



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLAN OLGULARDA  
ENDOMETRİYAL CD 56+ NATURAL KİLLER  
HÜCRELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. HALE ERBAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. M. TURAN ÇETİN**

**ADANA/ 2009**



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLAN OLGULARDA  
ENDOMETRİYAL CD 56+ NATURAL KİLLER  
HÜCRELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. HALE ERBAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. M. TURAN ÇETİN**

**PROJE NO: TF2007LTP10**

**ADANA/ 2009**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Turan Çetin'e;

Asistanlık eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oktay Kadayıfçı'ya ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm tüm hocalarıma;

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Derya Gümürdülü'ye ve teknisyen Kezban Bostaner'e, tez çalışmamın istatistik bölümünde bana yardımcı olan Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na ve E. Aslaner'e;

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan sevgili aileme ve eşime;  
Teşekkürü bir borç bilirim...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT- KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Abortuslar	2
2.2. Abortuslarda sınıflama	3
2.2.1. Oluş zamanına göre	3
2.2.2. Oluş şekline göre	3
2.2.3. Tamamlanma şekline göre	4
2.2.4. Klinik seyrine göre	4
2.3. Abortuslarda semptom ve bulgular	5
2.4. Abortuslarda tanı	5
2.5. Abortuslarda tedavi	7
2.6. Tekrarlayan gebelik kaybı	7
2.7. Natural Killer hücreleri	12
2.7.1. Periferik Natural Killer hücreleri	14
2.7.2. Uterin Natural Killer hücreleri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ	39

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1: Lökositlerin sınıflaması</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 2: Uterin NK hücrelerinin hormonal modülasyonu</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri</b>	<b>23</b>
<b>Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının progesteron, uNK açısından karşılaştırması</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 5: Hasta grubunun abortus, progesteron, uNK ve yaşayan değerlerinin korelasyon katsayıları</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 6: Quenby ve arkadaşlarının çalışma sonuçları</b>	<b>27</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: NK hücresi	13
Şekil 2: NK hücresinin ışık mikroskopik görüntüsü	13
Şekil 3: NK hücrelerinin gebelikteki hormonal regülasyonu	15

## KISALTMA LİSTESİ

- **AFS:** American Fertility Society
- **APAS:** Antifosfolipid Antikor Syndrom
- **CD:** Cell Determinent
- **CRL:** Crown-Rump Length
- **DIC:** Dissemine Intravaskuler Coagulation
- **GM-CSF:** Granulocte-Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
- **HbA1C:** Hemoglobin A1C
- **HCG:** Human Chorionic Gonadotrophin
- **HLA:** Human Leukocyte Antigen
- **HSG:** Histerosalpingografi
- **KIR:** Killer İmmunglobulin Like Receptör
- **LGL:** Large Granüler Lenfosit
- **M-CSF:** Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
- **MIF:** Macrophage Inhibitory Factor
- **MIP-1 $\beta$ :** Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$
- **MRG:** Magnetik Rezonans Görüntüleme
- **MTHFR:** Metilen Tetrahydrofolat Reductase
- **NK:** Natural Killer
- **PAI:** Plazminogen Activator Inhibitor
- **PBMC:** Peripheral Blood Mononuclear Cells
- **PBS:** Phosphate Buffer Saline
- **PCOS:** Polycystic Ovary Syndrom
- **PIBF:** Progesteron Induced Blocking Factor
- **SLE:** Systemik Lupus Erithematozus
- **TSH:** Tiroid Stimulating Hormon
- **uNK:** Uterin Natural Killer
- **WHO:** World Health Organisation
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

## ÖZET

### **Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Endometriyal CD 56+ Natural Killer Hücrelerinin Araştırılması**

**Amaç:** Tekrarlayan gebelik kayıplarında, endometriyumda bulunan CD56<sup>pozitif</sup> Natural Killer hücrelerinin etiyolojideki rolünü araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Şubat 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, hiçbir düşük nedeni bulunmayan 2 veya daha fazla gebelik kaybı olan kadınlar hasta grubu olarak; 2 veya daha fazla canlı doğum yapmış, düşüğü olmayan kadınlar ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışma vaka-kontrol şeklinde yapıldı. CD56<sup>pozitif</sup> Natural Killer hücresi bakmak için alınan endometriyal biyopsiler menstruel siklusun 21-24. günlerinde Pipelle aleti ile alındı. Dokular parafin blok yapıldıktan sonra kesilerek CD56 birincil antikoru ile boyandı ve ışık mikroskopunda 400 büyütme ile 10 alanda CD56 ile pozitif boyanan hücre sayıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bütün kadınlardan biyopsi alındığı gün de serumda progesteron değerine bakıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu yaş ve gebelik sayısı açısından benzerdi. Endometriyumdan elde edilen CD56<sup>pozitif</sup> Natural Killer hücre sayısı hasta grubunda daha az bulundu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmaya göre tekrarlayan gebelik kaybı için düşük etyolojisini açıklamakta uterin CD56<sup>pozitif</sup> NK hücre sayısı anlamlı değildir.

**Anahtar kelimeler:** CD 56, natural killer hücresi, tekrarlayan gebelik kaybı



## ABSTRACT

### **The evaluation of the presence of CD 56 + Natural Killer Cells in patients with recurrent miscarriage**

**Objective:** To evaluate the task of endometrial CD56<sup>positive</sup> Natural killer cells in recurrent miscarriages.

**Materials and methods:** In this study women who admitt the Department of the Obstetrics and Gynecolgy of the Cukurova University School of Medicine between February 2006 and May 2008, are divided into two groups; the patient group was composed from women who had  $\geq 2$  unexplained miscarriages and control group was composed from women who had  $\geq 2$  alive babies and did not have any miscarriage. The study was conducted as case-control. Endometrial biopsies taken for evaluating endometrial CD56<sup>positive</sup> Natural Killer cells were obtained with Pipelle device, between the 21<sup>st</sup> and 24<sup>th</sup> day of the menstruel cycle. Tissues were stained with CD56 primary antibody after the preparation of the parafine blocks. They were evaluated with the light microscope under the x 400 magnification in 10 fields. Progesteron levels were measured from all women of the study and control group in the day of biopsy.

**Results:** There were any statistically significant differences between the study and control group for the point of view of the age and gravidity. Endometrial tissue CD 56<sup>positive</sup> Natural Killer cells numbers were less in the study group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study indicates that the number of uterin CD 56<sup>positive</sup> natural killer cells could not predict the etiology of the recurent miscarriage.

**Key words:** CD 56, Natural killer cell, recurent miscarriage.

# 1. GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı veya "habituel abortus"; arka arkaya 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup>

Tekrarlayan gebelik kayıplarının olası nedenleri; genetik bozukluklar, anatomik nedenler, endokrinolojik bozukluklar, enfeksiyöz hastalıklar, çevresel nedenler, immünolojik nedenler ve kalıtsal trombofililerdir.<sup>3</sup>

Son yıllarda alloimmun fakörlerde yapılan çalışmalar Natural Killer(NK) hücrelerinin implantasyon ve gebeliğin devamında rolü olabileceğini göstermiştir. Ayrıca NK hücreleri erken gebelikte ve implantasyon döneminde endometriyumdaki dominant lökosit popülasyonu olduğundan dolayı en geniş kapsamlı çalışılan hücrelerdir. Natural Killer hücreleri 2 gruba ayrılır:

1.Periferik NK hücreleri

2.Uterin NK hücreleri

NK hücreleri iki şekilde gösterilir:

1-CD16<sup>negatif</sup> CD56<sup>pozitif</sup> NK hücreleri (CD56<sup>parlak</sup> şeklinde de gösterilir)

2-CD16<sup>pozitif</sup> CD56<sup>pozitif</sup> NK hücreleri (CD56<sup>sönük</sup> şeklinde de gösterilir).<sup>4</sup>

Periferik NK hücrelerinin büyük kısmı yani % 90'ı CD56<sup>sönüktür</sup>; geriye kalan % 10'luk kısım CD56<sup>parlak</sup> tür.<sup>4</sup>

Uterin NK(uNK) hücrelerinin de; % 90'ı CD56<sup>parlak</sup>, % 10'luk kısmı ise CD56<sup>sönük</sup> tür.<sup>4</sup>

uNK hücrelerinin fonksiyonları hala çok açık olmamakla birlikte, gebeliğin erken dönemlerinde önemli olduğu düşünülür. uNK hücrelerinin sayısı, erken gebelikte artar ve lökositlerin % 70'ini oluşturur. Desiduaya trofoblast invazyonunun sınırlanmasında ve plasental vaskülarizasyonda rol oynayarak, başarılı bir gebelik gelişmesinde önemli rollerinin olduğu düşünülür.<sup>5</sup>

uNK hücrelerinin hemen hepsi CD56<sup>pozitif</sup> olduğundan, biz de bu çalışmada, etiyojisinde herhangi bir neden bulunamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında, endometriyumda bulunan Natural Killer yani CD56<sup>pozitif</sup> uNatural Killer hücrelerinin etiyojideki rolünü araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Abortuslar

Bir gebelik kaybının abortus olarak adlandırılabilmesi için ovulasyon sonrası en az ne kadarlık bir süre geçmesi konusunda bir görüş birliği yoktur.<sup>6</sup> Araştırmacılar canlı bir fetüsün kaybedilmesi ile missed abortus ya da blighted ovumun ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedirler.<sup>7,8,9</sup>

1977 yılından önce abortus tanımı, 28. haftadan önce sonlanan gebelikler için kullanılırdı. 1977 yılında World Health Organisation (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir.<sup>10</sup>

Klinik olarak fark edilen yani ultrasonografi ile kalp atımının saptandığı gebeliklerde abortus oranı % 15 dir.<sup>11,12</sup> Bu abortusların % 62'si 12. gebelik haftasından, % 75'i ise 16. gebelik haftasından önce olmaktadır.

Normal karyotip olan gebeliklerin % 10'u abortusla sonuçlanırken; kromozomal bozukluk olan gebeliklerin hemen hepsi, 10. haftadan önce olmak üzere abortusla sonuçlanır.<sup>13,14</sup> Bu yüzden gebelik kaybı doğal bir seleksiyon olarak görülebilir. Gebeliklerin % 30-60'ı ilk 12 haftada çeşitli nedenlerle abortusla sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların en az yarısı fark edilmemektedir.<sup>15</sup> Gebelik kayıplarının çoğu 8. gebelik haftasından önce olurken ve 12. haftadan sonra kayıplar nadirdir.<sup>16</sup>

Yapılan birçok çalışma abortus riskinin geçmişteki jinekolojik hikaye ile değiştiğini göstermiştir.<sup>12,16-18</sup> Önceki gebeliği abortusla sonlanan bayanlarda bir sonraki gebelikteki abortus riski yüksektir.

