

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Füsun VAROL

**MORBİD GEBELİKLERDE ANTİFOSFOLİPİD
SENDROMUNUN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Önder ÖNEN

EDİRNE – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki tecrübelerimin oluşmasındaki katkıları ve tezimin oluşmasında yol gösterici olması nedeniyle başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Füsun VAROL'a, Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Cenk SAYIN'a, Prof. Dr. Koray ELTER'e, Yrd. Doç. Dr. Vedat UĞUREL'e, Yrd. Doç. Dr. Nihal DOLGUN ALTINTAŐ'a, tüm emekleri için annem ve babama, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Çiğdem, kızlarım Öykü ve Özün'e teşekkür ederim. Desteklerinden dolayı TÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU TANISI	4
ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA KLİNİK TABLO	5
OBSTETRİK ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU	6
ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ	8
LABORATUVAR	11
TEDAVİ	13
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR	21
TARTIŞMA	25
SONUÇLAR	33
ÖZET	35
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	39
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

Ab2gp	: Anti beta 2 glikoprotein 1
Acl	: Antikardiyolipin
AFS	: Antifosfolipid Sendromu
DIC	: Dissemine Intravasküler Coagulopati
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DRVVT	: Dilüe Russel'in engerek zehri zamanı
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FS	: Fosfotidilserin
Hcg	: Human Koryonik Gonadotropin
HELLP	: Hemolyse Elevated Liver Enzyme Platellets
Ig	: Immunoglobulin
IUGG	: Intra Uterin Gelişme Geriliği
IVF	: In vitro Fertilizasyon
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozis
TD	: Tekrarlayan Düşük
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Antifosfolipid Sendromu (AFS), vasküler tromboz ve gebelik morbiditesine sebep olan otoimmün klinik bir patolojidir (1).

Vasküler Tromboz: Herhangi doku veya organda meydana gelen 1 ya da daha fazla sayıda venöz, arteriel veya kapiller tromboz oluşumudur (2,3).

Gebelik morbiditesi

a) Bir ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası ya da sonrasında morfolojik olarak normal fetüs kaybı.

b) Bir ya da daha fazla sayıda 34. gebelik haftası ya da öncesinde morfolojik olarak normal prematür yenidoğan.

c) Üç ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası öncesinde açıklanamayan tekrarlayan spontan abortus.

Gebelikte tekrarlayan düşükler, preeklampsi, fetal kayıp, gelişme geriliği, ablasyo plasenta gibi durumlara sebep olabilmektedir.

Antifosfolipid sendromu teşhisi konsepsiyon öncesi, sonrasında hastaların detaylı bilgilendirilmesi, gebeliğin yakın takibi, tedavisi anne ve fetüs sağlığı için çok önemlidir.

Antifosfolipid sendromu ilk olarak 1983'da tanımlandı (1). Antifosfolipid Sendromunda kriterleri ile ilgili 1999 yılında görüş birliği bildirisi yayınlandı.

Trakya Bölgesinde yaşayan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ve servisine başvuran gebelik morbiditesi olan hastalarda Antifosfolipid Sendromunu araştırdık.

Çalışmaya dahil edilen hastalar gebelik morbiditesi öyküsü olan hastalardı (2). Bunlar:

a) Bir ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası ya da sonrasında morfolojik olarak normal fetüs kaybı.

b) Bir ya da daha fazla sayıda 34. gebelik haftası ya da öncesinde morfolojik olarak normal prematür yenidoğan.

c) Üç ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası öncesinde açıklanamayan tekrarlayan spontan abortus.

Gebelik morbiditesi olan 108 hasta grubu ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 4-34 haftalar arasında gebeliği olan 50 kişilik kontrol grubundan alınan kanlar maternal antikardiyolipin antikorları ve anti beta 2 glikoprotein 1 antikorlarına ait kitlerle çalışıldı.

Çalışma AFS teşhisi, gebeliğin yakın takibi ve tedavisi anne ve fetüs sağlığı için öneminden yola çıkarak morbid gebelerde Antifosfolipid Sendromunu araştıran bir çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

Antifosfolipid Sendromu, vasküler trombozları ve/veya gebelik morbiditesi olan hastaların plazmasında antifosfolipid antikorlarının sürekli bulunmasıyla tanımlanan otoimmün bir bozukluktur. AFS'nin klinik ve laboratuvar bulgular AFS'nin ilk tanımlandığı 1983 yılından beri belirgin olarak genişlemiştir (1). Bulguların arasında; trombositopeni, nefropati, hemolitik anemi, deri ülserasyonları, livedo retikularis, kognitif disfonksiyonlar ve ateroskleroz bulunmaktadır.

Tromboz ve gebelik morbiditesi yönünden AFS önemli bir tanıdır (2). Trombozların tekrarlama olasılığı nedeniyle uzun süreli antikoagulan tedavi gerekir (3). Gebelik morbiditelerinde ise tedavi sonraki gebelik sonuçlarını ve gebelikte trombozu içeren maternal riskleri etkiler (3-5).

Sifiliz, Lyme, mikoplazma ve virüs infeksiyonlarında, bazı ilaç kullanımlarında (klorprozamin, fenitoin, prokainamid) geçici antifosfolipid antikor pozitifliği olabilir. Ancak bu durumlarda tromboz oluşumu gözlenmez (2).

Antifosfolipid Sendromu, SLE gibi otoimmün bir hastalığa bağlıysa sekonder AFS, altta yatan veya eşlik eden başka bir hastalık yoksa primer AFS olarak adlandırılır.

Antifosfolipid antikorları negatif yüklü fosfolipidlere karşı etki gösteren edinilmiş antikorlardır. Orijinal olarak plasental infarkt ve yavaş ilerleyici trombozla ilişkilendirildiklerinden trombofilik faktörler olarak sınıflandırılmışlardır (6). In vitro trofoblast göçünü, invazyonunu ve multinükleer hücre formasyonunu; trofoblast hücre adhezyon moleküllerini; insan plasentalarındaki insan koryonik gonadotropin salınımını

inhibe ettikleri ve bunun yanında trofoblast yüzeyindeki komplemanı aktive ederek inflamatuvar yanıt uyandırdıkları gösterilmiştir (7,8).

Antifosfolipid Sendromu, antifosfolipid antikor üretimi ile belirli klinik özelliklerin birlikte olduğu bir otoimmün durumdur. Antifosfolipid antikorlarının varlığı gebelik sonucunun kötü olmasında major risk faktörüdür (9,2).

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU TANISI

Antifosfolipid Sendromu, hem klinik hem de laboratuvar kriterlerine bağlı olarak tanı konan bir sendromdur. Tanı, anormal antikorların laboratuvarda saptanması ve klinik manifestasyonların varlığının birlikteliğinden temel almaktadır (Tablo 1). AFS, altta yatan bir hastalığı veya durumu, klinik veya laboratuvar olarak saptanamayan hastalarda ortaya çıktığında primer, diğer hastalık veya durumlara bağlı çıktığında ise sekonder olarak sınıflandırılır (10).

Tablo 1. Antifosfolipid sendromunda klinik ve laboratuvar kriterleri

Klinik Kriterler
Vasküler Tromboz
Bir veya daha fazla sayıda, herhangi bir doku ya da organda ortaya çıkan, damar duvarında belirgin inflamasyon bulgusu olmaksızın görüntüleme yöntemleri veya histopatolojik yöntemlerin objektif kriterlerle onaylanmış arteriyel, venöz veya kapiller tromboz epizodu
Gebelik Morbiditesi
Bir veya daha fazla sayıda, 10. gebelik haftası veya sonrasında morfolojik olarak normal bir fetüsün açıklanamayan ölümü,
Bir veya daha fazla sayıda, 34. gebelik haftası veya öncesinde morfolojik olarak normal bir yenidoğanın eklampsi, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezliğe bağlı prematür doğumu,
Üç veya daha fazla sayıda, maternal anatomik veya hormonal anormallikler ve paternal ve maternal kromozal nedenler dışlanmış olmak üzere, 10. gebelik haftası öncesinde açıklanamayan ardışık spontan abortus,
Laboratuvar kriterleri
Plazmada, en az 12 hafta arayla olmak üzere, 2 veya daha fazla kez Uluslararası Tromboz ve Homeostaz Birliği'nin kriterlerine göre tespit edilmiş lupus antikoagülanlarının varlığı,
Serum veya plazmada, en az 12 hafta arayla olmak üzere, 2 veya daha fazla kez standardize ELISA yöntemiyle ölçülmüş IgG/IgM tipi antikardiyolipin antikor varlığı,
Serum veya plazmada, en az 12 hafta arayla olmak üzere, 2 veya daha fazla kez standardize ELISA yöntemiyle ölçülmüş 99. persantil sonrasındaki titrede varlığı saptanan IgG/IgM tipi anti β 2 glikoprotein 1 antikor

Vasküler tromboz olmadan gebelik morbiditesi kriterlerini taşıması obstetrik Antifosfolipid Sendromu olarak adlandırılır.

Antifosfolipid Antikorlarının Bakılması Gereken Endikasyonlar

- Açıklanamayan arteriel veya venöz tromboz,
- Açıklanamayan felç,
- Tekrarlayan gebelik kayıpları (3 ya da daha fazla spontan abortus ile beraberinde 1'den fazla canlı doğum olmaması)
- Açıklanamayan 2. veya 3. trimester fetüs kaybı
- Erken gebelik döneminde başlayan preeklampsi (34. Gebelik haftasından önce),
- Açıklanamayan geçici iskemik atak veya amorozis fugax (retina damarlarında iskemik atak),
- SLE veya diğer kollagen doku hastalıkları,
- Otoimmün trombositopeni,
- Otoimmün hemolitik anemi,
- Livedo retikularis,
- Korea gravidarum (gebelik koresi),
- Yalancı pozitif VDRL,
- Koagülasyon testinde açıklanamayan uzama,
- Açıklanamayan ağır intrauterin gelişme geriliği (IUGG)

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA KLİNİK TABLO

Trombotik Komplikasyonlar

Antifosfolipid sendromunda klinik trombotik vasküler komplikasyonlar sıklıkla antifosfolipid antikorlarla beraberdir. Trombotik bulgular antifosfolipid antikorlu olan hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir. Yaklaşık %70'i venöz ve %30'u arterieldir.

Arteriel tromboz en sık serebrovasküler hadiselerle birlikte, geçici iskemik ataklar ve serebral iskemik şeklinde seyreder.

Venöz tromboz ise en sık alt ekstremitelerde derin ven trombozu veya pulmoner emboli ile birlikte görülür.

Venöz tromboz koagülasyon faktörleri ile, arteriel tromboz trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur.

Trombozlar tekrarlama olasılığı nedeniyle uzun süreli antikoagulan tedavi gerektirir. Tedavi edilmeyen hastalarda %10-30 oranında rekürrens görülmektedir.

OBSTETRİK ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Vasküler tromboz olmadan gebelik morbiditesi kriterlerini taşınması durumu obstetrik Antifosfolipid Sendromu olarak adlandırılır.

