus MS: Habitual abortion. Fertil Steril 1978; 29:258.
9. Tho Thi P, Byrd JR, McDonough PG: Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. Fertil Steril 1979; 32:389.
10. DeCherney AH: Combined endoscopic treatment of uterine septae. Loc. cit.
11. Taylor C, Faulk WP: Prevention of recurrent abortion with leukocyte transfusions. Lancet 1981; 2:68.
12. Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, et al: Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. Am J Obstet Gynecol 1981; 141:987.