Ayrıca yaş ile abortus riski artmaktadır. (% 19-24).<sup>16</sup> 30 yaşından önce risk % 7-15, 30-34 yaşında % 8-21 iken 35-39 yaşlarda % 17-28, 40 yaş ve üzerinde ise bu % 34-52'ye çıkmaktadır.<sup>19-23</sup> 40 yaş üzerinde bu oran % 52 olup görüldüğü gibi ileri anne yaşı riski artırmaktadır.<sup>23-25</sup>

Ayrıca gebelik kayıp riski progresif olarak gebelik kesesi görüldükten sonra (% 12), yolk kesesi izlenirse (%8) ve embriyonik baş-makat mesafesi arttıkça (>5 mm'de % 7, 6-10 mm'de % 3, >10mm'de % 1'in altında) azalmaktadır.<sup>26</sup> Kalp aktivitesinin

görülmesi de (6. gebelik haftasında) diğer önemli prognostik göstergedir çünkü kayıpların çoğu bu haftadan önce olmaktadır. Abortus tehlikesi olan kadınlarda da embriyonik kalp aktivitesinin izlenmesi iyi prognostik faktördür, fakat anormal sonografik bulgular(düşük veya geç oluşan kalp aktivitesi, fetal boyutun gebelik haftası ile uyumsuzluğu, subkoryonik hematoma varsa kayıp insidansı yüksek olacaktır.<sup>27,28</sup> Sonuç olarak embriyonik kalp aktivitesinin prognostik değeri ileri anne yaşı ile azalmaktadır. 35 yaş ve altı kadınlarda bir sonraki kayıp oranı % 5'in altında iken 36–39 yaş arısında yaklaşık % 10 ve 40 yaş ve üzerinde % 29'dur. O halde belirleyici değeri daha önceki jinekolojik hikâye, klinik şartlar ve yaşa göre değişmektedir.<sup>29</sup>

## **2.2.Abortuslarda Sınıflama**

### **2.2.1.Oluş zamanlarına göre**

**1) Subklinik abortus (Belirlenemeyen abortus):** Olay fekdasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşir, kadın gebe kaldığını fark etmez. Sonuçta, ya zamanında bir menstrüel kanama veya birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanır. Eskilerin deyiimiyle bu kanama 'döllenmiş ovumun cenaze merasimi' şeklinde ifade edilirdi.

**2) Erken abortus:** 12. gebelik haftasına kadar oluşan abortuslardır. Düşüklerin % 80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısının nedeni kromozomal anomalilerdir. Bundan sonra abortus oranlarında hızlı bir düşüş olur.<sup>30</sup>

**3) Geç abortus:** 13–20 haftalar arasında oluşan abortuslardır.

### **2.2.2.Oluş şekillerine göre**

**1) Spontan abortuslar:** Mekanik ya da farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır. Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük bayanlarda abortus oranı % 12 iken, 40 yaşın üzerindeki bayanlarda bu oran % 26 dır.<sup>31</sup>

**2) Zorlanmış (provake) abortuslar:** Kendi aralarında ikiye ayrılır.

**a) Medikal abortus (Terapötik abortus):** Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikoza, sarılık, kanser veya fetusda anomali tespit edilmişse, gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, özellikle ilk üç ayda intrauterin

enfeksiyon geçirilmiŖse, genetik hastalık tespit edilmiŖse, pelvise aŖırı radyasyon uygulanmıŖsa, fenilketonuri-galaktozemi gibi dođuŖtan metabolik hastalıklar varsa, medikal abortus yaptırılır.

**b) İstemli (Kriminal, Elektif ) Abortuslar:** Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında ıkarılmıŖ 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ ile elektif abortus ve medikal abortus Ŗartları belirlenmiŖtir. 10. gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir. Ŗahsın kendisi veya baŖkaları tarafından paramedikal aletler kullanılarak dŖk yaptırılarak (kriminal abortus), genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi ile sonuçlanan dŖk Ŗekline ise septik dŖk denilir.<sup>32</sup>

### 2.2.3. Tamamlanma Ŗekline göre

**a) Komplet abortuslar:** Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dıŖına atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin kretille kontrol edilmelidir.

**b) İnkomplet abortuslar:** Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dıŖına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boŖaltılmasıdır.<sup>24</sup>

### 2.2.4. Klinik seyrine göre

Klinik seyrine göre abortuslar beŖ grupta incelenir;

- 1) Abortus imminens (DŖk tehdidi)
- 2) Abortus incipiens (nlenemeyen dŖk)
- 3) Missed abortuslar
- 4) Septik abortuslar
- 5) Habituel abortuslar

**a)Abortus imminens:** 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama olması Ŗeklinde tanımlanır. Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür. Servikal hareketlerde ve adneksiyal bölgede hassasiyet yoktur. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur.<sup>10</sup>

**b) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük):** Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini gösterir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir.

**c) Missed abortus (Ölü düşük):** İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) artmaz. Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. Ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir.<sup>33</sup>

**d) Septik abortuslar:** Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkar. Endometrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit, endokardit ve septisemi de oluşabilir. Ajan patojen çoğu kez E.coli, diğer enterik gr (-) bakterilerdir. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC(Dissemine Intravascular Coagulation), paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilir. Tedavide temel prensip; uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır.

**e) Tekrarlayan gebelik kaybı (Habituel abortuslar):** Tekrarlayan gebelik kaybı veya "habituel abortus"; arka arkaya 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup>

### 2.3. Abortuslarda Semptom Ve Bulgular

Spontan abortus olgularında oldukça sık görülen 2 semptom vardır:

1-Vaginal kanama: Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır. Kanamaya, anemi veya preşok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi vb.) eşlik edebilir.

2-Pelvik ağrı: Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır.

Bu semptomlara enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı vaginal akıntı, 38 °C ve üzerinde vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşial kanamalar olabilir.<sup>10</sup>

### 2.4. Abortuslarda Tanısal Yaklaşım

Spontan abortuslar kliniğe hafiften şiddetliye, aralıklıdan sürekliye kadar değişen kanama profili, karın ve kasık ağrısı ile başvurur. Anamnezde olgunun son adet tarihi, daha önceki adet düzeni, korunma yöntemi ve daha önce yapılan tetkikler, muayene ve

görüntüleme bulguları muhakkak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede vital bulgular ve genel sağlık durumu değerlendirilir

**Kanamamanın değerlendirilmesi:** İlk trimesterde kanama ile gelen olguda: öncelikle olguda kanamanın jinekolojik mi yoksa non jinekolojik (servikal, vaginal ve uterin patolojiler) bir nedene mi bağlı olduğu ayırt edilmelidir. Takibinde yapılacak ultrasonografik inceleme ile ektopik gebelik, normal gebelik ve molar gebelik ayrımları rahatlıkla yapılabilmektedir. Ultrasonografinin yetersiz olduğu olgularda kandaki HCG düzeylerinin ölçümü normal ve anormal gebeliklerin tesbitinde önemli değer taşımaktadır. Serum HCG değeri 1800 mIU/ml üzerinde olan ve transvaginal ultrasonografide kavitede gebelik kesesi saptanmayan olgularda ektopik gebelik yönünde araştırma yapılmalıdır.<sup>34</sup> Tek bir değer tanı koydurmazken ardışık ölçümler gebeliğin viabilitesi hakkında bizleri aydınlatacaktır. HCG ile birlikte olgularda mutlaka kan sayımı, kan gurubu ve Rh tayini yapılmalıdır.<sup>35</sup>

Transvaginal ultrasound % 90–100 sensitif ve % 80–90 spesifiktir.<sup>36</sup> Missed abortus olgularında ultrasonografik ve doppler inceleme ile tanı konur. Olgularda gebelikle ilgili belirtiler gerilemiştir.

Canlı bir gebelikte progesteron düzeyi 25 ng/ml üzerinde, HCG artışı 48 saatte % 66 oranının üzerinde ve normal sonografik bulgular mevcuttur. Progesteron düzeyi 5 ng/ml altında, ultrason bulguları canlı olmayan gebelik yönünde ve HCG değerleri plato çiziyor veya azalıyorsa canlı olmayan bir gebelik mevcuttur. Progesteron değerleri 5–25 ng/ml arasında, HCG düzeyleri belirsiz ve ultrasonografik bulgular şüpheli ise kesin olmayan bulgulardan bahsediyoruzdur. Bu olgularda 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanmalı ve HCG düzeyleri 2 veya 3 günde bir yapılmalıdır. Canlı gebeliği olan olgular kanamasız 1 haftaya kadar abortus tehdidi olarak kabul edilir.<sup>37</sup>

#### **Değerlendirmede ultrasonografi:**

Transvaginal ultrasonografide 4. ve 5. haftalar arsında sonografik olarak bulgu olmazken 5. haftadan sonra kese izlenir. Bu haftada yolc sac ve embriyoner pol izlenmez, kese boştur. Sıklıkla ektopik gebelikteki pseudosacla karışabilir. 5,5 haftadan sonra yolc sac görüntülenmesiyle ektopik gebelik ekarte edilir. 6–6,5 haftalarda embriyoner pol izlenir. Şüpheli durumlarda laboratuar bulguları ile tanı desteklenir, progesteron ve HCG ölçümleri yapılır.

Ultrasonografik tanı aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır:

1.Missed abortus, CRL'si(Crown-rump length) 5 mm'den büyük olan embriyolarda fetal kardiyak aktivitenin olmaması,

2.Anembriyonik gebelik, kese çapının abdominal yoldan 25mm'den, vaginal yolla 18mm'den fazla ölçülmesine rağmen fetal polün izlenmemesidir.<sup>38</sup>

## 2.5. Abortuslarda Tedavi

Spontan abortusda tedavi klinik seyrine göre belirlenir;

Abortus imminenste hasta yatak istirahatine alınır ve gözlenir. Kanama devam ediyorsa hospitalize edilir. Progesteron tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Ultrasonografik inceleme ile fetal viabilite takip edilir.