Tekrarlayan Düşükler

Tekrarlayan düşükler aynı partnerden olan gebeliklerin, 10. Hafta öncesinde arka arkaya 2-3 kez kaybıdır, gebeliklerin yaklaşık %2-4'ünü etkilemektedir (11,12). Ancak, 3 gebelik kaybının ardından araştırma yapılmaya ihtiyaç olması, ikinci kaybın ardından klinik çalışmaların başlatılmasına dair bir klinik görüşü önermektedir (12,13). Canlı doğum hikayesi olmayan gebelerde düşük riski 2 kaybın ardından %30'a, 3 gebelik ardından ise %45'e yükselmektedir, bu nedenle 2 ardışık kaybın ardından test yapılması çiftleri ek kayıplarla uğraşmaktan kurtarabilir. Amerikan Üreme Sağlığı Birliği TD'yi, ultrasonografi ve konsepsiyon ürünlerinin histopatolojik incelemesi ile belirlenen 2 veya daha fazla başarısız klinik gebelik olarak tanımlamakta ve 2 veya daha fazla klinik kayıpların derinlemesine incelenmesini önermektedir (12). Dolaşan antifosfolipid antikorların erken TD'lerin(ilk trimester kayıpları) %7-25'inde majör risk faktörü olduğu, lupus antikoagulanı olan hastalarda ise prevalansın %1-5 arasında olduğu görülmüştür (14,15). 10. Hafta öncesi açıklanamayan ilk düşüğü olan antifosfolipid antikorları pozitif hastalar muhtemelen yüksek riskli bir ikinci gebelik yaşayacaklardır (16). Tanı konulurkenki 3 laboratuvar kriteri de TD ile ilişkili olmasına rağmen, antikor tiplerine göre risk değişmektedir. Örnek olarak, antikardiyolipin antikorlarının varlığı sonraki gebelik kaybında 22.6 gibi bir tahmini rölatif riske (odds ratio=OR) sahiptir (%95 güven aralığı, 5.7-8.9), anti beta 2 glikoprotein 1 varlığı ise tekrarlayan düşük ihtimalini lupus antikoagulan veya antikardiyolipin antikorlu kadınlara kıyasla %6.8 ile %22.2 oranında artırmaktadır (17).

Fetal Kayıplar

Antifosfolipid antikorları ilişkili geç gebelik kayıpları (10 haftalık gebelik sonrası) AFS için tanı kriterlerinden biridir (18), antikardiyolipin ve anti beta 2 glikoprotein 1 intrauterin fetal ölümle yakından ilişkilidir (17,19,20). Antifosfolipid antikor testlerinin pozitifliği arttıkça geç fetal ölümlerin sıklığı da artmaktadır. İtalya'da AFS'si olan ve herediter trombofilisi olmayan 79 hastanın 97 gebeliği üzerine yayımlanan bir raporda, 3 pozitifliğin %52.6 geç fetal ölümü, 2 pozitifliğin ise %2.2 ölümü gösterdiği bulunmuştur (21).

Otuzdördüncü Gebelik Haftası ve Öncesinde Preeklampsi

Antifosfolipid sendromunu yi tanımlayan kinik kriterlerden bir diğeri de 34. Gebelik haftası öncesi ciddi preeklampsiye bağılı preterm doğumdur.

2011 yılında AFS ve preeklampsi ile ilgili yapılan bir değerlendirme, en az 1 antifosfolipid testi pozitif olan, 34 hafta öncesi ciddi preeklampsili hastalarda %20 gibi bir orandan bahsetmektedir. Buna karşın, 34 hafta sonrası yani geç başlangıçlı preeklampsi oranı %6dır (22). Branch ve ark. (3) AFS'li kadınların %50'sinde erken başlangıçlı gebelik komplikasyonları için tedavi verilmesine rağmen preeklampsi geliştiğini gözlemlemişlerdir. Geçmişte, bu hastaların birçoğu steroidle tedavi edilmiştir ancak bu tedavi yönteminin preterm doğum, gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon sıklıklarını arttırdığı gösterilmiştir (23,24). AFS'li kadınlar için tedavide heparin kullanılarak yapılan daha yeni çalışmalar ise geç gebelik komplikasyonlarına dair bu yüksek sıklığı raporlamamıştır (25,26).

İleri Plasental Yetmezlik

Antifosfolipid sendromunun diğeri klinik kriteri ve en az tanımlanmış olanı, ciddi plasental yetmezlik, genellikle IUGG ve 34. Gebelik haftasında veya öncesinde ortaya çıkan ablasyo plasenta ile birlikte dir. Eski çalışmalar AFS tanısı alan hastaların yaklaşık üçte birinde IUGG olduğunu raporlamıştır (3,4) ve antikardiyolipin antikorları IUGG ile belirgin olarak ilişkilidir (27). IUGG en sık preeklampsinin varlığında görüldüğünden, nedensellik ilişkisinin kurulması güçtür.

Ablasyo plasenta ile AFS arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif çalışmaların yokluğuna rağmen, Alfirevic ve ark. (20) 2002'de bir sistemik incelemede antikardiyolipin IgG antikorları ile ablasyo arasında bir ilişki olduğu not etmişlerdir.

Maternal Komplikasyonlar

Maternal riskler; felç, tromboz, preeklampsi, HELLP Send, postpartum sendrom ve katastrofik antifosfolipid sendromudur (28-31).

Komplikasyonların yaklaşık %65-70'ini venöz tromboz içermektedir. Alt ekstremitte en sık görüldüğü bölgedir. Arteriel tromboz da AFS'de sık görülür ve felç için zemin hazırlar. Ayrıca amoriz fugax ve iskemik ataklar da AFS ile bağlantılıdır. Bu komplikasyonların yaklaşık yarısı kombine oral kontraseptif ya da gebelik ile beraber görülür. Gebelerde felç ve tromboz oranları %12 ve %5 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle AFS'li kadınlarda gebelikten postpartum 6. Haftaya kadar heparin trombofilaksisi ya da antikoagülasyon önerilmektedir.

Postpartum dönemde otoimmün alevlenmeyi düşündüren komplikasyonlar oluşabilmektedir. Pulmoner infiltrasyon, ateş, plevral efüzyon, kardiomyopati, tromboz olarak sıralanmaktadır. Ayrıca, pulmoner hipertansiyon ve böbrek yetmezliği de AFS'ye eşlik edebilir.

Katastrofik AFS de ender olarak görülebilen koagülasyon vaskülopatisinde artışla karakterize durumdur. Bu hastalarda aniden kötüleşen malign hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği, DIC, tromboz ve yüksek titrede antifosfolipid antikoru mevcuttur. Acil yaklaşım gerektiren yüksek mortalitesi olan bir durumdur.

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Antifosfolipid sendromunun tanısı hem antifosfolipid antikoru varlığı hem de TD, fetal kayıp ve preeklampsi ve IUGG gibi obstetrik komplikasyonların içinde bulunduğu spesifik klinik manifestasyonlara ihtiyaç duyar. Antifosfolipid antikoru varlığı TD, fetal kayıp ve erken, ciddi preeklampsinin en sık tedavi edilebilen otoimmün risk faktörüdür. Antifosfolipid antikoru varlığı sadece obstetrik AFS'de tanısal bulgu değildir, ayrıca patojenik etkisi de vardır. Hayvan çalışmaları antifosfolipid antikoru varlığının pasif transferinde fetal kayıp ve plasental tromboz ortaya çıkardığını, ayrıca in vitro trofoblast ve desidua hücre fonksiyonlarını inhibe ettiğini işaret etmektedir (31-33). Çapraz-tür araştırmaları, AFS'li kadınların saflaştırılmış IgG fraksiyonları gebe farelere verildiğinde, embriyo gelişiminin inhibe olduğunu göstermiştir (34). Antifosfolipid antikoru verilmiş farelerin plasentalarına yapılan histolojik incelemeler, desidua basalis maternal kan damarlarında trombotik lezyonlar ve plasental dokuda nekrozlar olduğunu göstermiştir. Antifosfolipid antikoru koagülasyonu uyaracak diğer durumların yokluğunda, fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinleri ile etkileşim arteriyel ve/veya venöz tromboza neden olurlar. Antifosfolipid antikoruyla etkileşen klinik açıdan anlamlı en önemli iki fosfolipid-bağlayıcı protein, B2GP1 ve protrombindir (28). Antifosfolipid antikoru; tromboz, normal plasentasyonun inhibisyonu ve lokal inflamatuvar yıkım gibi mekanizmalarla fetal büyüme ve gelişmeye zarar verir.

Plasental Tromboz ve Antifosfolipid Antikoru

Antifosfolipid antikoru tarafından indüklenmiş gebelik kaybı ve fetal büyüme geriliğinde major patojenik mekanizmaya dair primer hipotez, plasental trombozudur (31-34). Damar trombozu, maternal-fetal oksijen ve besin değişiminin engellenmesiyle sonuçlanacak plasental infarktlara neden olur. Bu hipotez, ilk ve ikinci trimesterinde düşük yapan AFS'li

kadınların plasentasında tromboz ve infarktların saptanmasıyla desteklemiştir (34-36). AFS'deki gebelik komplikasyonlarının nedeni olarak plasental trombozun bilimsel mümkünlülüğü, periferel tromboz riskinin artan antikardiyolipin titreleri ile korele bir şekilde artmasıyla desteklenmektedir (37,38). Lupus antikoagulan varlığı antikardiyolipine kıyasla daha yüksek riskli tromboza neden oluyor gibi görünmektedir (39). Lupus antikoagulan-pozitif hastalardan alınan IgG, kontrol grubuna kıyasla plasental eksplantlarda tromboksan sentezini artırmıştır. Tromboksan aktivitesindeki bu rölaf artış, trombofilik bir durum yaratacaktır (40). Diğer çalışmalar antifosfolipid antikörlerinin protein C aktivasyonuna (41) karışması ve anti-trombin aktivitesini azaltmasıyla trombozu uyarabileceğini işaret etmiştir (42).

Antifosfolipid antikör bağlanmasına ilişkin majör hedef molekül beta 2 glikoprotein 1 gibi görünmektedir, bu molekül trofoblastik hücre membranlarının yüzeyinde bulunmaktadır (43,44). Beta 2 glikoprotein 1, fosfotidilserine (FS) bağlı bir katyonik plazma proteindir, FS ise sinsityal formasyon geçiren trofoblastik hücre membranlarının yüzeyinde ortaya çıkar. Beta 2 glikoprotein 1'in fizyolojik rolü kesin olmamakla birlikte, molekülün plateletlerde protrombinin trombine dönüşümünü azaltarak ve intrensek koagülasyon kaskadının aktivasyonunu inhibe ederek trombozu baskıladığı görünmektedir (45). AFS'li hastaların poliklonal IgG'leri kültürü yapılmış trofoblastik hücrelerin beta 2 glikoprotein 1'lerine bağlanmakta ve muhtemel trombojenik sonuçlara neden olmaktadır (46,47). Ancak, AFS'deki plasental trombozda zorunlu bir ilgisi olan, trombozun doğal inhibitörü olarak düşünölen beta 2 glikoprotein 1'in, fare modelleri ve insanlar üzerine yapılan gözlemleri birbiriyle uyumlu değildir. Beta 2 glikoprotein 1 eksikliği olan fareler daha küçük yavrulara ve plasental yetmezliğe sahiptir ancak kontrol grubuyla kıyaslandıklarında bunların haricinde benzer reproduktif sonuçlara sahiptirler (48). Ek olarak, AFS'nin klinik bulgularını vermeyen ancak beta 2 glikoprotein 1 eksikliği olan bireyler saptanmıştır (49).

