

BAŞLIK: PREKONSEPSİYON DÜŞÜK-DOZ ASPIRİN VE GEBELİK KAYBI İLE İLGİLİ RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMANIN GENİŞLETİLMİŞ BULGULARI

ORJİNAL BAŞLIK: EXPANDED FINDINGS FROM A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF PRECONCEPTION LOW-DOSE ASPIRIN AND PREGNANCY LOSS

Yazarlar: Sunni L. Mumford, Robert M. Silver, Lindsey A. Sjaarda, Jean Wactawski-Wende, Janet M. Townsend, Anne M. Lynch, Noya Galai, Laurie L. Leshner, David Faraggi, Neil J. Perkins, Karen C. Schliep, Shvetha M. Zarek, Enrique F. Schisterman

Enstitü:

-Epidemiology Branch, Division of Intramural Population Health Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 6100 Executive Blvd. 7B03, Rockville, MD 20852, USA

-Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center, Room 2B200 SOM, 50 North Medical Drive, Salt Lake City, UT 84132, USA

-Department of Epidemiology and Environmental Health, University of Buffalo, 270 Farber Hall, Buffalo, NY 14214, USA

-Department of Family, Community and Rural Health, Commonwealth Medical College, 525 East Pine Str., Scranton, PA 18509, USA

-Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, 12700 East 19th Avenue, Aurora, CO 80045, USA

-Department of Statistics, University of Haifa, Mt Carmel, Haifa 31905, Israel

GİRİŞ

Döllenmelerin yaklaşık %30'unda gebelik kaybı olduğu varsayılmaktadır. Antifosfolipid sendromu olmayan kadınlarda, aspirin ve heparinin düşüğü önleme etkilerinin olmadığı çeşitli meta-analizlerde gösterilmesine rağmen, tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde sıklıkla aspirin ve heparin yer alır. Daha önce "Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction (EAGeR) çalışmasında, döllenme öncesi başlanan düşük-doza aspirin (DDA) tedavisinin, canlı doğumlarla veya klinik olarak tanı konmuş gebelik kayıpları ile bağlantılı olmadığını bildirmiştik.

Endometrial vaskülarizasyon ve plasentasyon üzerine etkileri düşünüldüğünde döllenme öncesi başlanan DDA, daha önceki çalışmalarda saptanamayan çok erken gebelik kayıpları üzerine etkili olabilme potansiyeline sahiptir, ve bu nedenle etkileri, gebelik evresi ve kaybın karyotipine göre farklılık gösterebilir. DDA'le tedavi özellikle anöploid kayıpları etkilemez görünürken, anti-inflamatuar ve anti-trombotik özellikleri ile çok erken gebelik günlerinde öploid gebelik kayıplarını azaltabilir.

Bu çalışmanın amacı, döllenme öncesi başlanılan DDA'nın, spesifik gebelik kayıpları alt gruplarındaki (klinik olarak saptanamayan implantasyon başarısızlıkları, klinik olarak saptanan gebelik kayıpları, ve anöploid ve öploid kayıplar arasındaki fark) etkilerini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Düzeni ve Hedef Kitle

EAGeR, Birleşik Amerika Devletleri'nde, dört klinik merkezde yapılan, çok-merkezli, blok-randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmaydı (2007-2011).

Çalışma düzeni, metotlar, olguların dahil edilme veya çıkarılma kriterleri başka yerde detaylı olarak tarif edilmiştir (Schisterman et al., 2013). Kısaca, bir veya iki gebelik kaybı olan, infertilite öyküsü olmayan, aktif olarak gebe kalmaya çalışan ve bir önceki yıl 21-42 gün arası düzenli siklusları olan 18-40 yaş arası kadınlar çalışmaya alınmışlardır. Majör medikal sorunu olan veya aspirine bilinen kontrendikasyonu olan, antikoagülan terapi endikasyonu olan veya infertilite tedavisi gören kadınlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya uygun kadınlar, çalışmayı yapan merkez tarafından, günlük DDA (81mg; Amerika'da standart düşük doz) ve folik asit (400mcg) veya plasebo ve folik asit gruplarına blok-randomize edilmişlerdir. Çalışmada verilen tabletler, gebe kalmaya çalışırken altı menstrüel siklus boyunca veya gebe kalanlarda gebeliğin 36.haftasına kadar devam edilmiştir.