Abortus incipienste, inkomplet abortusta, missed abortusta ve septik abortusta uterin kavite hemen boşaltılmalıdır. Oksitosin infüzyonu ile birlikte suction küretaj kullanılır. Kanama fazla ise kan transfüzyonu gerekebilir.

Komplet abortus durumunda hasta kanama açısından takip edilmeli ve her ne tip olursa olsun tüm abortus ve küretaj materyali patolojik olarak incelenmeli ve mol veya koryokarsinoma ekarte edilmeli.<sup>39</sup>

## 2.6. Tekrarlayan Gebelik Kaybı (Habituel Abortuslar)

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojik faktörlerine bakacak olursak:

- 1) Genetik nedenler
- 2) Anatomik nedenler
- 3) Endokrinolojik nedenler
- 4) Enfeksiyöz nedenler
- 5) Çevresel nedenler
- 6) Kalıtsal trombofililer
- 7) İmmünolojik nedenlerdir.<sup>3</sup>

**Genetik Nedenler:** Spontan abortusların çoğu embriyo ve fetusteki anormal komozomlardan kaynaklanmaktadır. En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (kromozom 13–16, 21 veya 22). Daha sonra monozomi X (45X0) ve poliploidiler gelmektedir.<sup>21,40,41</sup> Tekrarlayan gebelik kaybı olanların % 4-8'inde, çiftlerden biri veya



diğerinde fetusta kromozomal dengesizliğe neden olabilecek kromozomal anormallikler mevcuttur.<sup>42,43</sup> En sık görülen anormallikler dengeli translokasyonlar (Resiprokal, Robertsonian), cinsiyet kromozom mosaizmi, kromozomal inversiyonlardır. Abortus materyalinde yapılacak olan karyotip analizi sonucu gebelik kaybının sebepleri olan anöploidi, eşlerden birinde translokasyon varlığını veya genetik olmayan bir nedeni açıklayabilir.

**Anatomik nedenler:** Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır.

Uterusun incelenmesinde temel yöntemler; histerosalpingografi (HSG), transvaginal ultrasonografi ve sonohisterografidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi), basit yöntemlerle belirlenen anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılmaktadır.

Konjenital uterin malformasyonlar: Mevcut verilere göre major uterin anomali görülme sıklığı yaklaşık % 2 olup tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda bu oran 3 kat fazla (% 6-7) görülmektedir.<sup>44,45</sup> Müller kanalı anomalileri AFS'nin (American Fertility Society) 1988 yılında yaptığı sınıflamaya göre tanımlandı.

Buna göre:

Klas I: Agenezi ve/veya hipoplazi

KlasII: Unikorn uterus

KlasIII: Uterus didelfis

KlasIV: Uterus bikornis

KlasV: Uterus septus

KlasVI: Uterus arkuatus

KlasVII: DES ile ilişkili.<sup>39</sup>

Unikorn uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür, gebeliklerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır.<sup>46</sup>

Uterus didelfis, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. İki serviks ve iki uterus mevcuttur. Uterus didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık % 40'ı spontan abortusla sonuçlanmaktadır.<sup>46</sup>

Uterus bikornis, fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornu

uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı % 30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı % 40 bulunmuştur.<sup>46</sup>

Uterus septus, normalde birleşmesi gereken 2 uterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur. Uterin septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların % 80-90'ını oluşturmaktadır. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir.<sup>47</sup> Birçok çalışmadan elde edilen veriler, uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının % 85 olduğunu göstermektedir.<sup>46</sup>

**Uterin leiomyomlar:** Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır.<sup>48</sup> Gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçları; submukoz myomlarda kötü, fakat 5-7 cm.'in altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmemektedir.<sup>49,50</sup> Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı diğer spesifik semptomlar yoksa, cerrahi gereklilik yoktur.

**İntrauterin adezyonlar:** Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir. En sık görülen küretaj nedenin spontan abortuslar olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır.<sup>51</sup> İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliği neden olabilecek inflamasyondur.<sup>52</sup>

**Endokrinolojik Nedenler:** Gebelik kayıp riskini artıran endokrinolojik nedenler, tiroid hastalıkları, diabet, polycystic ovary syndrom (PCOS) ve luteal faz defektleridir.

Subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda tiroid stimulating hormon (TSH) taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir.<sup>53</sup>

Metabolik kontrolü iyi olan diabetik kadınlardaki gebelik kayıp riski diabetik olmayan kadınlardan farklı değildir fakat ilk trimesterde yüksek kan glikoz ve hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyleri abortus riskini artırmaktadır.<sup>54,55</sup> Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı

luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açmaktadır. PCOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi ve artmış plazminogen activator inhibitor (PAI) aktivite düzeylerinin, artmış gebelik kayıp sıklığına (% 30–50) neden olduğu belirtilmiştir.<sup>56</sup>

**Enfeksiyöz Nedenler:** Erken gebelik kayıplarının nedeni olarak servikovajinal enfeksiyonların olasılığını bildiren veriler yetersizdir. Tekrarlayan gebelik kayıp nedeni olarak Chlamidya trachomatis, Ureaplasma ve Mycoplasma bildirilmiştir. Ayrıca Toxoplasma gondii, Listeria Monocytogenes, Herpesvirüs ve Citomegalovirüs de neden olarak bildirilmiştir.<sup>57</sup>

**Çevresel Faktörler:** Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi, gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak bilinmektedir. İlk trimesterde günde 10 adetten fazla sigara içenlerde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>58</sup> Düşük doz alkol alanlar, haftada 7 kadehten fazla şarap içenler ve alkolikler üzerinde yapılan çalışmalarda abortus riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>59</sup> Anestetik gazlar, perklor etilen (kuru temizleme solventi) ve diğer organik çözücüler ve ağır metallere (civa, kurşun) maruz kalmak gebelik kayıp nedenleri olarak bildirilmiştir. Egzersiz programları riski arttırmaz iken, yatak istirahati tekrarlayan gebelik kayıp riskini azaltmamaktadır.

**Kahtsal trombofililer:** Basit olarak patolojik tromboz, pıhtılaşma faktörleri, antikoagülan proteinler (protein C, protein S, antitrombin III) ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki dengesizliği gösteren koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki uyumsuzluk sonucu oluşmaktadır. Normal gebelik; faktör 5, 7, 8, 10 ve fibrinojen düzeylerinin arttığı, protein S seviyesinin azaldığı, aktive protein C'ye karşı direncin arttığı, PAI konsantrasyonunun arttığı ve trombosit agregasyonuna eğilimin arttığı hiperkoagülabl bir durumdur. Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı, protrombin G20210 mutasyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin 667 ve 1298 mutasyonudur. Kalıtsal trombofililerden en sık görüleni Faktör V Leiden mutasyonudur.<sup>60</sup> İkinci sıklıkta görülen mutasyon protrombin G20210 geninin etkilenmesidir. Mutasyon homozigot ya da heterozigot olabilir. Üçüncü sıklıkta görülen diğer mutasyon MTHFR enzimini kodlayan geni etkilemektedir. Burada tromboz için bilinen bir risk faktörü olan

hiperhomosistinemiye eğilim olmaktadır. Hiperhomosistinemide ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, arteriyel ve venöz tromboz, nöral tüp defekti ve tekrarlayan gebelik kaybı riski artar.<sup>3</sup>

**İmmünolojik nedenler:** İmmünolojik nedenler otoimmün ve alloimmün olarak ikiye ayrılır.

Otoimmün bozukluklar: Otoimmün bozukluklarda [sistemik lupus eritematozus (SLE) ve antifosfolipit antikor sendromu (APAS) gibi] kişinin özel bir bölümüne karşı immün yanıt oluşmaktadır. SLE gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. SLE'li kadınlarda görülen fetal ölümlerin hemen hepsi antifosfolipit antikorlarla ilişkilidir. Bu antikorlar fetal distres ve ölümden en duyarlı göstergelerdir.<sup>61</sup> APAS spesifik klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün hastalıktır ve bu özelliklerden tanı koyabilmek için en az bir tanesi gerekir. Klinik tanı kriterleri tromboembolik olayları (arteriyel, venöz, küçük damarlar) ve gebelik kaybını (10 haftadan küçük 3 veya daha fazla kayıplar, 10. haftadan sonraki fetal ölüm, ciddi preeklampsi veya plasental yetersizlik nedeni ile 34. haftadan küçük prematür doğum) içerir. Ayrıca gebelik varlığında ya da yokluğunda yapılan iki laboratuvar tanı kriteri vardır. Birincisi lupus antikoagülan, ikincisi ise orta veya yüksek seviyelerdeki antikardiyolipin antikorların (IgG veya IgM) gösterilmesidir. Anormal laboratuvar bulguları en az 6 hafta ara ile 2 kez gösterilmelidir.<sup>62</sup>

Alloimmün bozukluklar: Alloimmün bozukluklarda fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immün yanıt oluşmaktadır. Bu yanıtlar; maternal sitotoksik antikorlar, “natural killer” hücre fonksiyon ve dağılımlarındaki anormallikler şeklinde oluşmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenleri arasında en yeni görüş maternal- fetal yüzdeki lokal immün fonksiyonlardaki düzensizliktir. Bu immün fonksiyonlar erken gebelik desiduasındaki büyük granüler lenfositlerin varlığı hormonal değişimler ve trofoblast invazyonuyla düzenlenmektedir.<sup>63</sup> Bununla birlikte periferik NK hücrelerindeki değişiklikler desiduada değişiklikleri yansıtmaktadır ve desiduada gözlenen NK hücrelerindeki değişikliklerin gebelik kayıplarının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin belirlenmemiştir.<sup>64</sup>

## 2.7. Natural Killer Hücreleri

Erişkinde kan hücreleri kemik iliğinde yapılır, üç ana hücresel elemanı içeren sıvıdır: eritrositler, lökositler ve trombositler. Lökositler birçok kategoriye ayrılır. (Tablo 1)

Nötrofiller: Sayıca en fazla olan nukleusunda segmentler ve sitoplazmasında pembe- kahverengi granüller olan hücrelerdir.

Eozinofiller: Işığın kırıcı, büyük, kırmızı granülleri vardır.

Bazofiller: Koyu kahverengi granülleri vardır.

Monositler: Sitoplazmaları mavi- gridir.