Antifosfolipid antikör medyatörlü tromboza dair bir diğer mekanizma, annexin V adı verilen bir plazma proteinin normal fonksiyonunun kesintiye uğramasıdır (50). Katyonik annexin V moleküllerinin trofoblastik membran yüzeyindeki anyonik FL moleküllerine bağlanması, koruyucu protein bir kılıf oluşturarak trombozu engelliyor gibi görünmektedir. Bu koruyucu örtü, aktive faktör X ve protrombinin bağlanmasını bloke ederek pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu engelliyor olabilir. In vitro çalışmalar antifosfolipid antikörlerinin kültürdeki endotelial ve trofoblastik hücrelerin yüzeyinden annexin V'i ayırdığını ve bu yolla pıhtılaşma kaskadını aktive ettiğini öne sürmektedir. Bu mekanizma, kontrol grubuna kıyasla,

antifosfolipid antikoru kadınlarda intervillöz boşluktaki trofoblastik hücrelerin yüzeylerine azalmış annexin V bağlanmasıyla desteklenmiştir (51).

Plasental vasküler tromboz haricindeki mekanizmalar, obstetrik AFS ile ilişkili gebelik komplikasyonlarında muhtemel bir rol oynamaktadır. Histopatolojik çalışmalar obstetrik AFS'li kadınlarda plasental trombozları her zaman onaylayamamıştır (52-54). Antifosfolipid antikolar ve sonrasında plasental tromboz gelişimine dair geçici ilişki kesin olarak belgelenememiştir (55).

Defektif Plasentasyon

Antifosfolipid antikor nedenli erken trofoblast invazyonundaki anormallikler, obstetrik AFS'de patojenik bir mekanizmadır (56). Deneysel modeller antifosfolipid antikoların trofoblast invazivliğini geriletmediğini, trofoblastik hücre diferansiyasyon ve maturasyonunu engellediğini ve insan koryonik gonadotropin (hCG) salınımını azalttığını işaret etmektedir (57). AFS-ilişkili erken gebelik kaybında en sık gözlenen histolojik anormallik, intervillöz trombozdan öte defektif desidual endovasküler trofoblast invazyonudur. Trofoblastik hücre katmanlarının antifosfolipid antikolara maruziyeti programlanmış hücre ölümü hızında (apoptoz) artış ve sinsityal formasyonda inhibisyon ile sonuçlanmıştır (58). Trofoblastik ve desidual hücreler arasındaki hücre adhezyon moleküllerinin sekansiyel ekspresyonu normal plasentasyon esnasında trofoblastik invazyonda yer alır. Trofoblast invazyonunun in vitro modeli kullanılarak, antifosfolipid antikoların integrinler ve kadherinlerin anormal trofoblastik ekspresyonu yoluyla plasental invazyonu etkileyebileceği son zamanlarda rapor edilmiştir (59).

Bu bulgular, plasental veya desidual trombozdan bağımsız mekanizma yoluyla, antifosfolipid antikoların obstetrik AFS'de patojenik olabileceğini (normal plasentasyonu direkt olarak engelleme yoluyla) destekleyici kanıtlar sağlamaktadır.

Lokal İnflamatuar Olay

Maternal immun sistem, fetoplasental ünitenin immun rejeksiyonunu engellemek amacıyla normal bir gebelikte transforme olur. Akut inflammatuar yanıtlar genellikle istenmeyen gebelik sonuçlarına neden olur, kemokin medyatörler erken gebelikte daha çok T helper tip 2 hücre profilinde akut immun rejeksiyonu engelleyecek bir yanıt uyandırır (29). Kompleman-aracılıklı immun saldırı normal gebeliklerde baskılanmıştır, bu durum trofoblast hücrelerce eksprese edilen kompleman inhibitör proteinleri aracılığı ile uygun bir doğum için

aracılık eder (60). Farelerde yapılan çalışmalar kompleman C3 aktivasyon inhibisyonunun ve C5 ve C5a eksikliklerinin fetal büyüme geriliği ve gebelik kaybına karşı koruyucu olduğunu belirtmektedir (61,62).

Antifosfolipid antikorların trofoblast hücre membranlarına bağlanması özellikle C3a ve C5a olmak üzere kompleman aktivasyonunu uyarır, bu aktivasyon tromboz ve gebelik kaybı ile sonuçlanır (63). Kompleman aktivasyonu nedeniyle oluşan inflamatuvar doku hasarının uyarıcı faktörleri arasında, kemokin tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve sitokin reseptör doku faktörü bulunmaktadır. Gebe farenin antifosfolipid antikor maruziyeti desidual TNF-alfa seviyesinde artışa neden olur, muhtemelen C5 aktivasyonuna sekonderdir (64). APS fare modelinde, antikor-aracılıklı TNF-alfa redüksiyonu fetal rezorbsiyonun önlenmesinde yardımcı olmuştur (65). Bu nedenle, TNF-alfa, plasental inflamatuvar hasar ile kompleman aktivasyonu ve antifosfolipid antikor arasındaki muhtemel bağ mediyatördür. Kompleman aktivasyonu (C5a-C5aR) nötrofillerde doku faktörü ekspresyonunu artırır, bu artış reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa yol açar. Reaktif oksijenler, fetal kaybı açıklayacak yeni mekanizmalardan biridir (66). Doku faktörünün AFS'de plasental hasara ön ayak olabileceği bir diğer mekanizma da, tromboza önderlik edecek koagülasyon yolunun aktivasyonu kapasitesine sahip olmasıdır (67).

Antifosfolipid sendromlu kadınlarda kompleman-aracılıklı gebelik kayıplarının rolünün onaylanabilmesi için daha fazla kanıt gereklidir. Histopatolojik çalışmalar AFS gebeliklerindeki plasental dokularda, kontrol gruplarına kıyasla, kan damarlarının çevresinde kümelenmiş inflamatuvar hücreler ve makrofajlar olduğunu ortaya çıkarmıştır (68). Diğer çalışmalar AFS'li kadınların plasental dokularında kompleman kompleks tortularını süreklilikle gösterememiştir (69).

LABORATUVAR

Lupus Antikoagulanı

Lupus antikoagulan tromboz ile ilişkili immünoglobulinleri tespit eden fakat in vitro koagülasyonu engelleyen bir tahlildir (70). Seçilen Lupus antikoagulan tahlil sistemi Uluslararası Tromboz ve Homeostasis Cemiyeti'nce belirlenmiş 3 basamaklı strateji ile uyumlu olmalıdır: (71)

1. Görüntüleme testi: Fosfolipid ilişkili pıhtılaşmanın referans intervalinin üst limitini geçecek şekilde uzamasının demonstrasyonu;

2. Karıştırma testi: Bir inhibitör varlığının doğrulanması ve bir koagülasyon faktör eksikliğinin dışlanması;

3. İnhibitörün fosfolipid ilişkili olduğunun, spesifik bir koagülasyon faktörünü hedef almadığının doğrulanması.

Bu sebeple Lupus antikoagulan varlığının kanıtları bir takım görüntüleme ve doğrulama testlerince sınırlanan bir takım ardışık araştırmalarla sağlanır.

Lupus antikoagulan için kullanılabilecek farklı tahliller vardır fakat farklı ülkelerde yapılan çalışmalara göre en sık kullanılanlar aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), dilüe Russel'in engerek zehri zamanı (dRVVT) ve kaolin pıhtılaşma zamanıdır (72-73). Çeşitli tahlillerin tanımları metodolojileri kılavuzlarda bulunabilir (75-76). Hiçbir testin Lupus antikoagulan için %100 sensitif olmadığını göz önünde bulundurursak en azında bir adet ek test önerilmektedir (74). Kullanılan testlerden birisi intrinsik koagülasyon yolu aktivasyonunu kullanırken (aPTT, kaolin pıhtılaşma zamanı) diğeri doğrudan faktör X aktivasyonunu kullanmalıdır (dRVVY). Her bir Lupus antikoagulan metodu ve koagülometere için lokal referans aralıkları düzenlenmelidir (77).

Lupus antikoagulan tahlilleri performansında laboratuvarlar arası değişiklikler olduğunu da belirtmek gereklidir. Avrupa ABD ve Avustralya'da yürütülen ulusal çalışmalar bunu göstermektedir (72-74,77-79). Yakın zamanlı çalışmalarda örneklerin %24'ünde yalancı pozitif Lupus antikoagulan tespiti yapıldı ve katılan merkezlerde %18.5 yalancı negatif sonuç bildirildi. Buna katkı sağlayan faktörlerden birisi heparin kontaminasyonu olabilir. Bu olasılık trombin zamanı ölçülerek ve bu uzamışsa, anti-FXa aktivitesi belirlenerek değerlendirilebilir. Diğer yalancı pozitif sebepleri arasında spesifik antikoagülasyon faktörü antikoları varlığı yer alır (80). Hasta öyküsünü kanama diyatezi açısından taramak önemlidir. Uygunsuz plazma hazırlanması gibi preanalitik faktörlerde platelet kontaminasyonu sebebiyle yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Karıştırma çalışmalarının seyreltici etkisi de lupus antikoagulanın zayıf olduğu durumlarda yalancı negatifliğe yol açabilir. Dışardan yönetilen bir kalite kontrol çalışmasında zayıf lupus antikoagulanların yarısı tespit edilemedi. Yayınlanan kılavuzlara uymanın lupus antikoagulan testi performansını artırdığı yönde kanıtlar vardır.

Kardiyolipin ELISA

Bu ELISA'da seyreltilmiş hasta serumu bovine serumu varlığında kardiyolipin-kaplı bir plakaya bağlanması açısından değerlendirilir. Sadece kardiyolipini bağlayan ve kardiyolipin-bağlı bovine β 2GPI'ye bağlanan antikoları tespit eder. İki tip de anti-kardiyolipin antikoru kabul edilir (81).

IgG ve IgM antikardiyolipin uluslararası standardize GPL ve MPL birimlerinde ifade edilmektedirler. Bu birimler standardize IgG ve IgM antikardiyolipin kalibratörleri kullanılarak türetilmelidir (82). GPL ve MPL birimleri katılan laboratuvarlara dağıtılmış 1µg affinitesi saflaştırılmış poliklonal IgG ve IgM antikardiyolipin ile gözlenen bağlanmalar olarak tanımlanır. Sekonder standartlar son olarak primer standartlara karşı kalibre edilirler. Bu sebeple farklı kalibratör kaynaklı örnekler farklı hastalardan gelen heterojen poliklonal antikardiyolipinler içerirler (83-85). Bu durum bu kalibratörlerin değişik seyreltilerle veya farklı kitlerle yapılan tahlillerde homojen davranış gösteremeyeceği kanısını oluşturmuştur. Laboratuvarlar arası gözlenen farklılıklar bunu destekler niteliktedir.

