

Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? Tekrarlayan gebelik kayıpları: kayıpların ardarda olmasının veya olmamasının etkisi nedir?

ÖZET

HİPOTEZ SORUSU: Acaba sekonder tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) hastalarında erken gebelik kayıplarının ardarda olmasının prognoz açısından önemi var mı?

ÖZET CEVAP: Sekonder TGK hastalarında son doğumdan sonra gerçekleşen ardarda erken gebelik kayıpları istatistik olarak anlamlı negatif prognostik faktördür.

ARKAPLAN: TGK hastalarında önceki gebelik kaybı sayısı yeni gebelik kaybı ihtimalini artırmaktadır. Gebelik kaybı sayısı arttıkça maternal yaş arttığı için de yeni gebeliğin kaybı ihtimali atıyor olabileceği düşünülse de yaşa göre gerekli istatistiki düzeltmeler yapıldıktan sonra da kayıp sayısının artması istatistiki açıdan önemini korumuştur. İkinci trimester kayıpları erken kayıplara göre daha güçlü negatif etkiye sahiptir. ESHRE'nin TGK tanımına göre 3 veya daha çok ardarda gebelik kaybı olması gerekir. Ancak bazı yazarlar TGK tanımında 2 veya 3 kaybın olmasının yeterli olduğunu bunların ardarda olmasının şart olmadığını savunmaktadırlar. Önceden doğumu olan hastalarda gebelik kayıplarının ardarda olmasının prognoza etkisi bilinmemektedir.

ÇALIŞMA DİZAYNI, BÜYÜKLÜĞÜ, SÜRESİ: Bu retrospektif kohort çalışmasında önceden basılmış ve 1991-2014 yılları arasında yapılmış olan üç adet çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın verileri kullanılmıştır. (Konu edilen randomize plasebo kontrollü çalışmalar TGK olan hastaların gebeliklerinin takibinde intravenöz immünglobulin kullanılması prognoz değeri araştırılmıştır. Zaten bizim tartışacağımız makalenin de en büyük limitasyonu bu durumdur. Hastaların bir kısmına tedavi verilmiş olması tartıştığımız bu çalışmanın sonuçlarını da zayıflatıyor görünmektedir.)

ÖRNEKLEM, MATERYAL, METOD: Her üç çalışmanın kohortları birleştirildiğinde toplam 174 hastanın verileri elde edilmiştir. Dış gebelik (3 hasta) ve anöploidi (3 hasta) nedeniyle yaşanan kayıpları olan hastalar dışlanarak analiz toplamda 168 hasta üzerinden yapılmıştır. Çalışmada yeralan 168 hastanın 127'sinde sekonder TGK mevcut ve verileri kullanılan çalışmaya katıldıktan sonra canlı doğumla veya açıklanamayan gebelik kaybıyla sonuçlanan gebelik geçirmişler (Tablo 1). Verisi kullanılan hastaların sonraki verilerine Danimarka Ulusal Doğum Kayıtlarından ve hastalarla telefon veya e-mail yoluyla bağlantı kurularak ulaşılmıştır. Bağımsız değişken olarak yaş, son doğumdan önceki ve sonraki erken gebelik kaybı sayısı, son doğumdan önceki ve sonraki 2. trimester kaybı kullanılarak multivariate analiz yapılmıştır. 168 hastanın multivariate analize hastanın indeks gebelikteki yaşı, erken gebelik kaybı sayısı, geç gebelik kaybı olup olmadığı, canlı doğum sayısı, ölü doğum varlığı bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. 127 sekonder TGK olan hastanın multivariate analizinde ise indeks gebelikteki yaş, son doğumdan önceki ve sonraki erken gebelik kaybı sayısı, son doğumdan önceki ve sonraki geç gebelik kaybı varlığı, canlı doğum sayısı, ölü doğum varlığı, bebeğin cinsiyeti, partnerin TGK yaşadığı partnerle aynı olup olmadığı dataları kullanılmıştır. Sonuç değişkeni olarak indeks gebelikteki açıklanamayan kayıp belirlenmiştir.

SONUÇLAR: 168 indeks gebelikten 80'i canlı doğumla, 67'si ultrasonografik yada histolojiyle kanıtlanmış gebelik kaybıyla ve 21'i kimyasal gebelikle sonuçlanmıştır. Gebelik kayıplarından 8'i 14-22 haftalar arasında, gerçekleşmiştir. İki hastanın gebeliği 23-27 haftalar arası ölü doğumla sonuçlanmıştır. Bu geç kayıpların 6'sı intrauterin ölüm şeklinde, 3'ü erken membran rüptürü ve servikal dilatasyon nedeniyle, biri kanama ve preterm eylem nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu on kayba da otopsi yapılmış ve görünür problem kaydedilmemiş ve karyotip bakılan 4 olgunun da sonuçları normal karyotip olarak gelmiştir. Bu hastaların tamamının önceden ikinci trimester gebelik kaybı olduğu öğrenilmiştir. Önceden geç gebelik kaybı olan hastaların 20'si (%83) erken gebelik kaybı yaşamış, sadece 4 tanesi (%17) canlı doğum yapabilmıştır. Yapılan univariate analizde önceki geç gebelik kaybının indeks gebelik kaybı ihtimalini istatistiki olarak

anlamli şekilde artirdigi tespit edilmiştir (p<0,001).

168 indeks gebeliğinin analizinde herbir erken gebelik kaybı ve özellikle geç gebelik kaybının olması yeni gebelik kaybını öngörmeye güçlü prediktörlerdir (Tablo 3).