Lenfositler: Değişken büyüklükte, sıklıkla granülsüz, mavi sitoplazmaları ve yuvarlak nukleusları olan hücrelerdir. 3 gruba ayrılır: B hücreleri, T hücreleri ve Natural killer hücreleri.

B lenfositler; antikor oluşturan plazma hücrelerine dönüşürler.

T lenfositler (gelişimleri sırasında timusla ilişki içine girdiklerinden bu adı alırlar); bağışıklık sisteminde birçok düzenleyici reaksiyon gösterirler ve CD4(Cell determinant) veya CD8 yüzey moleküllerinden birini taşırlar. CD4+ hücreleri genelde bağışıklık sistemindeki yardımcı hücre rolünü oynarken, CD8+ hücreleri bağışıklık sisteminde baskılayıcı işlev gösterirler.

Natural Killer (NK) hücreleri (Şekil 1 ve Şekil 2); immunglobuline benzer molekülleri kullanmadan hücreleri parçalama yeteneğine sahiptirler. Morfolojik olarak azurofik granüller içeren büyük sitoplazmalarıyla karakterize olup; bazen Large Granuler Lenfosit (LGL) adını alırlar.<sup>65</sup> Periferik ve uNK hücrelerinin karakteristik özellikleri CD56 antijenine sahip olmalarıdır.<sup>66</sup>

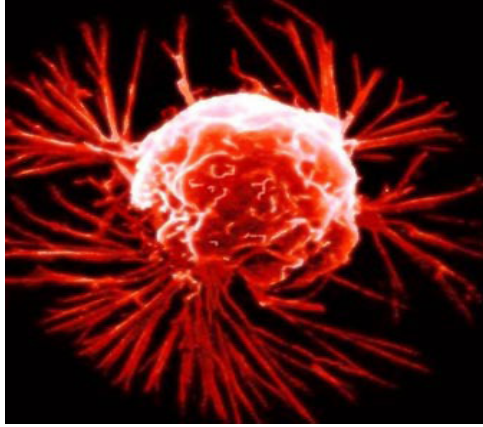
NK hücreleri iki şekilde gösterilir:

1-CD16<sup>negatif</sup> CD56<sup>pozitif</sup> NK hücreleri (CD56<sup>parlak</sup> şeklinde de gösterilir)

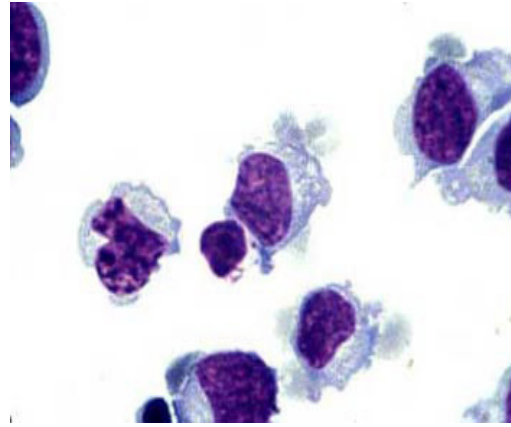
2-CD16<sup>pozitif</sup> CD56<sup>pozitif</sup> NK hücreleri (CD56<sup>sönük</sup> şeklinde de gösterilir).<sup>4</sup>

**Tablo 1: Lökositlerin sınıflaması**

Lökosit			
Granülosit	Lenfosit		Monosit
Nötrofil	T Lenfosit	CD4 (T Helper)	
Eozinofil		CD8 (T Sitotoksik)	
Bazofil	B Lenfosit		
	Natural Killer	CD16 <sup>negatif</sup> CD56 <sup>pozitif</sup> (CD56 <sup>parlak</sup> )	
		CD16 <sup>pozitif</sup> CD56 <sup>pozitif</sup> (CD56 <sup>sönük</sup> )	



**Şekil 1. NK hücresi**



**Şekil 2. NK hücresinin ışık mikroskopik görüntüsü**

Son yıllarda alloimmün fakörlerde yapılan çalışmalar NK hücrelerinin implantasyon ve gebeliğin devamında rolü olabileceğini göstermiştir. Ayrıca NK hücreleri erken gebelikte ve implantasyon döneminde endometriyumdaki predominant lökosit popülasyonu olduğundan dolayı en geniş kapsamlı çalışılan hücrelerdir.

Natural Killer hücreleri 2gruba ayrılır:

1. Periferik NK hücreleri
2. Uterin NK hücreleri

### 2.7.1. Periferik NK Hücreleri

Periferik NK hücrelerinin fenotipine bakacak olursak; NK hücreleri periferik kan lenfositlerinin % 10-15'ini oluşturur.<sup>67</sup> Tek fenotipik karakteri ve fonksiyonel özellikleri olan lenfositler topluluğudur. Prototipik yüzey antijenleri CD56'dır.

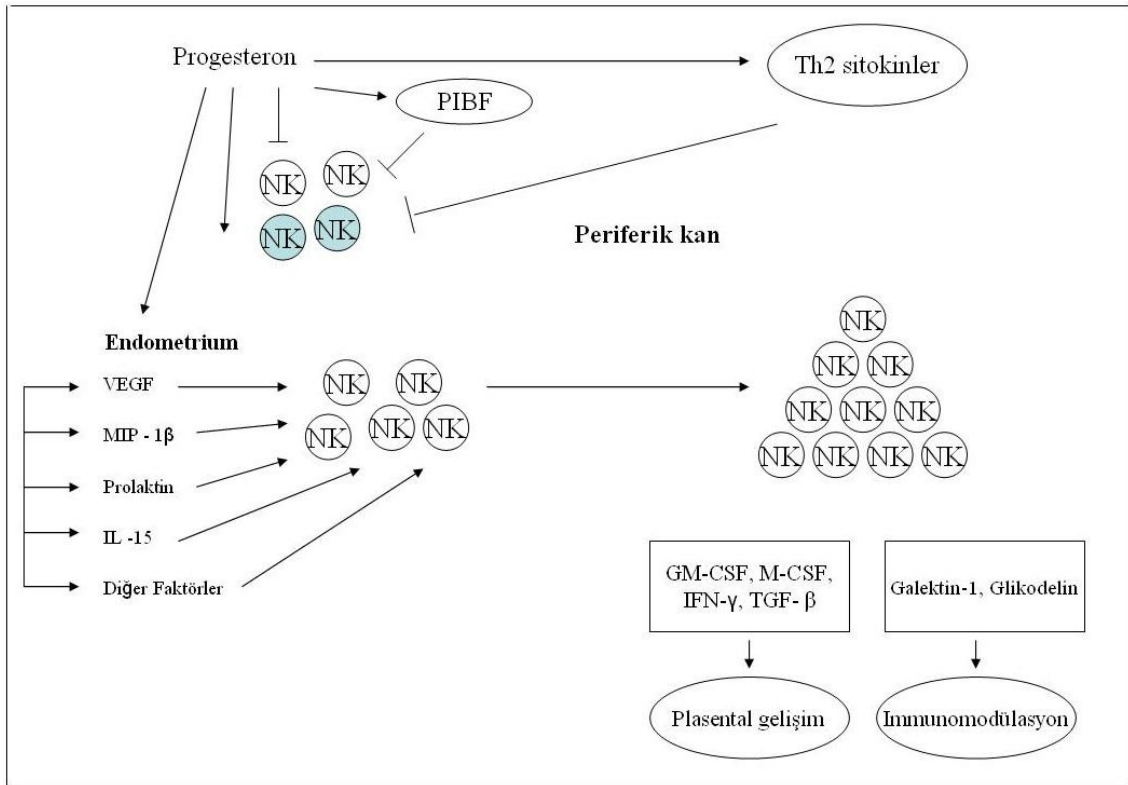
Periferik NK hücreleri CD56 yüzey antijeninin yoğunluğuna yani ekspresyonuna göre 2 gruba ayrılırlar. Büyük kısmı yani % 90'ı CD56<sup>sönüktür</sup> ve fazla miktarda CD16 içerir; geriye kalan % 10'luk kısım CD56<sup>parlak</sup> ve düşük miktarda CD16 içerir ya da hiç içermez. CD56<sup>parlak</sup> grup NK hücre kökenli immünregülatör sitokinlerin ana kaynağı iken CD56<sup>sönük</sup> hücreler daha sitotoksiktir ve KIR (killer immunglobulin-like-receptor) ailesinin üyelerini eksprese eder.<sup>4</sup> CD56<sup>parlak</sup> grup daha az sitotoksiktir ve KIR'ları eksprese etmezler; IL-2, IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GMC-SF, IL-10 ve IL-13 eksprese ederler.

Periferik NK hücrelerinin hormonlarla regülasyonuna bakacak olursak; sayılarında menstrüel siklusun folliküler ve luteal fazları arasında anlamlı değişiklikler yoktur.<sup>68,69</sup> Normal gebelik sırasında periferik NK hücreleri başta CD16<sup>pozitif</sup>CD56<sup>sönük</sup> olanlar olmak üzere sayıca azalırlar.<sup>70</sup> Gebelik süresince NK hücrelerinin sayısında, fenotipinde ve aktivitesindeki değişiklikler hormonal regülasyonu düşündürür. Bu hormonlar östrojen, progesteron ve prolaktindir. Östrojen NK hücre çoğalmasını ve aktivitesini artırıyor gibi görünmektedir.<sup>71</sup> Progesteron ile periferik NK hücre aktivitesinde doza bağımlı bir azalma mevcuttur.<sup>72</sup> Prolaktin ise fizyolojik konsantrasyonda periferik NK hücre proliferasyonunu uyarır.<sup>73</sup>

Hormonlar NK hücreleri üzerine direkt etkilerinin yanında diğer hücreler üzerinden de indirekt olarak (T lenfositler aracılığı ile) etkileyebilir. T helper (CD4+) lenfositler, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) olarak sınıflandırılırlar. Th1 hücreleri sellüler immüniteye oluşturur ve IF- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\beta$  üretirler. Th2 hücreleri humoral immünitelyi oluştururlar ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-3 üretirler. Th1 hücrelerinin sitokinleri, Th2 hücre çoğalmasını inhibe eder. Th2 sitokinlerinin de; NK hücrelerinin vasküler endotele bağlanması ve sitotoksitesinin inhibisyonu, NK hücre proliferasyonunun inhibisyonu gibi çeşitli etkileri mevcuttur. Ayrıca T hücreleri progesteron etkisi ile NK hücre aktivitesini inhibe eden ve abortusu önleyici etkiye sahip olan progesteron induced blocking factor (PIBF) üretir.<sup>74</sup>