Pozitif bir sonuç orta veya yüksek titre olarak tanımlanır (>99. persantil veya >40 u/ml). AFS laboratuvar klasifikasyon kriterlerine uyabilmek için hasta her iki tahlilde de en az 12 hafta boyunca pozitif olmalıdır (81).

Direkt β2GPI ELISA

Bu tip ELISA’da doğrudan aydınlatılmış bir plaka üzerinde kaplaması saflaştırılmış β2GPI vardır. Teoride bu tip bir tahlilin kardiyolipin tahlilinden daha yüksek bir oranda klinik olarak önemli antikor saptaması gerekir. Fakat bu tahlilde β2GPI’yi bağlayan “nonpatojenik” antikorlar olduğu gözlemi, insan β2GPI’sinin yapay bir plastik yüzeye bağlanmasının fazladan neopepdit maruziyeti yaratarak bu tahlilin klinik olarak önemli antikorları tespit etmedeki spesifitesini düşürebileceği ihtimalini yaratır (81). Bu bazı çalışmaların neden tromboz ile direkt β2GPI-ELISA arasında ilişki bulamadığını açıklayabilir (86).

Bu ELISA’yı yapmada resmi ve evrensel olarak kabul edilmiş bir yöntem yoktur ve ek olarak standardize kalibratör eksikliği vardır. Kitler üreticilerin kendi kalibratörleri ile kalibre edilmişler ve keyfi birimler ile ifade edilmişlerdir. Buna rağmen bu ELISA’da kardiyolipin tahliline göre daha iyi bir laboratuvarlar arası eşlik olduğu görülmektedir.(87,88) Bu revize AFS sınıflama kriterinde direkt β2GPI-ELISA’daki pozitif sonuç 99. persantilden daha büyük titre olarak tanımlanır.

TEDAVİ

Antifosfolipid sendromu olan hastalarda konsepsiyon öncesi danışma potansiyel fetal ve maternal risklerden felç, preeklampsi, tromboz, fetüs ölümü, fetüste IUGG ve preterm eylemi içermelidir.

Hastalar trombositopeni, anemi ve renal fonksiyonları için bazal testlerle değerlendirilmelidir (tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, idrar analizi, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve total protein).

Antifosfolipid sendromu olan gebelerde kontrol muayeneleri birinci ve ikinci trimesterde iki haftada bir, daha sonra haftada bir yapılmalıdır. Hastalar preeklampsi, amoriz fugax, geçici iskemi atakları, tromboz ve tromboemboli hakkında eğitilmelidir. Hastalığın takip, tedavi ve prognozunda antifosfolipid antikorlarının seri takipleri yararlı değildir. İdrarda protein ölçümleri, tansiyon takipleri hayati önem taşır. 18-20. Haftalarda gelişme geriliği değerlendirilebilir. AFS olan tüm gebelerde heparin trombofilaksisi düşünülmelidir.

Düşük doz aspirin ve heparin AFS'li kadınlarda en yaygın kullanılan tedavi rejimidir. Bu hastalarda farklı klinik öykülere göre aspirin, heparin veya her ikisi birden kullanılabilir. Cuadrado ve Lopez-Pedrer'a'nın önerdikleri protokole daha önce gebelik kaybı olmayan veya tromboz öyküsü olmayan hastalarda tedavisiz yakın takip veya düşük doz aspirin kullanılmaktadır (93).

Tekrarlayan gebelik kaybı, ciddi preeklampsi, geç dönemde fetüs kaybı, IUGG, tromboz öyküsü olan gebelerde heparin ve düşük doz aspirin önerilmektedir.

Tablo 2. Gebelikte antifosfolipid sendromu için önerilen heparin dozları (94)

<p>Profilaksi rejimleri: Tromboz öyküsü olmayan tekrarlayan embriyo ya da fetüs kayıpları, preeklampsi, şiddetli plasenta yetmezliğine bağlı preterm doğum öyküsü</p> <p>Standart heparin: 7500-10000 U ilk 3 ayda 2x1,2 ve 3. Trimesterde 10000 U 2x1</p> <p>Düşük molekül ağırlıklı heparin:</p> <ul style="list-style-type: none">-Enoxaparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 U 1x1 veya-Enoxaparin 30 mg 2x1 veya dalteparin 5000 U 2x1
<p>Antikoagülasyon rejimleri: Tromboz öyküsü olan kadınlarda</p> <p>Standart heparin: aPTT izlemine tedavi aralığında 8-12 saatte bir</p> <p>Düşük molekül ağırlıklı heparin:</p> <ul style="list-style-type: none">-Ağırlığa göre (enoxaparin 1 mg/kg 2x1 ya da dalteparin 200U/kg 2x1)-Ortalama doz (enoxaparin 40 mg 1x1, ya da 16. Gebelik haftasına kadar dalteparin 5000 U 1x1, 16. Gebelik haftasından sonra 2x1)

Heparinin Terapötik Yararındaki Mekanizma

Aspirin ve heparinin, obstetrik AFS'li kadınların iyileşen sonuçları üzerindeki etkilerinin, antikoagülan özellikleri ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), antifosfolipid antikör tarafından kısıtlanmış trofoblast invazivliğini ve differansiyasyonunu yeniden oluşturmakta, bu etkisini antifosfolipid antikörlerin trofoblastlara bağlanmasını direk engelleyerek meydana getirmektedir. Heparin ayrıca bir antiapoptotik protein olan Bcl-2'nin plasental eksplantlardaki seviyesini artırarak apoptoz regülasyonunda potansiyel bir yere sahiptir (89). Bunun yanında, heparinlerin in vitro ortamda kompleman aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir, bu durum normal plasentasyonu inflamatuvar hasardan koruyacaktır. Trofoblastik hücrelerin DMAH'ye maruziyeti trofoblastik hücrelerde matriks metalloproteinazlarda artışla sonuçlanacak, bu artış trofoblastların invazivliğine pozitif etki sağlayacaktır (90). Obstetrik AFS'nin tedavisindeki terapötik etkisine dair yeni ve alternatif bir mekanizma da, heparin sülfatın direk olarak antifosfolipid antikora bağlanmasıdır (91,92).

Böylece, heparin antifosfolipid antikörünün trofoblastik hücre membranlarına bağlanmasını inhibe ederek, trofoblast apoptozunu ayarlayarak, trofoblast hücre invazivliğini artırarak ve desidual-plasental yüzdeki kompleman aktivasyonunu ve takibinde inflamatuvar cevabı azaltarak obstetrik AFS'de gebelik komplikasyonlarını engellemektedir.

Osteoporozla maruz kalmadan fetüsün gelişimi için gerekli heparin optimal dozu net olarak bilinmemektedir. Heparin kullanan gebe kadınların %1-2'sinde heparine bağlı osteoporoz ve kırıklar oluşabilir. Günlük vitamin D ve kalsiyum takviyesi verilmeli, kas-iskelet sistemi için egzersizler önerilmelidir.

Heparine bağlı trombositopeni %5 oranında görülür. Trombositopeni bağışıklık sistemiyle bağlantılıdır ve tedavinin başlangıcından 3-15 gün içinde görülür. Vakaların çoğunda hafif olsa da, ciddi ve hayatı tehdit edici şekilde de seyredebilir. Trombositopeni riski düşük molekül ağırlıklı heparinde daha azdır (95).

Katastrofik Antifosfolipid Sendromu

Katastrofik AFS, AFS'nin multipl organ tutulumuna sebep olan çok ciddi bir varyantıdır (96). AFS hastalarının %1'nden azında görülür. Katastrofik AFS'yi tetikleyen en önemli etkenler infeksiyon, oral kontraseptif kullanımı, neoplazi, SLE, travma ve cerrahi girişimdir (96). En önemli komplikasyonları pulmoner %24 (ARDS, pulmoner emboli, intraalveolar hemoraji), renal %18, nörolojik %18 ve kardiyak %15 (MI) komplikasyonlardır. Deride livedo retikularis, ayak ülserleri, parmak gangreni, purpura görülür. Derin ven trombozu (%23), periferik arter oklüzyonları (%11) izlenir. %30-50 arasında mortal olup, ileri yaş, pulmoner ve renal tutulum, SLE ve yüksek titrede antifosfolipid antikör düzeyi

mortaliteyi artan en önemli etkenlerdir. Laboratuvar bulguları; trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, DIC ve yüksek titrede antifosfolipid antikor pozitifliği (96). Katastrofik AFS'de birçok organ (böbrekler, akciğerler, santral sinir sistemi, kalp, cilt) etkilenir. Bu durumda hastaya özgü tedavi uygulanmalıdır. Özellikle kan basıncındaki ciddi artışlar antihipertansif tedavi ile kontrol edilmelidir. Kontrendike olmadığı sürece IV heparin başlanmalıdır. Bunlara ek olarak plazmaferez veya IV immunoglobulin düşünülmelidir.

Antifosfolipid Sendromunun Hayat Boyu Sonuçları

Tanı uygun klinik kriterle konulduğunda, tanının hayat boyu taşıyacakları bir tanı olduğu değerlendirilmelidir. Önceden AFS testleri pozitif olan hasta yıllar sonra geldiğinde test sonuçları normale karışıklık yaşanmaktadır, ancak bu hasta hala AFS tanılı olarak değerlendirilmelidir. Buna bağlı olarak, AFS tanısı konduğunda, kadınlar östrojen içeren oral kontraseptif hapları kullanmamalı, bunun yerine sadece progestin içeren hapları, bariyer yöntemleri veya intrauterin araçları tercih etmelidirler. Ayrıca tütün ürünlerini kullanmamalı ve normal kiloda kalmaya çalışmalıdırlar. Ayrıca gelecekteki trombozlar için düzeltilebilecek artmış kolesterol gibi tüm risk faktörleri düzeltilmelidir. Genel anlamda, bu kişiler sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olmalıdır.

Antifosfolipid antikor pozitifliği olan bireylerde ek protrombotik risk faktörleri olması büyük ihtimalle tromboz riskine etki eder. Şu an kabul görmekte olan “ikinci vuruş (second hit)” hipotezinde ikinci bir tetikleyici olay (sigara içme, oral kontraseptif, cerrahi prosedürler, uzamış immobilizasyon, genetik protrombotik durum gibi) antifosfolipid antikor pozitif hastalarda vasküler olay gelişme olasılığını artırabilir. Sadece gebelikte olay yaşamış kadınlarda bile gelecek yıllarda tromboz gelişme olasılığı artmıştır.

(Lupus antikoagulan pozitif, eleve antikardiyolipin ve eleve anti- β 2GPI antikorları [üçlü pozitivite]) pozitif sonuç olan hastalar artmış tromboz ve gebelik komplikasyonları riski altındadır.

In vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan kadınlarda testler sonucu artmış antifosfolipid antikor insidansı olduğu bulunmuştur (97). Ancak, en az 100 hasta üzerinde yapılan çalışmalara ait tüm yayınlanan raporların özetinde, IVF uygulanan antifosfolipid antikor pozitif hastaların gebelik oranlarında etkilenme olmadığı raporlanmıştır (97).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, randomize kontrollü çalışmamıza 01.03.2013-01.11.2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi (TÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum servisi ve polikliniğine başvuran gebelik morbiditesi öyküsü olan 108 hasta ve en az bir sağlıklı doğum yapmış, gebelik morbiditesi kriterlerinden herhangi birine ait öyküsü olmayan 6-34 hafta arası gebeliği olan 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Gebelik Morbiditesi Kriterleri

- a) Bir ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası ya da sonrasında morfolojik olarak normal fetüs kaybı.
- b) Bir ya da daha fazla sayıda 34. gebelik haftası ya da öncesinde preeklampsi nedeniyle prematür yenidoğan.
- c) Üç ya da daha fazla sayıda 10. gebelik haftası öncesinde açıklanamayan tekrarlayan spontan abortus.

Otuzdördüncü gebelik haftası sonrasında preeklampsi veya başka bir nedenle doğum gerçekleştirenler, istenmeyen gebelik nedeniyle küretaj olanlar, travma nedeniyle gebelik kaybı yaşayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara tam kan sayımı, ALT, AST, üre, kreatinin, tam idrar analizi bakıldı. 34. gebelik haftası ve öncesinde preeklampsi saptanan hastalara 24 saatlik idrarda proteinüri bakıldı.

Antikardiyolipin IgG, IgM ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ve IgM değerleri >10u/ml. çıkanların 12 hafta sonra aynı testleri tekrarlandı.

Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Kontrol grubundaki kadınlar ise, en az bir sağlıklı doğum yapmış, gebelik morbiditesi kriterlerinden hiçbirini taşımayan, 6-34 hafta gebelerden oluştu.

Üç veya daha fazla 10. gebelik haftası öncesinde tekrarlayan düşüğü olan hastalar, 6-10 hafta gebeliği olan gönüllülerle karşılaştırıldı.

Bir ya da daha fazla 10. gebelik haftası sonrasında fetüs kaybı olan hastalar 10-34 gebelik haftası olan gönüllülerle karşılaştırıldı.

Bir ya da daha fazla 34. gebelik haftası ya da öncesinde sayıda preeklampsi nedeniyle prematür yeni doğanı olanlar 24-34 hafta gebeliği olan sağlıklı gebeleri karşılaştırıldı.

Çalışmamız 2013/09 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 27.02.2013 tarihli oturumunda görüşülmüştür (Ek-1). Ek olarak çalışmamız proje 2013-128 numarası ile Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu'nun 02.10.2013 tarihli oturumunda görüşülmüş ve TÜBAP tarafından desteklenmesi kararı alınmıştır (Ek-2). Bu çalışmada yer alan tüm hastaların Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu belirtilen kurallara uygun olarak hazırlandı ve araştırmacı tarafından okutularak hastaların doldurulması sağlandı (Ek-3).

Antifosfolipid Sendromu testleri iki gruba ayrılmaktadır. Birinci grup koagülasyon temelli testlerle lupus antikoagulanlarının gösterilmesi, ikinci grup ELISA yöntemiyle antikardiolipin ve anti beta 2 glikoprotein 1'in gösterilmesi esasına dayanır. Birinci grup lupus antikoagulanını Kaolin clotting time (KCT) ve Dilute Russel Viper Venom Time (DRVVT) gibi antikoagulan etkiye sahip fosfolipide duyarlı pıhtılaşma testleri kullanılarak saptanır. Çeşitli yöntemlerle saptığından standardizasyonunda zorluklar yaşanması ve doğrulama testlerine ihtiyaç duyulması nedeniyle lupus antikoagulanına bakılmadı. Bu nedenle çalışmamızda standardizasyonunda sorun olmayan, ELISA yöntemiyle çalışılan Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ve IgM, Antikardiolipin IgG ve IgM testleri çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerden 3 ml periferik venöz kan örneği alındı. 5 dakika 4000 devirde santrifüj edilip, 1 ml serum örneği alındı ve bu örnekler -80 derecede saklandı.

Alınan serum örnekleri Dia Metra (Ref:DK0114) Antifosfolipid Screen ve Generic Assay (Ref:4041) Anti beta 2 glikoprotein 1 Screen kitleriyle cihazın prosedürüne göre ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Prosedür

1. Hepsinde IgG ve IgM antikorları olan kalibratörler hazırlandı. Kalibratör konsantrasyonları:

Tablo 3. Kalibratör konsantrasyonları

	C₀	C₁	C₂	C₃	C₄
AU/ml	0	5	10	20	80

2. Serum örnekleri 1/100 olacak şekilde seyreltildi.

3. Tamponlanış yıkama solüsyonu konsantrasyonu şişelerinin her birinin içeriği, kullanımdan önce 500 ml hacme gelecek şekilde distile su ile seyreltildi.

4. Tüm reaktanların en az 30 dakika oda sıcaklığında olması sağlandı.

Tablo 4. Reaktanlar

Reaktanlar	Kalibratör	Örnek/kontrol	Boş
Kalibratör C ₀ -C ₄	100µl		
Kontroller		100µl	
Seyreltilmiş örnek		100µl	
Konjüгат (IgG veya IgM)	100µl	100µl	
TMB substratı	100µl	100µl	100µl
Durdurma solüsyonu	100µl	100µl	100µl

Stop solüsyonu eklendikten sonra 30 dakika içerisinde 450 nm. De Biotek okuyucuyla okutuldu.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Antifosfolipid antikorları antikardiyolipin (acl) IgG ve IgM ile anti beta2 glikoprotein 1 (ab2gp1) IgG ve IgM frekansları hasta kontrol gruplarında SPSS 20 (Lisans no: 10240642) istatistik programında karşılaştırıldı. İstatiksel anlamlılık sınır değeri p<0,05 kabul edildi.

Demografik verilerin değerlendirilmesinde devamlı değişkenler t, kategorik değişkenler ki kare testinin yardımıyla karşılaştırıldı.

Hastaların, kontrol grubu ile antifosfolipid antikorları açısından karşılaştırılmasında T Testi kullanıldı.

Hastaların kötü obstetrik öykülerine göre gruplandırılıp, kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Non parametrik ANOVA testi uygulandı. Anlamlı fark görülen gruplarda farkın hangi grup ve antikordan kaynaklandığını araştırmak için T Testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş ortalaması 29.10 +- 5,95 kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27.62+-5,52 idi.

Tablo 5. Demografik veriler

	Hasta n: 108	Kontrol n : 50	P değeri
YAŞ			
<18	1 (%0,9)	1 (%2)	0,066
18-35	82 (%75,9)	45 (%90)	
>35	25 (%23,1)	4 (%8)	
VKİ			
<18,5 kg/m²	2 (%1,8)	2 (%4)	0,672
18,5-30 kg/ m²	95 (%87,9)	44 (%88)	
>30 kg/ m²	11 (%10,1)	4 (%8)	
YERLEŞİM			
EDİRNE	43 (%39,8)	29 (%58)	0,112
KEŞAN	7 (%6,4)	2 (%4)	
UZUNKÖPRÜ	2 (%1,8)	3 (%6)	
TEKİRDAĞ	10 (%9,2)	3 (%6)	
ÇORLU	8 (%7,4)	4 (%8)	
ÇERKEZKÖY	8 (%7,4)	2 (%4)	
KIRKLARELİ	19 (%17,5)	2 (%4)	
BABAESKİ	3 (%2,7)	2 (%4)	
LÜLEBURGAZ	7 (%6,4)	3 (%6)	
ÇANAKKALE	1 (%0,9)	0 (%0)	
1. DERECE AKRABA ÖYKÜSÜ	15 (%19,8)	5 (10)	0,494

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Hasta ve kontrol grubunun tüm demografik verileri (yaş, vücut kitle indeksi, soygeçmiş ve yerleşim yeri) değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi.

Hasta ve Kontrol Grubunun Değerlendirilmesi

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda antikardiyolipin (Acl) IgG ve IgM

		n	Mean	SD	Min	Max	Median	p
Acl IgG	Hasta	108	4,42	8,32				0,144
	Kontrol	50	2,66	2,35				
	Toplam	158	3,86	7,04	0,50	87	2,62	
Acl IgM	Hasta	108	16,43	16,32				0,000
	Kontrol	50	4,88	1,64				
	Toplam	158	12,78	14,53	1,30	94,80	8,0	

Kötü obstetrik öykü ve kontrol grubunda Antikardiyolipin IgG karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kötü obstetrik öykü ve kontrol grubunda Antikardiyolipin IgM karşılaştırıldığında anlamlı olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda anti beta 2 glikoprotein 1 (Ab2gp1) IgG ve IgM

		n	Mean	SD	Min	Max	Median	p
Ab2gp1 IgG	Hasta	108	3,81	7,32				0,554
	Kontrol	50	3,19	0,85				
	Toplam	158	3,61	6,07	0,50	73,50	2,75	
Ab2gp1 IgM	Hasta	108	3,83	5,03				0,006
	Kontrol	50	1,83	0,49				
	Toplam	158	3,20	4,26	0,10	25,60	1,8	

Ab2gp1 IgG: Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin G, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Kötü obstetrik öykü ve kontrol grubunda Anti beta 2 glikoprotein IgG karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kötü obstetrik öykü ve kontrol grubunda Anti beta 2 glikoprotein IgM karşılaştırıldığında anlamlı olarak saptanmıştır.

Tüm Grupların Karşılaştırılması

Kötü obstetrik öykülü hastalar kendi aralarında gruplara ayrılıp (tekrarlayan düşük, fetal kayıp ve erken preeklampsi), birbirleriyle ve kontrol grubuyla Non parametrik ANOVA testiyle karşılaştırıldı.

Tablo 8. Kötü obstetrik öykü grupları ve kontrol grubunun ANOVA testiyle değerlendirilmesi

	p
Antikardiyolipin IgG	0,259
Antikardiyolipin IgM	0,000
Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG	0,335
Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM	0,001

IgG: Immunoglobulin G, **IgM:** Immunoglobulin M.

Tüm hasta gruplarının (tekrarlayan düşük, fetal kayıp, erken preeklampsi) kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG için anlamlı fark saptanmadı.

Tüm hasta gruplarının (tekrarlayan düşük, fetal kayıp, erken preeklampsi) kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM için anlamlı olarak saptandı.

Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorları hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı saptandığından farkın nedeni araştırmak için hasta gruplarıyla kontrol grubu karşılaştırıldı.