Sekonder TGK olan hastalarda son doğumdan önceki geç veya herbir erken kaybın yeni gebelikte kaybı öngörmeye istatistiki olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Sırasıyla IRR: 1,31 (%95 CI 0,62-2,77) ve IRR: 0,88 (%95 CI 0,70-1,11) (Tablo 5). Son doğumdan sonraki geç ve herbir erken gebelik kaybı ise yeni bir gebelik kaybını öngörmeye istatistiki olarak anlamlı şekilde etkilidir. Sırasıyla IRR: 2,15 (%95 CI 1,57-2,94) ve IRR: 1,14 (%95 CI 1,04-1,24 p=0,002) (Tablo 5). Sekonder TGK hastalarında geç gebelik kaybı yeni gebeliğinin akibetini öngörmeye en güçlü prediktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 5). Intravenöz immünglobulin tedavisi multivariate analize eklendiğinde ana sonuçlarda bir değişiklik tespit edilmemiştir. Hastaların minimum 5 yıllık uzun dönem takibinde totalde %40 canlı doğum hızlarına sahip olduğu izlenmiştir.

ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ TARAFLARI: Hastaların önceki randomize kontrollü çalışmalardan alınmasının bir takım faydaları mevcuttur. 1. Hastalar önceden randomize kontrollü çalışma için tanımlandılar ve bu çalışmaya randomize olarak seçilmiş oldukları için seçimde bias oluşmamıştır. 2. Randomize kontrollü bir çalışma içinde oldukları için iyi klinik uygulamalar kurallarına göre dışarıdan monitorize edilmişlerdir. 3. Hastaların dataları detaylı bir şekilde saklanmıştır. 4. Hastalar sadece plasebo (albumin) yada intravenöz immünglobuline maruz kalmışlardır. Sonuçları etkileyebilecek başka hiçbir ilaç kullanılmadığından emin olunmuştur. 5. Hastalar gebelik testleri pozitif olur olmaz klinikle bağlantı kurdukları için gebelik tanısını daha kesin almışlardır.

LİMİTASYONLAR: Hastaların %48'i intravenöz immünglobulin ile tedavi edilmiş olmaları (önceki çalışmanın dizaynı nedeniyle) sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Fakat tedaviye maruz kalma randomize olduğu ve prognostik faktörler gruplar arasında eşit dağıtıldığı için bu limitasyonun etkisi minimaldir.

BULGULARIN DAHA GENİŞ ÇAPLI ETKİLERİ: Sekonder TGK olan hastalarda doğumun olması önceki kayıpların negatif etkisini eradike ediyor ve bu veriler bizim TGK patogenezi anlamamıza katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak sadece ardarda olan gebelik kayıpları TGK tanımı içinde kullanılmalıdır. Çalışmanın sonuçları T lenfositler tarafından yürütülen anti-fetal immünite TGK patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır hipotezini güçlendirmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: yok

Table I Reproductive outcome in the study cohort of patients with recurrent pregnancy loss (RPL) before the index pregnancy.

	All patients (n = 168)	Secondary RPL (n = 127)	
		Before last birth	After last birth
Patients with one live birth	108		
Patients with two live births	13		
Patients with 3–4 births	3		
Patients with a stillbirth	14		
Patients with late losses	33		
Patients with only first trimester losses	135		
Patients with late loss (range)		3 (1)	15 (1–3)
Patients with first trimester loss (range)		45 (1–3)	127 (1–8)
Type of first trimester pregnancy losses			
Non-visualized losses (%) (n = 138)		15 (10.9)	123 (89.1)
Clinical losses (%) (n = 454)		52 (11.5)	402 (88.5)
All (%) (n = 592)		67 (11.3)	525 (88.7)

Table III Multivariate analysis of the impact (incidence rate ratio = IRR) of demographic and clinical variables on the risk of new pregnancy loss in the first pregnancy after accepting participation in three placebo-controlled trials of lvg in 168 women with recurrent pregnancy loss.

Variable	IRR	95% CI	P
Age	0.99	0.96–1.03	0.99
Each early pregnancy loss	1.11	1.02–1.20	0.013
Late pregnancy loss	1.46	1.23–1.74	<0.001
Previous live birth			
0	1		
1	1.00	0.58–1.73	1.00
≥2	0.77	0.34–1.75	0.53
Stillbirth	1.19	0.74–1.92	0.47

Table V Multivariate analysis of the impact (incidence rate ratio = IRR) of demographic and clinical variables on the risk of new pregnancy loss in the first pregnancy after accepting participation in three placebo-controlled trials of intravenous immunoglobulin in 127 women with secondary recurrent pregnancy loss.

Variable	IRR	95% CI	P
(a) Analysis without separate analysis of pregnancy losses before and after birth			
Age	0.99	0.96–1.03	0.59
Each early pregnancy loss	1.11	1.02–1.21	0.018
Presence of late pregnancy loss	1.65	1.28–2.12	<0.001
Live birth			
0	1		
1	0.79	0.33–1.93	0.61
≥2	0.61	0.20–1.82	0.37
Stillbirth	0.96	0.44–2.08	0.91
Female sex of last child	1.16	0.83–1.63	0.39
New partner	1.03	0.68–1.55	0.90
(b) Analysis with separation of pregnancy losses before and after birth			
Age	0.99	0.96–1.03	0.71
Each early pregnancy loss before birth	0.88	0.70–1.11	0.29
Each early pregnancy loss after birth	1.14	1.04–1.24	0.002
Presence of late pregnancy loss before birth	1.31	0.62–2.77	0.48
Presence of late pregnancy loss after birth	2.15	1.57–2.94	<0.0001
Live birth			
0	1		
1	0.90	0.39–2.06	0.80
≥2	0.76	0.26–2.34	0.62
Stillbirth	0.88	0.45–1.71	0.70
Female sex of last child	1.23	0.89–1.70	0.22
New partner	1.03	0.68–1.55	0.90