Gebelikte; progesteron, direkt etki ya da T hücrelerinin Th2 sitokin ya da PIBF üretimini uyararak periferik NK hücrelerinin sayısında, aktivitesinde ve

sitotoksitesinde azalmaya neden olur. Ayrıca endometriyum tarafından VEGF(vascular endotelial growth factor) ve MIP-1 $\beta$ (macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ ) salınımını indükleyerek periferik NK hücrelerinin endometriyuma geçmesini sağlar. Progesteron etkisi altındaki endometriyal stromal hücreler, IL-15 ve prolaktin gibi uNK hücre çoğalması, diferansiyasyonu ve trofoblast gelişimini destekleyen ve lokal immunomodülasyona katkıda bulunan faktörleri salgılar (Şekil 3).<sup>75</sup>



**Şekil3.Periferik NK hücrelerinin gebelikteki hormonal regülasyonu.**

 CD56<sup>parlak</sup>CD16<sup>negatif</sup> NK hücreleri;  CD56<sup>sönük</sup>CD16<sup>pozitif</sup> NK hücreleri

Periferik NK hücrelerinin fonksiyonlarına bakacak olursak; NK hücrelerini tanımlayan özellikleri hedef hücreleri önceden sensitize etmeden ya da Human Leukocyte Antigen(HLA) ile sınırlamadan öldürme yeteneğine sahip olmalarıdır. Ayrıca antiviral aktivite, antineoplastik aktivite, hematopoezin regülasyonu gibi görevleri de mevcuttur.<sup>76</sup>



Periferik NK hücrelerinin tekrarlayan gebelik kaybındaki fonksiyonlarına bakacak olursak; birçok çalışma, artmış periferik NK hücre aktivitesi ya da sayısının tekrarlayan gebelik kaybına neden olduğunu ortaya koymaya çalışmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybında belirtilmesi önemli nokta; NK hücre sayısı, NK hücre sitotoksinite seviyesi ile ilişkili değildir. Ek olarak NK hücre sayısı ve aktivitesi egzersiz ve gün içindeki zamana bağlı olarak dalgalanma gösterebilir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda periferik NK hücrelerindeki fenotipik değişiklikler aşikârdır ki bu da artmış aktiviteyi anlatır. Bu değişikliklerin meydana geldiği tekrarlayan gebelik kaybında mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir.<sup>77,78</sup>

### 2.7.2. Uterin NK Hücreleri

Endometrium anlamlı sayıda lökosit ev sahipliği yapar. Bu lökositlerin oranı ve fenotipi menstrüel siklus boyunca değişiklik gösterir. Lökositler stromal hücrelerin, proliferatif fazda % 10'unu, sekretuar fazda % 20'sini ve erken gebelikte % 30'unu oluşturur. Endometriyumdaki en büyük lökosit popülasyonu LGL olarak da adlandırılan NK hücreleridir. Bu hücreler ilk trimester desidusunda endometriyal lökositlerin % 70'ini oluşturur.<sup>79</sup>

Uterin NK (uNK) hücrelerinin fenotipine bakacak olursak; uNK hücreleri CD56 yüzey antijenini içerirken CD16'yı hiç içermezler ya da çok az içerirler. uNK hücrelerinin yaklaşık %90'ı CD56<sup>parlak</sup>, %10'u CD56<sup>sönüktür</sup>.<sup>4</sup> Periferik kandaki küçük miktardaki CD56<sup>parlak</sup> hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Bu yüzden uNK hücreleri genellikle CD16<sup>negatif</sup> CD56<sup>pozitif</sup> ya da CD56<sup>parlak</sup> şeklinde gösterilir.<sup>80</sup>

uNK hücrelerinin hormonlarla regülasyonuna bakacak olursak; menstrüel siklus ve normal gebelik boyunca uNK hücrelerinde birçok değişiklik olmaktadır. Menstrüel siklusun ortasından geç luteal faza kadar ve erken gebelikte uNK hücreleri maksimum seviyededir.<sup>81</sup> İlk trimesterden sonra sayıları azalmaya başlar ve terme ulaşıldığında artık bulunmazlar.<sup>4</sup>

uNK hücrelerinin % 40'ının çoğalma yeteneğinde olduğu bulunmuştur ve luteal faz endometriyumunda bu çoğalmayı kontrol eden genlerde kendi kendini düzeltme yeteneği vardır.<sup>81</sup> uNK hücreleri kemik iliğinden periferik sirkülasyon yolu ile endometriyuma direkt girer.<sup>82</sup> Siklusun mid-luteal fazındaki uNK hücrelerindeki

artışların progesteron tarafından kontrol edildiği düşünülmüştür. Bununla birlikte uNK hücreleri progesteron reseptörü içermezken, prolaktin reseptörü, östrojen  $\beta$  reseptörü ve glukokortikoid reseptörü içerirler.<sup>83</sup>

Progesteron CD56<sup>parlak</sup> NK hücrelerinin uterusu gelmelerini, endojen uNK hücrelerinin çoğalmasını, uNK hücrelerinden immünomodülatör moleküllerin(glycodelin gibi) üretiminin düzenlenmesinde rol oynar. Östrojen de CD56<sup>parlak</sup> hücreleri uterusu çeker. Prolaktin uNK hücrelerinin diferansiyasyonunu ya da maturasyonunu sağlar (Tablo2).<sup>75</sup>

**Tablo 2.Uterin NK hücrelerinin hormonal modülasyonu**

Hormon	Mekanizma
Progesteron	<ul style="list-style-type: none"><li>•CD56<sup>parlak</sup> hücrelerin uterusu gelmelerini sağlar</li><li>•Endojen uNK hücrelerinin çoğalmasını sağlar.</li><li>•uNK hücrelerinden immünomodülatör moleküllerin (glycodelin gibi) üretiminin düzenlenmesinde rol oynar</li></ul>
Östrojen	CD56 <sup>parlak</sup> hücrelerin uterusu gelmesini sağlar.
Prolaktin	uNK hücrelerinin diferansiyasyonunu ya da maturasyonunu sağlar.

uNK hücrelerinin fonksiyonlarına bakacak olursak; bugün için fonksiyonları hala tam olarak anlayamamıştır. Gebe olmayan endometriyumda stromal hücrelere yakın olarak bezlerin ve kan damarlarının etrafında bulunmak üzere, bu hücrelerde mid-sekretuar fazdan geç luteal faza kadar anlamlı derecede artan bir yükselme mevcuttur. Bundan dolayı uNK hücrelerinin desidualizasyonla ilişkili oldukları düşünülmüştür. Gebelik meydana gelmediğinde uNK hücreleri apoptozise uğrarlar ve bu apoptozisin menstruasyonun başlamasında önemli rol oynayabileceği düşünülür.<sup>82</sup> Gebelik süresince implantasyon alanına çok yakın bulunurlar ve implantasyonda rol oynayan trofoblastlarla yakın ilişkidir. uNK hücrelerinin erken gebelikte sayılarının artması, hormonlarla ilişkisi, implantasyonda rol oynayan trofoblastlara yakınlığı, bize fetusun anne tarafından yabancı cisim gibi görülmemesi ve gebelik sırasında trofoblastların artışı

ve invazyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Başarılı bir gebelik gelişmesi için fetal trofoblastın maternal desiduayı invaze etmesi ve maternal spiral arterlerin içine ilerlemesi ve böylelikle onları dilate ederek gelişen fetusun ihtiyacını karşılamak için düşük rezistanslı yüksek akımlı maternal kan akımı sağlaması gerekir. Eğer trofoblast invazyonu başarısız olursa gebelik düşükle ya da preeklampsi ile sonuçlanır; eğer çok ileriye invaze olursa annenin sağlığı plasenta akreata ya da gestasyonel trofoblastik hastalık yönünden tehlikeye girer.<sup>84</sup> Çalışmalar göstermiştir ki ekstravillöz trofoblast/uNK etkileşimi olabilir ve bu etkileşim plasenta gelişiminde fizyolojik bir role sahip gibi görünmektedir. uNK hücresi/trofoblast etkileşiminin önemli bir sonucu bir dizi sitokinlerin üretimidir. [TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ , GM-CSF (Granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor), M-CSF (Macrophage-colony-stimulating-factor), MIF (macrophage inhibitory factor)] Bunların hepsi de plasenta gelişiminde etkilidir. uNK hücreleri, VEGF, plasental büyüme faktörü ve anjiopietin 2 'yi de içeren anjiyogenezde rol oynayan kritik birtakım büyüme faktörlerini salgılar.<sup>85</sup>

uNK hücrelerinin tekrarlayan gebelik kaybındaki fonksiyonlarına bakacak olursak; birçok klinisyen tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların bu kayba katkıda bulunan endometriyal faktörlere sahip olduğuna inanır. İmplantasyon öncesi endometriyumda yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda uNK hücre popülasyonunda farklılıklar bulunmuştur. Flow sitometri kullanarak; tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların luteal faz endometriyumunda normalde dominant hücre popülasyonu olan CD16<sup>negatif</sup> CD56<sup>parlak</sup> NK hücrelerinin azaldığı, CD16<sup>pozitif</sup> CD56<sup>sönük</sup> uNK hücrelerinin arttığı görülür.<sup>63</sup> Ayrıca tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yüksek sayıda uNK hücresi tekrarlayan gebelik kaybı için belirleyicidir.