Tablo 9. Tekrarlayan düşük ve kontrol grubunda Acl IgM ve Ab2gp1 IgM (T Testi)

		n	Mean	SD	p
Acl IgM	T.D.	55	16,82	15,80	0,000
	Kontrol	50	4,88	1,64	
Ab2gp1 IgM	T.D.	55	4,93	6,45	0,001
	Kontrol	50	1,83	0,49	

Acl IgM: Antikardiyolipin Immunoglobulin M, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Tekrarlayan düşük ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein IgM anlamlı olarak saptandı.

Tablo 10. 10 hafta ve üzeri fetal kayıp ve kontrol grubunda Acl IgM ve Ab2gp1 IgM (Mann Whitney U)

		n	p
Acl IgM	F.K.	14	0,001
	Kontrol	50	
Ab2gp1 IgM	F.K.	14	0,903
	Kontrol	50	

Acl IgM: Antikardiyolipin Immunoglobulin M, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

10 hafta ve üzeri fetal kayıp ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Antikardiyolipin IgM antikorunda anlamlı fark saptanırken Anti beta 2 glikoprotein 1 antikorunda anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Erken preeklampsi ve kontrol grubunda Acl IgM ve Ab2gp1 IgM (T Testi)

		n	Mean	SD	p
Acl IgM	E.P.	39	14,15	15,30	0,000
	Kontrol	50	4,88	1,64	
Ab2gp1 IgM	E.P.	39	2,92	2,78	0,008
	Kontrol	50	1,83	0,49	

Acl IgM: Antikardiyolipin Immunoglobulin M, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Erken preeklampsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein IgM anlamlı olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri Ek 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Gebelik haftası 34. ve öncesinde meydana gelen preeklampsi ve antifosfolipid antikorları ilişkisini ilk araştıran literatür çalışması Pattison ve ark. (98) tarafından bildirilmiştir. Pattison ve ark. 933 (24-34 hafta arası preeklampsi olan gebe) ile sağlıklı gönüllülerde antikardiyolipin IgG, IgM ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM antikorlarını karşılaştırmışlar. Bu antikorların 34. Gebelik haftası ve öncesinde preeklampsi için risk faktörü olabileceğini rapor etmişlerdir.

Abou-Nassar ve ark. (99) 2010 yılında yayınladıkları meta-analizde 34. Gebelik haftası ve öncesinde preeklampsi ve antifosfolipid antikorlarını hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırmış ve iki grup arasında antikardiyolipin IgG, IgM ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM antikorları açısından anlamlı fark bulmuşlardır.

Tablo 12. Antikardiyolipin ve Erken Preeklampsi arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (99)

	OR (95 %CI)
Acl IgG	1,46 (0,77-2,77)
Acl IgM	1,49 (1,0-2,20)

Acl IgG: Antikardiyolipin Immunoglobulin G, **Acl IgM:** Antikardiyolipin Immunoglobulin M.

Tablo 13. Anti beta 2 glikoprotein 1 ve Preeklampsi arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (99)

	Case-kontrol OR (95 %CI)	Cohort OR (% 95 CI)
Ab2gp1 IgG	0,87 (0,38-2,01)	24 (5,81-99,13)
Ab2gp1 IgM	0,37 (0,16-0,85)	n/a

Ab2gp1 IgG: Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin G, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Meta-analizden sonra yapılmış olan güncel bir çalışmada Ferrer-Olivers ve ark (100) 2012'de Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ve erken preeklampsi anlamlı bir ilişki bildirmemişken, yine aynı çalışmada Antikardiyolipin IgM (p:0.041) ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM (p:0,037) ve erken preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir.

Yamada ve ark. (101) 2009 yılında 1100 hasta ile yaptığı çalışmada sadece Antikardiyolipin IgM ve preeklampsi arasında ilişkiyi istatistiksel açıdan anlamlı OR 11,4 (95% CI 2,7-47,6) bulurken, Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM ve IgG ile erken preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Biz de çalışmamızda Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM ile erken preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik. Ancak, Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ile erken preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Güncel yeni bir meta-analiz yapıldığında Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ile erken preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olmayacağını ancak Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM ile erken preeklampsi arasında anlamlı ilişki olacağını düşünmekteyiz.

Gebelik haftası 10. ve sonrasında meydana gelen en az bir fetal kayıp ve antifosfolipid antikorları ilişkisini ilk araştıran literatür çalışması Rix ve ark. (102) tarafından bildirilmiştir. Rix ve ark. 2856 (10. Gebelik haftası ve sonrasında fetal kaybı olan) hasta ile sağlıklı gönüllülerde antikardiyolipin IgG, IgM ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM antikorlarını karşılaştırmışlar. Bu antikorların 10. Gebelik haftası ve sonrasında fetal kayıp için risk faktörü olabileceğini rapor etmişlerdir.

Abou-Nassar ve ark. (99) 2010 yılında yayınladıkları meta-analizde 10. Gebelik haftası ve sonrasında fetal kayıp ve antifosfolipid antikorlarını hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırmış ve iki grup arasında antikardiyolipin IgG, IgM ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM antikorları açısından anlamlı fark bulmuşlardır.

Tablo 14. Antikardiyolipin ve Fetal arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (99)

	OR (95 %CI)
Acl IgG	15,17 (4,29-53,59)
Acl IgM	3,13 (0,76-12,83)

Acl IgG: Antikardiyolipin Immunoglobulin G, **Acl IgM:** Antikardiyolipin Immunoglobulin M.

Tablo 15. Anti beta 2 glikoprotein 1 ve Fetal Kayıp arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (99)

	Case-kontrol OR (95 %CI)	Cohort OR (% 95 CI)
Ab2gp1 IgG	3,43 (0,12-97,02)	73 (11,76-453,07)
Ab2gp1 IgM	2,98 (0,48-18,63)	n/a

Ab2gp1 IgG: Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin G, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Meta-analizden sonra yapılmış olan güncel bir çalışmada M. Silver ve ark. (103) 2013'de Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM ve erken fetal kayıp arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişken, yine aynı çalışmada Antikardiyolipin IgG (OR 5,30 (95% CI 2,39-11,76)), Antikardiyolipin IgM (OR 2,03 (95% CI 1,09-3,76)) ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG (OR 3,0 (95% CI 1,01-8,90)) ve fetal kayıp arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir.

L. Opatrny ve ark. (104) 2006 yılında yayınladıkları çalışmada 24 haftadan küçük gebeliklerde fetal kayıp ve antifosfolipid antikoları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Antikardiyolipin IgG ve 24 haftadan küçük fetal kayıp arasında anlamlı (p:0,00001) ilişki, Antikardiyolipin IgM ve 24 haftadan küçük fetal kayıp arasında anlamlı (p:0,02) ilişki gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada Anti beta 2 glikoprotein 1 antikoları (IgG ve IgM) ve 24 haftadan küçük fetal kayıp arasında anlamlı ilişki (p:0,19) gözlemlememişlerdir.

Biz de çalışmamızda 10 hafta ve üzeri fetal kayıp ve Antikardiyolipin IgM arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik ancak Antikardiyolipin IgG, Anti beta 2 glikoprotein IgG, IgM ve fetal kayıp üzerinde anlamlı bir ilişki saptayamadık. Aradaki farkın etnik köken, hasta sayıları ve metodoloji (Fetal kayıp haftasını 10 hafta ve üzeri kabul etmek gibi) farkından kaynaklandığını ve aynı etnik köken, 10 hafta ve üzeri gebelik kayıplarını inceleyen yeni çalışmalar yapıldığında Antikardiyolipin IgM ve fetal kayıp arasında anlamlı ilişki,

Antikardiyolipin IgG, Anti beta 2 glikoprotein 1 (IgG ve IgM) ve fetal kayıp arasında anlamlı olmayan ilişki gözlemleneceğini düşünmekteyiz.

L. Opatrny ve ark. (104) 2006 yılında yayınladıkları meta-analizde 12. Gebelik haftası ve öncesinde tekrarlayan düşük ve antifosfolipid antikorlarını hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırmış ve iki grup arasında Antikardiyolipin antikorları (IgG ve IgM) açısından anlamlı fark bulmuş ancak Anti beta 2 glikoprotein antikorları (IgG ve IgM) açısından anlamlı fark bulamamışlardır.

Tablo 16. Antikardiyolipin IgG ve Tekrarlayan Düşük arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (104)

Çalışma	Hasta	Kontrol	OR (95% CI)
Higashino	604	100	4,20 (1,51-11,71)
Stern	97	106	2,24 (0,40-12,49)
Toplam	701	206	3,56 (1,48-8,59)

Antikardiyolipin IgG ve 12. Gebelik haftası ve öncesi arasında anlamlı (p:0,005) bir ilişki gözlemlenmiştir.

Tablo 17. Antikardiyolipin IgM ve Tekrarlayan Düşük arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (104)

Çalışma	Hasta	Kontrol	OR (95% CI)
Kwak	153	90	23,21 (1,38-390,75)
Parazzini	99	157	45,00 (2,63-769,29)
Parke	81	88	2,23 (0,40-12,54)
Yetman	866	288	2,13 (0,67-7,25)
Toplam	1199	623	5,61 (1,26-25,03)

Antikardiyolipin IgM ve 12. Gebelik haftası ve öncesi arasında anlamlı (p:0,02) bir ilişki gözlemlenmiştir.

Tablo 18. Anti beta 2 glikoprotein 1 ve Tekrarlayan Düşük arasındaki ilişkiyi gösteren meta-analiz sonuçları (104)

Çalışma	Hasta	Kontrol	OR (95% CI)
Grig	500	100	1,72 (0,39-7,59)
Higashino	184	100	1,64 (0,07-40,71)
Maejima	53	175	3,35 (0,21-54,43)
Matsubayashi	273	200	3,69 (0,18-77,34)
Toplam	1010	575	2,12 (0,69-6,53)

Anti beta 2 glikoprotein 1 antikorları ve 12. Gebelik haftası ve öncesi arasında (p:0,19) anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Sater ve ark. (105) 2012 yılında yayınladıkları çalışmada 277 hasta ve 288 sağlıklı gönüllüde 13 haftadan küçük 3 veya daha fazla sayıda tekrarlayan düşüğü olan hastalarda antifosfolipid antikorlarını incelemişlerdir. Antikardiyolipin IgG ve 13 haftadan küçük tekrarlayan düşük arasında anlamlı (p:0,001) ilişki, Antikardiyolipin IgM ve 13 haftadan küçük tekrarlayan düşük arasında anlamlı (p:0,001) ilişki gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada Anti beta 2 glikoprotein 1 (IgG (p:0,21) ve IgM (p:0,10)) ve 13 haftadan küçük tekrarlayan düşük arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir.

Biz de çalışmamızda 10 haftadan küçük, 3 veya daha fazla düşük yapan hasta grubunda Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarını anlamlı bulduk. Ancak Antikardiyolipin IgG, Anti beta 2 glikoprotein IgG antikorlarını tekrarlayan düşük grubunda anlamlı bulmadık. Aradaki farkın etnik köken, hasta sayıları ve metodoloji (Tekrarlayan düşük grubunu 10 haftadan küçük en az 3 düşük yapmış hastalardan oluşturmak gibi) farkından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aynı etnik köken, 10 haftadan küçük tekrarlayan düşükleri inceleyen yeni çalışmalar yapıldığında Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarının anlamlı saptanacağını, Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG antikorlarının anlamlı saptanmayacağını düşünmekteyiz.