Gebelik başlangıçta klinik ve/veya evde yapılan idrarda gebelik testi (kadınların %89'unda ikisi birden) ile saptanmış ve daha sonra 6-7.gebelik haftalarında ultrason ile konfirme edilmiştir. Pozitif gebelik testi sonrası ultrasonla saptanmayan gebelikler, döllenme dönemi kayıpları olarak kabul edilmiş ve katılımcılar, gebe-olmayanların takip programına devam etmişlerdir. Altı ay süresince gebe kalamayanların, iki döllenme dönemi kaybı olanların ve diğer gebelik sonuçlarına ulaşanların çalışmaya katılımı sona ermiştir. Gebe kalanlar, gebelikleri sonlanana kadar, gebeliğin birinci ayında evde toplanan sabah ilk idrar örneği ve daha sonra aylık muayenelerde spot idrar örneği vermişlerdir.

Randomizasyon ve Maskeleye

Katılımcılar her klinik tarafından Data Coordinating Center (DCC) tarafından geliştirilen kompüterize randomizasyon algoritmasına göre randomize edilmişlerdir. Çalışmada kullanılan ilaçlar, ağırlık ve görünüm olarak eş üretilmişlerdir ve folik asit ayrı olarak verilmiştir.

Sonuç Ölçümü

Bu analiz için birincil sonuç ölçümü, hem implantasyon başarısızlıkları, hem klinik olarak tanı konmuş gebelik kayıplarını içeren, erken gebelik kayıplarıydı. Gestasyonel yaş, 6-7 gebelik haftasında yapılan erken sonografiye dayanmaktaydı.

İmplantasyon başarısızlıkları iki şekilde saptandı; Birincisi, klinikte gebelik testi pozitifliği ve arkasından ultrasonografide klinik gebelik bulgularının olmayışı idi. İkinci yol ise, her katılımcının getirdiği sabah idrar örneklerinden mensten 10 gün öncekilerde (ilk iki siklusta) ve her siklus sonrası vizitte alınan spot idrar örneklerinde idrar hCG testi yapılmasıydı.

Klinik tanınmış gebelik kaybı, 6,5 hafta civarında yapılan ultrasonda saptanan gebeliğin, kadın veya hekimi tarafından kaybının saptanmasıydı. Bu gebelik kayıpları daha sonra alt gruplara ayrıldılar; pre-embriyonik, embriyonik, fetal gebelik kaybı, ölü doğum, ektopik, belirlenemeyen evre gebeliği.

Uygun olduğunda konsepsiyon ürünleri toplandı ve iki klinik merkezde karyotip veya kromozomal mikro-array çalışıldı. Sonuçlar normal, anormal veya saptanamayan olarak sınıflandırıldı.

İstatistik analizler

DDA ve plasebo gruplarındaki kadınlar arasındaki özellikleri karşılaştırmak için tanımlı istatistikler kullanıldı. DDA ve plasebo gruplarındaki sonuçlar, Fisher's exact test ve t-testleri kullanılarak karşılaştırıldı ve intent-to-treat (tedavi amaçlı) prensibine dayandırıldı (Şekil 1 ve 2).

SONUÇLAR

Bu çalışmada olgu seçimi, 15 Haziran 2007 ile 15 Temmuz 2011 arasında dört tıbbi merkezde yapıldı ve takipleri 2012 boyunca devam etti. Katılımcı akışı Şekil 1 ve 2 de gösterilmiştir. Toplamda 1228 kadın blok randomize (615 DDA, 613 plasebo) edildi. Orijinal çalışmayı tamamlayan 1088 kadın (537 DDA ve 613 plasebo) analize dahil edildi.

Katılımcıların demografik ve reproduktif özellikleri, tedavi kolu ve daha önceki kayıplarıyla Tablo I'de gösterilmiştir.

Toplamda 1088 kadın çalışmayı tamamladı ve analize dahil edildi.

Intent-to treat analizinde, gebelik kaybı oranı DDA grubunda %17,9 ve plasebo grubunda %16,7 ile benzer bulundu (RR 1.07, %95 CI:0.83, 1.39, Tablo II). DDA'in implantasyon başarısızlıkları ve klinik olarak saptanmış gebelik kayıpları üzerine etkileri değerlendirildiğinde, benzer önemsiz farklı sonuçlar elde edildi (Tablo II).

hCG ile saptanan gebeliği olan kadınlar arasında, gebelik kaybı üzerine DDA'in hiçbir etkisini gözlemedi.

Klinik olarak gebelik tanısı alan gebelik kayıplarının (%61,7) 82 tanesine karyotip veya kromozomal mikroarray yapıldı. Sonuçlar Tablo III'te gösterilmiştir. DDA'in, anormal karyotiple bağlantılı değildi (RR 1.11, %95 CI: 0.99,1.26). Genetik testin yapılamadığı veya belirlenemediği kayıpların genetik değerlendirmeleri için uygulanan akla uygun varsayımlar ışığında sensitivite analizi, DDA ile anöploidi ile belirgin olarak bağlantılı değildir (Tablo IV).