Eldeki veriler normal gebeliğin erken döneminde progesteronun endometriyal stromal hücrelerden MIP-1 $\beta$  ve VEGF salınımını düzenleyerek ya da implantasyonu kolaylaştıran moleküller salgılanmasını artırarak periferik CD56<sup>parlak</sup> NK hücrelerinin uterusu göçünü artırdığını destekler. Ek olarak MIP-1 $\alpha$  fetal sitotrofoblastlar tarafından üretilir ve gebelik sırasında CD56<sup>parlak</sup> NK hücrelerini plasentaya çeker.<sup>86</sup> Artmış CD56<sup>parlak</sup> uNK hücre popülasyonu bundan sonra trofoblast ve plasenta büyümesini ve desidual vaskülarizasyonu destekleyen sitokin üretiminde önemli rol oynar. Yine ek olarak immünomodülatör moleküllerin üretimi maternal-fetal yüzde lokal immunosupresyon oluşmasına katılabilir.<sup>87</sup> Tekrarlayan gebelik kaybında kanda artmış

NK hücre sayı ve aktivitesi muhtemelen endometriyumda artmış CD56<sup>sönük</sup> CD16<sup>pozitif</sup> hücreler ile ilişkilidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 2 veya daha fazla gebelik kaybı olan kadınlar hasta grubu olarak; 2 veya daha fazla canlı doğum yapmış, düşüğü olmayan kadınlar ise kontrol grubu olarak alındı. Bir hastayı tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul etmek için 20. gebelik haftasından önce 2 veya daha fazla düşük yapmış olma kriteri kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesine anamnez ile başlandı. Bu çalışma prospektif, vaka- kontrol olarak yapıldı.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan, 20–40 yaş arası 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün kadınlar normal parental kromozoma sahipti. Hepsi antifosfolipid antikorlar(ANA, Anti DNA, Antikardiyolipin-IgM, Antikardiyolipin-IgG, Antifosfolipid-IgM, Antifosfolipid Ig-G) , Anti Toksoplazma IgM, Antirubella IgM, hipotiroidi ya da hipertiroidi (serbest T4 ve TSH değerlerine bakıldı) açısından negatifti. Bütün hastalar normal HSG'ye sahipti ve hiçbirinde menstrüel siklusun 26. gününde 8 no'lu Hegar bujisi ile bakılan servikal yetmezlik yoktu. Hiçbir hastada trombofili kriterine (Antitrombin III eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin 2010 mutasyonu, MTHFR 677 mutasyonu, MTHFR 1298 mutasyonu) rastlanmadı.

Kontrol grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran gebelik kaybı bulunmayan, 2 veya daha fazla doğum yapmış 20–40 yaş arası 10 kadından oluştu.

Hiçbir hasta biyopsiden önceki 3 ay hormonal tedavi almadı ve önceki düşüğün üzerinden en az 4 ay süre geçti ve bütün kadınlara son menstruel periyoddan sonra koitus yasaklandı. Her hastadan mid-luteal fazda olduğunu kanıtlamak için serumda progesteron bakıldı ve 10 ng/ml altında olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Endometriyal biyopsiler menstruel siklusun luteal fazında, 21–24. günlerinde Pipelle aleti ile alındı ve % 10'luk formaldehit ile fiske edildi.

- Endometriyal biyopsi ile alınan dokular kasetlendikten sonra % 10'luk formaldehitte bekletildi. Aynı gün akşam ototeknikon cihazında fiksasyon işlemi tamamlandı. Ertesi sabah parafin blok yapıldı.

- Parafin bloklardan 4–5 mikron kalınlığında kesitler yapıldı.
  - Oda ısısında alkol ve ksilol serisimnden geçirilerek deparafinizasyon işlemi yapıldı.
  - 0,3 % w/v H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indistile suda bekletildi.
  - 3-5 dakika PBS'de yıkandı. (PBS: fosfat buffer saline pH 7,2–7,4)
  - Mikrodalga fırında medium mkonumunda sitrat buffer pH6 ile 15 dakika antijen retrieval işlemi uygulandı. Şalenin kapağı açılmadan yaklaşık 45 dakika oda ısısına gelmesi beklendi. Saf su ve PBS'den geçirildi.
  - Normal blocking serum damlatıldı, 8–10 dakika inkube edildi. İnkubasyon sonunda doku üzerindeki solüsyon döküldü. Dokunun etrafı kurulandı. Tekrar yıkama yapılmadan.
  - 1/200 oranında dilue edilmiş olan CD 56 birincil antikoru damlatıldı. (Novocastra Laboratories Ltd. NCL-L-CD56-1B6) Yaklaşık 120 dakika oda ısısında nemli ve kapalı ortamda inkubasyona bırakıldı.
  - 3–5 dakika PBS'de yıkandı.
  - Biotin damlatıldı.(Dako LSAB+ System –HRP. Dako North America, Inc K0690) Oda ısısında 30 dakika inkube edildi.
  - 3–5 dakika PBS'de yıkandı.
  - Strept avidin damlatıldı.(Dako LSAB+ System –HRP. Dako North America, Inc K0690) Oda ısısında 30 dakika inkube edildi.
  - 3-5 dakika PBS'de yıkandı.
  - AEC chromogen damlatıldı,15–20 dakika inkubasyona bırakıldı. Bu zaman aralığında mikroskop altında kontrol edilerek AEC'den çıkarıldı.
  - Çeşme suyunda yıkandı, saf sudan geçirildi.
  - Mayer Hematoksilende 5–7 dakika bekletilerek zıt boyama yapıldı. Çeşme suyuna alınarak mavileştirildi.
  - Dokunun etrafı kurularak su bazlı sıvı kapama maddesi ile kapatıldı.(Dako S3025)
  - Daha sonra ışık mikroskopunda 400 büyütme ile değerlendirildi. 10 alanda CD56 ile pozitif boyanan hücre sayıldı.
- İstatistiksel analizde: Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli

değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman Cor. Rank testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (min-max) olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Şubat 2006- Mayıs 2008 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alan 20 hasta ve aynı tarihler arasında aynı polikliniğe başvuran 10 sağlıklı bayan olmak üzere toplam 30 kadın çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya hasta grubunda alınan kişiler poliklinik başvuru sırasına göre gelişigüzel alınmıştır ve kontrol grubuna alınacaklar basit rasgele örnekleme ile atanmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubundaki kişilerden onayları alındıktan sonra serumda progesteron değeri için kan örnekleri ve eş zamanlı endometriyal biyopsi yapıldı. Biyopsi materyalleri Patoloji Anabilimdalı tarafından parafin kesit yapıldıktan sonra CD56 için birincil antikor (Novocastra Laboratories Ltd. NCL-L-CD56-1B6) ile boyandı ve ışık mikroskobunda 10 alanda x400 büyütmede değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman Cor. Rank testi kullanılmıştır.

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

	Hasta (n=20)		Kontrol (n=10)		p değeri
	Ort±SD	Ortanca (min-max)	Ort±SD	Ortanca (Min-Max)	
YAŞ	31,2±5,3	31,5 (22,0-40,0)	35,4±4,3	35,0 (29,0-40,0)	0,059
GEBELİK SAYISI	3,6±1,9	3,0 (2,0-8,0)	3,2±1,2	3,0 (2,0-6,0)	0,880
DOĞUM SAYISI			3,2±1,2	3,0 (2,0-6,0)	
YAŞAYAN			3,2±1,2	3,0 (2,0-6,0)	
ABORTUS	3,6±1,9	3,0 (2,0-8,0)			

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kadınların yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, yaşayan sayısı ve abortus sayılarının karşılaştırmasına ait veriler Tablo 3'te sunulmuştur.



Hasta grubu ile kontrol grubu incelendiğinde;

Hasta grubunun yaş ortalaması  $31,2\pm 5,3$ ; kontrol grubunun yaş ortalaması  $35,4\pm 4,3$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p=0,059$ ).

Hasta grubunun gebelik sayısı ortalaması  $3,6\pm 1,9$ , kontrol grubunun gebelik sayısı ortalaması  $3,2\pm 1,2$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p=0,880$ ).

**Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının progesteron, uNK değerleri açısından karşılaştırması**

	Hasta (n=20)		Kontrol (n=10)		p değeri
	Ort±SD	Median (min-max)	Ort±SD	Median (Min-Max)	
PROGESTERON	17,5±14,9	11,3 (6,5-55,1)	13,2±2,4	13,5 (8,6-15,7)	0,350
uNK	32,8±26,0	26,0 (1,0-93,0)	43,2±35,7	40,5 (1,0-127,0)	0,448

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kadınların progesteron, uNK değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur.

Hasta grubu ile kontrol grubu incelendiğinde;

Hasta grubunun progesteron değerinin ortalaması  $17,5\pm 14,9$  iken, kontrol grubunun progesteron değeri ortalaması  $13,2\pm 2,4$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p= 0,35$ ).

Hasta grubunun uNK değeri ortalaması  $32,8\pm 26,0$ ; kontrol grubunun uNK değeri ortalaması  $43,2\pm 35,7$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p=0,448$ ).

**Tablo 5: Hasta grubunun abortus, progesteron, uNK ve yaşıyan değerlerinin korelasyon katsayıları**

	Progesteron r p	uNK r p	Yaşıyan r p	Gebelik Sayısı r p
YAŞ	-0,19 0,323	0,16 0,414	0,40 0,032	0,25 0,179
ABORTUS	-0,59 0,006	-0,24 0,304	0,298 0,201	- -
PROGESTERON		0,02 0,923	-,187 ,323	-0,55 0,002
uNK			,155 ,414	-,194 ,305
YAŞAYAN				,252 ,179

Hasta grubunu oluşturan kadınların abortus, progesteron, uNK ve yaşıyan değerlerinin korelasyon katsayıları Tablo 5'te sunulmuştur.

uNK ve abortus sayısı değerleri karşılaştırıldığında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = -0,24$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,304$ ).

uNK ve progesteron değerleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur ( $r = 0,02$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,923$ ).

uNK ve gebelik sayısı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = -0,194$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,305$ ).

uNK ve yaşıyan çocuk sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = 0,155$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,414$ ).

uNK ve yaş arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = 0,16$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,414$ ).

## 5. TARTIŞMA

Lökositler endometriyumun önemli elemanlarından<sup>79</sup> ve endometriyumdaki lökosit popülasyonu **T hücreleri, makrofajlar ve büyük granüler lenfositlerden** oluşur.