Tekrarlayan düşükler aynı partnerden olan gebeliklerin, 10. Hafta öncesinde arka arkaya 3 kez kaybıdır (11,12). Ancak canlı doğum öyküsü olmayan gebelerde düşük riski 2 kaybın ardından %30'a, 3 gebelik ardından ise %45'e yükselmektedir, bu nedenle 2 ardışık kaybın ardından test yapılması çiftleri ek kayıplarla uğraşmaktan kurtarabilir. Amerikan Üreme Sağlığı Birliği TD'yi, ultrasonografi ve konsepsiyon ürünlerinin histopatolojik

incelemesi ile belirlenen 2 veya daha fazla başarısız klinik gebelik olarak tanımlanmaktadır, ve 2 veya daha fazla klinik kayıpların derinlemesine incelenmesini önermektedir (12).

Çalışmamızda enoxaparinin trofoblast invazivliğini ve differansiyonunu yeniden oluşturması, plasental apoptoz regülasyonunda etkisi olması, kompleman aktivasyonunu engelleyerek plasentayı hasardan koruması gibi etkileri (89-92) nedeniyle enoxaparin kullanımını desteklemekteyiz. Bu nedenle kötü obstetrik öykü nedeniyle çalışmamıza katılan 108 hastada, çalışma süresince 22 yeni gebelik oluştu ve bu hastalarda enoxaparin kullanıldı. Bu gebeliklerin sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Kötü obstetrik öykü sonrası yeni gebeliklerinde enoxaparin kullanan hastalar

	TD n:18 (%81,8)	FK n:3 (%13,6)	EP n:1 (%4,5)
YAŞ			
-18	0	0	0
18-35	16 (%88,8)	3 (%100)	1 (%100)
+35	2 (%11,1)	0	0
YERLEŞİM			
Edirne	13 (%72,2)	2 (%66,6)	1 (%100)
Kırklareli	3 (%16,6)	1 (%33,3)	0
Tekirdağ	2 (%11,1)	0	0
GH			
6-10 GH abort	3 (%16,6)	0	0
>10 GH fetal kayıp	0	0	0
<25 GH doğum	0	0	1 (%100)
<34 GH doğum	4 (%22,2)	1 (%33,3)	0
>34 GH doğum	11 (%61,1)	2 (%66,6)	0
DOĞUM AĞ.	n: 15	n: 3	n:1
<600 g. (ex)	0	0	1 (%100)
600-1000 g.	0	0	0
1000-2000 g.	0	0	0
2000-3000 g.	3 (%20)	2 (%66,6)	0
3000-3500 g.	6 (%40)	1 (%33,3)	0
>3500 g.	6 (%40)	0	0

TD: Tekrarlayan düşük, **FK:** Fetal Kayıp, **EP:** Erken Preeklampsi.

Tablo 19’da görüldüğü gibi bu hastalarda enoxaparin kullanımına bağlı olumlu etkiler görülmele beraber, komplikasyonlar (abort, IUGG, erken preeklampsi, ablasyo plasenta) hiçbir zaman kontrol hastaları düzeyine inmemektedir. Bunun nedeni de halen fetal kayıpla ilgili bilinmeyen risk faktörleri olması olabilir.

Antifosfolipid Sendromuyla ilgili farklı çalışmalarda Antikardiyolipin (IgM ve IgG) ve Anti beta 2 glikoprotein 1 (IgM ve IgG) değerlendirilmesi için farklı eşik değerler verilmiştir. Bazı çalışmalar bu eşik değeri 40 u/ml olarak (105), farklı çalışmalar 20 u/ml (106) olarak almışlardır. Ancak biz bu antikorlar için 10 u/ml değerinin en azından hastaların tekrar değerlendirilebilmesi için eşik değer olması kanaatindeyiz. Tablo 20 ve 21’de farklı eşik değerlere göre hasta sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 20. Kötü obstetrik öykülü hastalarda antikor>10 u/ml olan hasta sayıları

	Tekrarlayan düşük >10 u/ml n:55 (%51)	Fetal kayıp >10 u/ml n:14 (%13)	Erken preeklampsi >10 u/ml n:39 (%36)
Acl IgG	3 (%5,14)	0	0
Acl IgM	22 (%40)	6 (%42,8)	7 (%17,9)
Ab2gp1 IgG	1 (%1,8)	0	0
Ab2gp1 IgM	4 (%7,2)	0	0

Acl IgG: Antikardiyolipin Immunoglobulin G, **Acl IgM:** Antikardiyolipin Immunoglobulin M, **Ab2gp1 IgG:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin G, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Tablo 21. Kötü obstetrik öykülü hastalarda antikor>40 u/ml olan hasta sayıları

	Tekrarlayan düşük >40 u/ml n:55 (%51)	Fetal kayıp >40 u/ml n:14 (%13)	Erken preeklampsi >40 u/ml n:39 (%36)
Acl IgG	0	0	0
Acl IgM	3 (%5,14)	2 (%14,2)	2 (%51)
Ab2gp1 IgG	1 (%1,8)	0	0
Ab2gp1 IgM	0	0	0

Acl IgG: Antikardiyolipin Immunoglobulin G, **Acl IgM:** Antikardiyolipin Immunoglobulin M, **Ab2gp1 IgG:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin G, **Ab2gp1 IgM:** Anti beta 2 glikoprotein 1 Immunoglobulin M.

Çalışmamızda Antifosfolipid Sendromlu hastalarda plasenta yoluyla gelişen komplikasyonlara aracılık eden en önemli antikor olan Antikardiyolipin IgM (99,101,104) tüm hasta gruplarında (tekrarlayan düşük, fetal kayıp, erken preeklampsi) anlamlı çıkmıştır.

Bu nedenle biz de Antikardiyolipin IgM'in plasenta yoluyla gelişen komplikasyonlarda aracılık eden en önemli antikor olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda erken preeklamsi grubunda, Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 gliko protein IgM antikorlarını anlamlı, 10 hafta ve üzeri grubunda Antikardiyolipin IgM antikorunu anlamlı, 10 hafta altında en az 3 tekrarlayan düşük grubunda Antikardiyolipin IgM ve Ana beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarını anlamlı olduğu kanaatindeyiz. Ancak oluşan bu kanaatin daha geniş grupların yer aldığı çalışmalarla desteklenmesi ihtiyacı göz ardı edilmemelidir. Farklı çalışmalardaki farklı sonuçların, dışlama kriterlerindeki, populasyonlar arasındaki etnik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bunun yanında kısıtlı sayıdaki çalışmalarda ortaya çıkan farklılıklara bakılırsa bu konuda yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Randomize kontrollü prospektif olarak aynı süre içinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürüttüğümüz çalışmamıza 158 kadın dahil edildi. Bu kadınlar, hasta (n:108) ve kontrol grubu (n:50) olmak üzere iki grup olarak sınıflandırıldı. Gebelik morbiditesi ve antifosfolipid antikorları arasındaki ilişkiye dair şunları saptadık.

- 1) Çalışmamız Trakya Bölgesinde antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin IgG, IgM, Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM) ve kötü obstetrik öykü ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.
- 2) Bu dört antikor hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırıldığında:
Tekrarlayan düşük öyküsü olanlarda Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarında anlamlı bir fark saptandı, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG antikorlarında anlamlı fark saptanmadı.
Fetal kayıp öyküsü olanlarda Antikardiyolipin IgM antikorunda anlamlı bir fark saptandı, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG,IgM antikorlarında anlamlı fark saptanmadı.
Erken preeklampsi öyküsü olanlarda Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarında anlamlı bir fark saptandı, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG antikorlarında anlamlı fark saptanmadı.
- 3) Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Antifosfolipid antikorları ve kötü obstetrik öykü arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma daha önce yapılan çalışmaların bir kısmını destekler niteliktedir.

- 4) Çalışmalar arasında farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla daha geniş hasta gruplarında aynı metodoloji ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Kötü obstetrik öykü; kendi arasında 10 hafta altında 3 veya daha fazla düşük öyküsü, 10 hafta ve üzerinde en az 1 fetal kayıp ve 34 hafta ve öncesinde erken preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Trakya Bölgesinde bu konuyla ilgili ilk çalışma olan çalışmamızda Mart 2013 ve Kasım 2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ve Polikliniğine başvuran 55 tekrarlayan düşük öyküsü olan, 39 erken preeklampsi öyküsü olan, 14 fetal kayıp öyküsü olan toplam 108 hasta ve en az bir sağlıklı doğum öyküsü olan, kötü obstetrik öyküsü olmayan, 6-34 hafta arasında gebeliği olan 50 sağlıklı gönüllüde Antifosfolipid antikorlarını (Antikardiyolipin IgG, IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG, IgM) karşılaştırdık.

Kontrol grubu olarak 50 sağlıklı gönüllü ile 55 tekrarlayan düşük öykülü, 39 erken preeklampsi öykülü, 14 fetal kayıp öykülü toplam 108 hastada antifosfolipid antikorlarını karşılaştırdığımız çalışmada tekrarlayan düşükleri olan grupta Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarını hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark gösterdiğini, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG antikorlarını hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark göstermediğini saptadık.

Erken preeklampsi olan grupta Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM antikorlarını hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark gösterdiğini, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG antikorlarını hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark göstermediğini saptadık.

Fetal kayıp olan grupta Antikardiyolipin IgM antikorunu hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark gösterdiğini, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ve IgM antikorlarını hasta ve kontrol örneklerinde anlamlı bir fark göstermediğini saptadık.

Antifosfolipid antikorları plasenta aracılıklı birçok komplikasyona (tekrarlayan düşük, fetal kayıp, erken preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta) yani gebelik morbiditesine sebep olabilmektedir.

Daha önce Antifosfolipid antikorları ve morbid gebelik ilişkisi farklı çalışmalarda araştırılmış, ancak tam bir konsensus oluşmamıştır. Irksal faktörlerin ve metodoloji farklılıklarının da farklı sonuçlar elde edilmesinde etken olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamız Trakya Bölgesinde bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM tekrarlayan düşük patogenezinde rol oynayabilir, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG tekrarlayan düşük patogenezinde rol oynamayabilir.

Antikardiyolipin IgM ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgM erken preeklampsi patogenezinde rol oynayabilir, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG erken preeklampsi patogenezinde rol oynamayabilir.

Antikardiyolipin IgM fetal kayıp patogenezinde rol oynayabilir, ancak Antikardiyolipin IgG ve Anti beta 2 glikoprotein 1 IgG ve IgM fetal kayıp patogenezinde rol oynamayabilir.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid Sendromu, antifosfolipid antikorları, kötü obstetrik öykü.