TARTIŞMA

Genel olarak, ispatlanmış fekditesini olan ve bir veya iki gebelik kaybı öyküsü olan kadınlar arasında %23.9 gebelik kaybı oldu. Döllenme öncesi başlanan DDA tedavisi, kaybın evresinden bağımsız olarak, gebelik kaybı riski ile aşıkarak bağlantılı değildi. Özel olarak, DDA tedavisi bir başka yayında (Schisterman et al., 2014) bildirildiği gibi, gebelik kaybı riskini azaltmamıştır. Dahası, DDA öploid kayıplarda da azalma ile bağlantılı değildir. Sonuç olarak, verilerimiz, gebelik kaybı riskini azaltmak için DDA'in genel kullanımını desteklememektedir.

Daha önce bir veya iki gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda elde edilen bu sonuçlar, tekrarlayan gebelik kayıpları öyküsü olan kadınlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Tipik olarak daha önceki çalışmalarda aspirin döllenme sonrası başlanmıştır ve gebelik kayıpları oranlarında her hangi bir değişiklik bildirilmemiştir (Kaandorp, et al., 2009, 2010). Daha önce çalışmaların sonuçsuzluğunun nedeninin, düşük doz aspirinin geç başlanması olabileceği düşüncesi, bu çalışmaya yol açmıştır (Kaandorp et al., 2009). Ancak, IVF uygulanan çiftlerle yapılan çalışmalarda bile, döllenme öncesi başlanan tedavi gebelik oranlarını iyileştirmemiştir (Groeneveld et al., 2011; Siristatidis et al., 2011, 2012; Dentali et al., 2012). Dahası, döllenme öncesi başlanan DDA tedavisinin, canlı doğum veya klinik olarak tanısı konmuş gebelik kaybı ile ilişkili olmadığını daha önce bildirmiştik (Schisterman et al., 2014). Bu çalışmada gebelik kayıpları alt gruplarını değerlendirmek için bulgularımızı genişletiyoruz. DDA tedavisinin, her hangi bir tipteki gebelik kaybı veya öploid kayıp oranlarına etkisi olduğunu gözlemedi. Bizim çalışmamız, öncesinde bir veya iki gebelik kaybı olan kadınlarda, döllenme öncesi başlanan DDA tedavisinin, hiçbir tür gebelik kaybını (implantasyon başarısızlıkları veya klinik olarak tanı konmuş gebelikler) azaltmadığını gösteren ilk çalışmadır. Daha önceki verilerle beraber değerlendirildiğinde, tek başına DDA'in, gebelik kayıp oranlarını azalttığı gösterilmemiştir.

EAGeR çalışması, döllenme öncesi DDA tedavisi başlanan tek çalışmadır. Dahası, çalışma sonuçları iyi belirlenmiş ve dökümante edilmişlerdir. Büyük sayıda hasta takip ettik ve sık planlanan ziyaretler sırasında detaylı bilgiler aldık. Erken ultrasonlarla gebelikleri ve gebelik kayıplarını kesin olarak dökümante ettik. Bu çalışmanın bir ilave yararı, gebelik planlanan ilk aydan itibaren, günlük ilk idrar örneklerinde hCG ölçümleri yaparak çok erken gebelik kayıplarının bile saptanmasıydı. Çalışmamızın gücünün, en küçük kayıp alt gruplarına sınırlı olduğunu görmek gerekir. Bu çalışmada, sonuç değerlendirmeleri için, aynı zamanda ilave grafik özet vardır. Ancak çalışmamız sadece bir veya iki düşü öyküsü olan kadınlara sınırlıydı. İlaveten, çalışmaya alınan kadınlar beyaz ve sosyoekonomik düzeyleri yüksek kadınlardı. Aynı zamanda kullanılan aspirin dozu, gebelik sonuçlarına etkili olabilmek açısından yetersiz olabilir. Erken gebelik kayıplarında, genetik anormallikler için karyotip ve kromozomal mikro-array yaptık (Romero et al., 2014).

Sonuç olarak, fekditesini ispatlanmış ve bir veya iki düşük öyküsü olan kadınlarda, döllenme öncesi başlanan DDA, gebelik kaybı ile ilişkili değildir (Schisterman et al., 2014). Gebelik kaybı tipi (implantasyon başarısızlıkları, klinik tanı konmuş gebelikler, anormal karyotipler) açısından farklılık yoktu. Çalışmamız, gebelik kaybını azaltmak için DDA'in genel kullanımını desteklemez. Aynı zamanda, DDA tedavisinin kadınlarda düşük riskini arttırmadığını gösterir.