**T hücreleri** proliferatif fazda lökositlerin % 45'ini oluşturur. Sayıları menstrüel siklus boyunca sabit kalmasına rağmen sekretuar fazda diğer tip lökositlerle kıyaslandığında oranları azalır.<sup>88</sup>

**Makrofajlar** menstrüel siklus boyunca endometriyumda lökosit popülasyonunun önemli bir oranını oluştururlar.<sup>88</sup>

Endometriyumdaki en önemli lökosit popülasyonu **büyük granüler lenfositlerdir**. Bu lenfositler de NK hücre yüzey antijeni CD56'yı içerirler.<sup>4</sup> İmplantasyon zamanında büyük granüler lenfositler lökosit popülasyonunun % 70-80'ini oluşturur ve eğer konsepsiyon gerçekleşirse sayıları artar.<sup>89</sup> uNK hücreleri implantasyon zamanı uterusu bol miktarda bulunur ve plasental trofoblast hücreleri ile yakın ilişki içindedir.<sup>90</sup> İmplantasyonda ve plasentanın büyüme ve gelişmesinde önemli role sahiptir ve desiduaya trofoblast invazyonunu sınırlar. Gebelik meydana gelmediğinde uNK hücreleri apoptozise uğrarlar ve bu nedenle de menstrüasyon kanamasının başlamasında bir rol oynayabileceği de düşünülmektedir.<sup>82</sup> uNK hücreleri VEGF, plasental büyüme faktörü, anjiyopietin 2 gibi anjiyogenezde rol alan kritik birtakım büyüme faktörlerini de salgılar.<sup>85</sup>

S.Quenby ve arkadaşlarının tekrarlayan gebelik kaybı olan 22 hasta ve normal obstetrik hikâyesi olan 9 kadın üzerinden yaptıkları çalışmada; uNK hücrelerinin sayısı hasta grubunda ortalama 9 (0,2–22) kontrol grubunda ise ortalama 4,7 (0,2–9,5) anlamlı derecede fazla idi ( $p=0,01$ ).<sup>91</sup>

Yine S.Quenby ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma 85 tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta ve kliniğe sterilizasyon için başvuran, 2 veya daha fazla normal gebeliği olan ve hiç düşüğü olmayan 18 kontrol grubundan oluştu. Bu 85 kadından 7 tanesi yetersiz endometriyal materyal nedeni ile, 3 tanesi de siklusun 19–23. günleri arasında olmadığından çalışmadan çıkarıldı. uNK hücrelerinin stromal hücrelere oranı değerlendirildiğinde,  $>5\%$  uNK hücresi olanlar yüksek olarak kabul edildi. 75 tekrarlayan gebelik kaybı olan kadının endometriyumunda 18 kontrol grubuna göre

anlamli derecede fazla uNK hücresi vardı (p=0,0083). Bu 75 kadının 32 tanesinde (>% 5 uNK hücresi vardı) uNK hücre sayısı 13,4 (9,6–25,5) idi; 43 tanesinde (<% 5 uNK hücresi vardı) uNK hücre sayısı 1,7 (0,8–2,6) idi. Kontrol grubunda ise uNK hücre sayısı 2,8 (1,2–4,9) idi (Tablo 6)<sup>92</sup>.

**Tablo 6: Quenby ve arkadaşlarının çalışma sonuçları**

	Hasta		Kontrol
	uNK<%5 n=43	uNK>%5 n=32	
uNK sayısı	1,7 (0,8–2,6)	13,4 (9,6–25,5)	2,8 (1,2–4,9)

E. Tuckerman ve arkadaşlarının açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan 87 hasta ve 10 normal kontrol grubu kullanarak yaptığı çalışmada uNK hücreleri değerlendirildi. Tekrarlayan gebelik kaybı olan 87 kadında uNK hücre sayısı (ortalama 11,2±0,9) kontrol grubuna göre (ortalama 6,2±1,4) anlamlı derecede yüksekti (p=0,013).<sup>4</sup>

K. Clifford ve arkadaşlarının 29 tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta ve 10 kontrol grubu üzerinden yaptıkları çalışmada uNK hücrelerinin sayısı; tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta ortalama 146±71, kontrol grubunda ise ortalama 94±19, yani istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu (p=0,001). Hasta grubu gebelik kaybı tipine göre sınıflandığında uNK hücre sayısı; erken gebelik kaybı hikâyesi olanlarda ortalama 161±72, geç gebelik kaybı olanlarda ortalama 89±72 olarak bulundu. uNK hücre sayısı sadece erken gebelik kaybı olan grupta yüksekti (p<0,001). Kontrol grubu ile geç gebelik kaybı olanlar arasında uNK hücre sayıları açısından hiçbir fark bulunmadı (p<0,001).<sup>93</sup>

Bizim çalışmamızın hepsi erken gebelik kaybı olan 20 hasta ve 10 kontrol grubundan oluştu. Hasta grubunda uNK hücresi ortalama 32,8 (1,0–93,0), kontrol grubunda ortalama 43,2 (1,0–127,0) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,448).

T. Michimata ve arkadaşlarının çalışmasında, 2 tane spontan gebelik kaybı olan 17 ve kontrol grubu olarak male faktör nedeni ile infertil olan 15 kadın vardı. Bu 17

kadının sonraki gebeliklerinde 11 tanesi canlı doğum yaptı, 6 tanesi yine ilk trimesterde spontan abortus yaşadı. Endometriyum örnekleri bu sonraki gebeliklerde hemen implantasyon öncesi alındı. uNK hücre sayısı tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta grubu ile (sonraki gebeliğinde canlı doğum yapanlarda  $61,32 \pm 19,58$ , sonraki gebeliğinde spontan abortus yaşayanlarla  $58,07 \pm 17,13$ ) kontrol grubu arasında ( $63,97 \pm 21,59$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).<sup>94</sup>

Clifford ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada<sup>93</sup> tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta, uNK hücre sayısı ile maternal yaş ve önceki gebelik kaybı sayısı arasında hiçbir ilişki bulunmadı. Yine Tuckerman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada<sup>4</sup> tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta uNK hücre sayısı ile yaş ya da abortus sayısı arasında da ilişki yoktu.

Bizim çalışmamızda da uNK hücre sayısı ile abortus sayısı ( $p = 0,304$ ) ve yaş ( $p = 0,414$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca uNK hücresi ile gebelik sayısı ( $p = 0,305$ ) ve progesteron değerleri ( $p = 0,923$ ) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

uNK hücrelerinin sayısı menstrüel siklusun erken sekretuar fazında artmaya başlar<sup>88</sup> ve geç luteal fazda ve erken gebelikte maksimum seviyededir.<sup>81</sup> Bu değişkenlik çeşitli çalışmaların sonucunu etkileyebilir. Bu yüzden biz de çalışmamızda endometriyal biyopsileri 28 günde bir düzenli siklusu olan kadınlardan siklusun 21–24. günlerinde aldık. Her hastadan biyopsi alındığı gün de mid-luteal fazda olduğunu kanıtlamak için serumda progesteron değerine baktık. Tek ölçümde 10 ng/ml veya ardı ardına 3 ölçümün toplamının 30 ng/ml'nin altında olmasının ovulasyonda bir sorun olduğunu bildirmesi bakımından anlamlı olacağı da önerilmektedir. Bu da ovulasyon hakkında sadece retrospektif bir fikir verir. Bazı yazarlar serum progesteron ölçümünün luteal fazın değerlendirilmesinde endometrial biyopsiden daha fazla bilgi verdiğini savunmaktadırlar.<sup>95</sup>

Her ne kadar bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta uNK hücrelerinin sayısı kontrol grubuna göre daha az saptansa da ( $p = 0,448$ ); NK hücrelerinin subgrupları gebelik sonuçlarını etkiliyor olabilir. Örneğin biz aynı zamanda CD3, CD8, C20, CD45 gibi yüzey antijenlerini de içeren subgrupların oranını bilmiyoruz. Bu orandaki farklılıklar gebelik sonuçlarını etkiliyor olabilir. Bu sorunun cevabı yapılacak daha ileri çalışmalarla verilebilir.

Bizim alışmamızda uNK hücreleri sayımı konsepsiyon olmayan siklusta alınan biyopside yapıldı. Konsepsiyon olan sikluslarla konsepsiyon olmayan sikluslar arasında, hücre sayısı açısından benzerlik olup olmadığı açık değildir. Belki de implantasyon olduğunda uNK hücre sayısı ve fonksiyonlarında değişiklik olmaktadır. Bundan dolayı ideal olanı konsepsiyon olan sikluslarda da uNK hücre sayımı yapmaktır, fakat etik kurallardan dolayı konsepsiyon olan sikluslarda biyopsi yapmak zor olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birinci ve ikinci trimester tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda uNK hücrelerinin varlığını araştırdığımız çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1- Hasta grubunun yaş ortalaması  $31,2\pm 5,3$ ; kontrol grubunun yaş ortalaması  $35,4\pm 4,3$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. ( $p=0,059$ )

2- Hasta grubunun gebelik sayısı ortalaması  $3,6\pm 1,9$ , kontrol grubunun gebelik sayısı ortalaması  $3,2\pm 1,2$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p=0,880$ ).

3- Hasta grubunun progesteron değerinin ortalaması  $17,5\pm 14,9$  iken, kontrol grubunun progesteron değeri ortalaması  $13,2\pm 2,4$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p= 0,35$ ).

4- Hasta grubunun uNK değeri ortalaması  $32,8\pm 26,0$ ; kontrol grubunun uNK değeri ortalaması  $43,2\pm 35,7$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p=0,448$ ).

5- uNK ve abortus sayısı değerleri karşılaştırıldığında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r= -0,24$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,304$ ).

6- uNK ve progesteron değerleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur ( $r=0,02$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p=0,923$ )

7- uNK ve gebelik sayısı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r= -0,194$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,305$ ).

8- uNK ve yaşayan çocuk sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $r= 0,155$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,414$ ).

9- uNK ve yaş arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $r=0,16$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,414$ ).

Tekrarlayan gebelik kaybı etyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucu, tekrarlayan gebelik kaybı için düşük etyolojisini açıklamakta uNK hücre sayısı anlamlı değildir. Bu konuda daha büyük hasta ve kontrol grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. **Malpas P.** A study of abortion sequence, *J Obstet Gynaecol Br Emp* **1938**; 45:932
2. **Eastman NJ.** Habitual abortion, In: Meigs JV, Sturgis S, eds. *Progress in Gynecology* **1946**; Vol.1, Grune & Stratton, New York.
3. **Speroff L, Fritz MA.** *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 7. baskı Güneş Kitabevi, **2007**
4. **Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC.** Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* **2007**; 22(8): 2208-13.
5. **King A, Loke YW.** On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* **1991**; 12,432–435.
6. **Clark DA, Lea RG, Podor T, Daya S, Banwatt D, Harley C.** Cytokines determining the success or failure of pregnancy. *Ann NY Acad Sci* **1991**; 626:524–536.
7. **Clark DA, Chauat G.** What do we know about spontaneous abortion mechanisms? *Am J Reprod Immunol* **1989**; 19:28–37.
8. **Clark DA.** Are there immune abortions? *Res Immunol*, **1990**; 141:202–207.
9. **Carp HJA, Toder V, Machiach S, Nebel L, Serr M.** Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Survey*, **1990**; 45:657–669.
10. **Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS.** *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, **1996**
11. **Alberman E.** The epidemiology of repeated abortion. in: Beard RW, sharp F, early pregnancy loss: mechanisms and treatment. *New York Springer-Verlag*, **1988**:917.
12. **Warburton D, Fraser FS.** Spontaneous abortion rate in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* **1964**;16:1.
13. **Jacobs PA, Hassold TJ.** Chromosomal abnormalities: origin and etiology in abortions and live births, In: Vogel F, Sperling K, eds. *Human Genetics*, Springer- Verlag, Berlin, **1987**, 233–244
14. **Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J.** Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* **2002**; 17:1959.
15. **Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ.** Early embryonic mortality in women, *Fertil Steril* **1982**; 38.447–453.



16. **Regan L, Braude PR, Trembath PL.** Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *Br Med J* **1989**; 299:541.
17. **Stirrat GM,** Recurrent miscarriage. II: Clinical associations, causes, and management, *Lancet* **1990**; 336:728,
18. **Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E.** Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage, *Hum Reprod Update* **1996**; 2:118.
19. **Maroilus BG.** Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* **1991**; 9:165.
20. **Stein ZA.** A woman's age: childbearing and childrearing. *Am J Epidemiol* **1985**; 121:327.
21. **Hassold T, Chiu D.** Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* **1985**; 70:11.
22. **Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B.** Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions, In: Porter IH, ed. *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment* **1986**; Academic Pres, New York, 133.
23. **Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M.** Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. *Br Med J* **2000**; 320:1708.
24. **Wilcox AJ, Weiberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC.** Incidence of early loss of pregnancy. *New Engl J Med* **1988**; 319:189.
25. **Warburton D.** Reproductive loss: how much is preventable? *New Engl J Med* **1987**; 316:158.
26. **Goldstein SR.** Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* **1994**; 84:294.
27. **Tannirandorn Y, Sangssawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D.** Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obstet* **2003**; 81:263.
28. **Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S.** Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* **2003**; 102:94.
29. **Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P.** Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* **1997**; 12:2820.

30. **Harlap S , Shiono PH:** Alcohol,smoking,and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 2:173,**1980**.
31. **Harlap S ,Shiono PH, Ramcharan S:** A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables:human Embryonic and fetal death. *Academic pres*,**1980**;p 145.
32. **Atasü T. Şahmay S.** Jinekoloji 2. baskı 37:533-545.**2001**
33. **Boue J, Boue A, Lazar P.** Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*, **1995**; 12:11-16.
34. **Deutchman M, Eisinger S, Kelber M.** First trimester pregnancy complications. In: ALSO: Advanced Life Support in Obstetrics course syllabus. 4<sup>th</sup> ed. Leawood, Kan. American Academy Of Family Phycians; p. 1-27, **2000**.
35. **Wong SF, Lam MH, Ho LC.** Transvaginal sonography in detection of retained products of conception after first trimester spontaneous abortion. *J Clin Ultrasound*; **2002**; 30:428-32.
36. **Strobino B, Pantel-Silverman J.** Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* **1989**; 129:806-15.
37. **Scroggins KM, Smucker WD, Krishen AE.** Spontaneous pregnancy loss: Evaluation, management, and foolow-up counseling. *Prim care* **2000**; 27:153-67.
38. **Filly RA.** Ultrasound evaluation during the first trimester. In: Callen PW, 3<sup>rd</sup> ed. Philedelphia:WB. Saunders Co; **1994**. p.63
39. **Beksaç M.S., Demir N, Koç A, Yüksel A.** *Obstetrik. Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji* ,**2001**
40. **Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK.** Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* **2003**; 18:1724.
41. **Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP.** Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage:a case-control study. *Hum Reprod* **2002**; 17:446.
42. **Tulppala M, Palosou T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylilorkala O.** A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortions: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* **1993**; 8:7640.
43. **Portnoi M-F, Joye N, van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL.** Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion, *Obstet Gynecol* **1988**; 72:310.

44. **Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D.** A comparative study of the morphology of congenital uterin anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* **2003**; 18:162.
45. **Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L.** An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* **1994**; 9:1328.
46. **Propst AM, Hill JA.** 3rd, Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* **2000**;18:341.
47. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septat uterus: a rewiev of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* **2000**; 73:1.
48. **Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL.** Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* **1990**; 97:285.
49. **Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wisw LA, Hornstein ND.** Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Asist Reprod Genet* **2001**; 18:139.
50. **Surrey ES, Leitz AK, Schoolcraft WB.** Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization- embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* **2001**; 75:405.
51. **Schenker JG, Margalioth EJ.** Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* **1982**; 37:593.
52. **Patton PE, Novy MJ.** Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* **1988**; 6:217.
53. **Abalovic M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.** Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* **2002**; 12:63.
54. **Mills JE, Simpson JL, Driscoll SG.** Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin- dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *New England J Med* **1988**; 319:1617.
55. **Greene MF.** Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* **1999**; 17:127.
56. **Regan L, Owen EJ, Jacobs HS.** Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* **1990**; 336:1141.

57. **Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD.** Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *Br Med J* **1999**; 319:220.
58. **Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E.** Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* **1998**; 8:520-6.
59. **Kesmodel U, Wisborg K.** Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* **1995**; 30:195-201.
60. **Kabukçu S, keskin N, Keskin A, Atalay E.** The frequency of Factor V leiden and concomitance of Factor V Leiden with Prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. *Clinn Appl Thromb Hemost* **2007**; 13:166.
61. **Ogasawara M, Aoki K, Hayashi Y.** A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol* **1995**; 28:159.
62. **Regan L, Rai R.** Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* **2002**; 55:163.
63. **Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC.** Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* **1996**; 156:4027.
64. **Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H.** Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol* **1999**; 116:449.
65. **Andreoli TE, Carpenter CCJ, Bennet JC, Plum F.** *Cecil Essentials of Medicine*. 4<sup>th</sup> Ed., W.B. Saunders Company / Nobel Tıp Kitabevleri, **2000**
66. **Quenby S, Farquharson R.** Uterin natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. **2006**; 13(1):24-8.
67. **Robertson MJ, Ritz J.** Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* **1990**; 76:2421-2438.
68. **Northern AL, Rutter SM, Peterson CM.** Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. *Prop Soc Exp Biol Med* **1994**; 207:81-88.
69. **Yovel G, Shakhar K, Ben-Eliyau S.** The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol* **2001**; 81:254-262.

70. **Beer AE, Kwak JY, Ruiz JE.** Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol* **1996**; 35:376-382.
71. **Sorachi K, Kumagai S, Sugita M, Yodoi J, Imura H.** Enhancing effect of 17  $\beta$ -estradiol on human NK cell activity. *Immunol Lett* **1993**; 36:31-5.
72. **Szekeres- Bartho J, Hadnagy J, Pasca AS.** The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes. *J Reprod Immunol* **1985**; 7:105-110.
73. **Matera L, Cesano A, Bellone G, Oberholtzer E.** Modulatory effect of prolactin on the resting and mitogen-induced activity of T, B, and NK lymphocytes. *Brain Behav Immun* **1992**; 6:409-417.
74. **Murphy KM, Reiner SL.** The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* **2002**; 2:933-944
75. **Dosiou C, Giudice LC.** Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and immunologic perspectives. *Endocr. Rev* **2005**; 26(1):44-62
76. **Robertson MJ, Ritz J.** Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* **1990** ; 76:2421-2438
77. **Ntrivals EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, Beer AE.** Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* **2001**; 16:855-861
78. **Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, Pederson BK.** Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. *Am J Physiol* **1996**; 271:R222-R227.
79. **Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D.** Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* **1991**; 6:791-798.
80. **Saito S.** Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* **2000**; 47:87-103.
81. **Bulmer JN, Lasg GE.** Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Molecular Immunology* **2005**; 42:511-521.
82. **King A, Loke YW.** On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunology Today* **1992**; 12:432-435.
83. **Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A.** Steroid receptor expressions in uterine natural killer cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2003**; 88:440-449.

84. **King A.** Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* **2000**; 6:28-36.
85. **Trundle A, Moffett A.** Human uterine leucocytes and pregnancy. *Tissue Antigen* **2004**; 63:1-12.
86. **Drake PM, Gunn MD, Charo IF, Tsou CL, Zhou Y, Huang L, Fisher SJ.** Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56(bright) natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1 $\alpha$ . *J Exp Med* **2001**; 193:1199-1212.
87. **Kopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R, Lockwood CJ, Schacter AD, Park PJ, Strominger JL.** Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* **2003**; 198:1201-1212.
88. **Bulmer J.N., Bronson R.A., Alexander N.J., Andersen D.** Cellular constituents of human endometrium in the menstrual cycle and early pregnancy. *Reproductive Immunology Blackwell Science, Oxford. Pp. 212-239* **1996**
89. **King A, Wellings V, Gardner L, Loke Y.W.** Immunohistochemical distribution of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum. Immunol.* **1989**; 24,66-73.
90. **Loke YW, King A.** Human implantation: cell biology and immunology. *Cambridge: Cambridge University Press, 1995*
91. **Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, Vince G.** Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* **1999**; 14(9):2386-91.
92. **Ouenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G.** Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage, *Fertil Steril* **2005**; 84(4):980-4.
93. **Clifford K, Flanagan AM, Regan L.** Endometrial CD56<sup>POSITIVE</sup> natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Human Reproduction* **1999**; 126:149-160.
94. **Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S.** Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* **2002**; 47(4):196-202.
95. **Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR:** Luteal phase defect: the sensitivity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* **1994**; 62: 54-62

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Hale Erbaş

**Doğum Tarih ve Yeri** : 18/06/1976 Dört Yol, HATAY

**Medeni durumu** : Evli

**Adres** : Mahfesiğmaz Mah. 94 Sok. Dostlar Sitesi B Blok  
11/21, Çukurova Adana

**Telefon** : 05325814461

**Faks** :

**E.posta** : haleerbas@yahoo.com.tr

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Varsa Mezuniyet Derecesi** :

**Görev Yerleri** :

**Dernek Üyelikleri** :

**Alınan Burslar** :

**Yabancı Dil** : İngilizce

**Diğer Hususlar** :