SURVEY OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN MORBID PREGNANCIES

SUMMARY

Poor obstetric history, can be categorized as following: 3 or more abortions before the 10th week of gestation, 1 or more fetal loss at or after the 10th week of gestation, and early onset preeclampsia at or before the 34th week of gestation. In this study we compared the levels of antiphospholipid antibodies (Anticardiolipin IgG, IgM and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG, IgM) of a total of 108 patients who were referred to Trakya University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology between March 2013 and November 2014. Our study group of 108 patients included 55 patients with history of recurring abortus, 39 patients with history of early onset preeclampsia, 14 patients with history of fetal loss and 50 healthy controls who had no poor obstetric history and were pregnant between 6-34th weeks of gestation during the study.

In this study where we compared the levels of antiphospholipid antibodies of 50 healthy controls and 55 patients with history of recurring abortus, 39 patients with history of early onset preeclampsia, 14 patients with history of fetal loss we found that there was a significant difference in anticardiolipin IgM and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM levels between control group and poor history group but no significant difference was observed for anticardiolipin IgG and antibeta 2 glycoprotein 1 IgG antibodies levels between controls and poor history group.

It was observed that there was a significant difference in anticardiolipin IgM and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM antibody levels between early onset preeclampsia group and controls but no significant difference was observed for anticardiolipin IgG and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG antibody levels between early onset preeclampsia group and controls.

It was observed that there was a significant difference in anticardiolipin IgM antibody levels between fetal loss group and controls but no significant difference was observed in anticardiolipin IgG and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG and IgM antibody levels between fetal loss group and controls.

Antiphospholipid antibodies can cause numerous placenta mediated complications (recurring abortus, fetal loss, early onset preeclampsia, intrauterine growth retardation, ablatio placenta) which then leads to pregnancy morbidity.

Association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity was researched previous studies but no general consensus has been reached. It was also stated that racial and methodological differences could be the cause of different outcomes that has been reached by different studies. Our study is the first one of such studies that was conducted in Thrace Region of Turkey.

In conclusion anticardiolipin IgM and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM may play a role in recurring abortus pathogenesis; but anticardiolipin IgG and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG may not play a role recurring abortus pathogenesis.

Anticardiolipin IgM and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM may play a role in early onset preeclampsia pathogenesis, but anticardiolipin IgG and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG may not play a role in early onset preeclampsia pathogenesis.

Anticardiolipin IgM may play a role in fetal loss pathogenesis, but anticardiolipin IgG and anti beta 2 glycoprotein 1 IgG and IgM may not play a role in fetal loss pathogenesis.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, poor obstetric history

KAYNAKLAR

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1088–9.
2. Kenji Oku, Olga Amengual and Tatsuya Atsumi. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome 2012;42:1126-35.
3. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.
4. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BS, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131-6.
5. Levine JS, Rauch J, Branch DW. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
6. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen S, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
7. Adler RR, Ng AK, Rote NS. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR. *Biol Reprod* 1995;53:905–10.
8. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002;11:29–37.
9. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.

10. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody. *J Am Med Assoc* 1997;277:1549–54.
11. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:625–34.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *Fertil Steril* 2012;98:1103–11.
13. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234–43.
14. Allison J, Schust D. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:446–50.
15. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:37–50.
16. Chaleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducci JP, Mares P et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2010;8:699–706.
17. Oron G, Ben-Haroush A, Goldfarb R, Molad Y, Hod M, Bar J. Contribution of the addition of anti- beta 2-glycoprotein to the classification of antiphospholipid syndrome in pre- dicting adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:606–9.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RH, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306
19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al, for The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy; a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171–96.
20. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6–14.
21. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009;123:482–7.
22. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:141–5.
23. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose aspirin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318–23.

24. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148–53.
25. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:402–7.
26. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
27. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:555–1
28. Levine JS, Rauch J, Branch DW. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002;346:752-63.
29. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, Creighton KA, Abott TM, Hammond EH, et al. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB/c mice: A model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:210-6.
30. Pazner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A. Low molecular weight heparin and warfarin the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:1379-84.
31. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
32. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:377–82.
33. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y, et al. Induction of antiphospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anticardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;88:3069–73.
34. Ornoy A, Yacobi S, Matalon ST, Blank M, Blumenfeld Z, Miller RK, et al. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture. *Lupus* 2003;2:573–8.
35. Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, Laskin CA, Urowitz MR. Lupus pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 1988;31:358–66.
36. Nayar R, Lage JM. Placental changes in a first trimester missed abortion in maternal systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *Hum Pathol* 1996;27:201–6.

37. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke* 2005;36:1490–4.
38. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EW. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum* 2002;46:545–52.
39. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32.
40. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
41. Cariou R, Tobelem G, Soria C, Cean J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1986;314:1193–4.
42. Cosgriff TM, Martin BA. Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum* 1981;24:94–6.
43. Di Simone N, Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2 glycoprotein-1. *Arthritis Rheum* 2000;43:140–50.
44. McIntyre J. Immune recognition at the maternal-fetal interface: overview. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:127–31.
45. Schousboe I, Rasmussen M. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta-2 glycoprotein-1 and anti-beta-2 glycoprotein-1. *Thromb Haemost* 1995;73:798–804.
46. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
47. Vogt E, Ng AK, Rote NS. A model for the antiphospholipid antibody syndrome: monoclonal antiphosphatidylserine antibody induces intrauterine growth restriction in mice. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:700–7.
48. Robertson SA, Roberts CT, van BE, Pensa K, Sheng Y, Shi t. Effect of beta2-glycoprotein I null mutation on reproductive outcome and antiphospholipid antibody-mediated pregnancy pathology in mice. *Mol Hum Reprod* 2004;10:409–16.

49. Yasuda S, Tsutsumi A, Chiba H, Yanai H, Miyoshi Y, Takeuchi R, et al. beta(2)-glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis. *Atherosclerosis* 2000;152:337–46.
50. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus* 2010;19:460.
51. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Schers J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154–60.
52. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:133–52.
53. Out HJ, Bruinse HW, Christians CM, Van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study of the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;167:26–32.
54. Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinatol* 1997;14:435–41.
55. Greaves G, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:704–815.
56. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17:1067–71.
57. Di Simone N, Caliandro D, Castiellani R, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:489–95.
58. Stoeber ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
59. Di Simone N, Castellani R, Calandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002;77:805–11.
60. Tedesco F, Narchi G, Radillo O, Meri S, Ferrone S, Betterle C. Susceptibility of human trophoblast to killing by human complement and the role of the complement regulatory proteins. *J Immunol* 1993;151:1562–70.
61. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurmen JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003;112:1644–54.

62. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for anti-phospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211–20.
63. Salmon JE, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 2004;7:133–48.
64. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody induced pregnancy loss. *J Immunol* 2005;174:485–90.
65. Blank M, Krause I, Wildbaum G, Karin N, Shoenfeld Y. TNFa DNA vaccination prevents clinical manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:546–9.
66. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010;19:370.
67. Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:39–45
68. Stone S, Pijnenborg R, Vercruyse L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta* 2006;27:457–67.
69. Cavazzana I, Nebuloni M, Cetin I, Barbara A, Sara S, Orietta BM, et al. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? *J Autoimmun* 2007;28:160–4.
70. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
71. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1597-603.
72. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE, Greaves M. Potentially clinically important inaccuracies in testing for the lupus anticoagulant: an analysis of results from three surveys of the UK National External Quality Assessment Scheme (NEQAS) for Blood Coagulation. *Thromb Haemost* 1997;77:934-937.
73. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, Marongiu F, Erba N, Veschi F, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 2007;5:925-930.
74. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update: on behalf of the Subcommittee on Lupus

- Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995;74:1185-90.
75. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:704-15.
 76. Wong RC, Adelstein S, Gillis D, Favaloro EJ. Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:39-48.
 77. Tripodi A. Laboratory testing for lupus anticoagulants: a review of issues affecting results. *Clin Chem.* 2007;53:1629-35.
 78. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, Bovill EG, Arkin CF. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time: results of the College of American Pathologists survey program. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:109-14.
 79. Jennings I, Greaves M, Mackie IJ, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Lupus anticoagulant testing: improvements in performance in a UK NEQAS proficiency testing exercise after dissemination of national guidelines on laboratory methods. *Br J Haematol* 2002;119:364-69.
 80. Tripodi A, Mancuso ME, Chantarangkul V, Clerici M, Bader R, Meroni RL, et al. Lupus anticoagulants and their relationship with the inhibitors against coagulation factor VIII: considerations on the differentiation between the 2 circulating anticoagulants. *Clin Chem* 2005;51:1883-1885.
 81. Bill Giannakopoulos, Freda Passam, Yiannis Ioannou and Steven A. Krilis how we diagnose antiphospholipid syndrome 2009 113:985-994
 82. Harris EN, Pierangeli SS. Revisiting the anticardiolipin test and its standardization. *Lupus* 2002; 11:269-75.
 83. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GR. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin Exp Immunol* 1987;68:215-22.
 84. Wong RC. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res* 2004;114:559-71.
 85. Pierangeli SS, Harris EN. A protocol for determination of anticardiolipin antibodies by ELISA. *Nat Protoc* 2008;3:840-8.
 86. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717-23.
 87. Favaloro EJ, Wong RC, Jovanovich S, Roberts- Thomson P. A review of beta2 - glycoprotein-I antibody testing results from a peer-driven multilaboratory quality assurance program. *Am J Clin Pathol* 2007;127:441-8.

88. Reber G, Schousboe I, Tincani A, Sanmarco M, Kveder T, de Moerloose P, et al. Inter-laboratory variability of anti-beta2-glycoprotein I measurement: a collaborative study in the frame of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standardization Group. *Thromb Haemost.* 2002;88:66-
89. Di Simone N, Castellani R, Raschi E, Borghi MO, Meroni PL, Caruso A. Anti-b-2 GPI antibodies affect Bcl-2 and Bax trophoblast expression without evidence of apoptosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:364–9.
90. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sarguineti M, Ferrazzani S, D'Alessio MC, Castellani R, et al. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta* 2007;28:298–304.
91. Ermel LD, Marshburn PB, Kutteh WH. Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (ASA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 1995;33:14–20.
92. Franklin RD, Kutteh WH. Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003;101:4555–62.
93. Cuadrado MJ, Lopez-Pedreira C. Antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Med* 2003;3:129-39.
94. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management and Controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-44.
95. Sanson BJ, Leusing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of lowmolecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.
96. Branch DW, Holmgren C, Goldberg JD. Antiphospholipid syndrome. *American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Number 118.* *Obstet Gynecol* 2012;120:1514–21.
97. Hornstein MD. Antiphospholipid antibodies in patients undergoing IVF: the data do not support testing. *Fertil Steril* 2000;74(4):635–6.
98. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
99. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Re* 2011;128:77–85.
100. Ferrer-Oliveras¹, E Llorba¹, L Cabero-Roura¹ and J Alijotas-Reig^{2,3}. Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and antifactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets. *Lupus* 2012;21:257-63.

- 101.104. KJ Gibbins and D Ware Branch. Pre-eclampsia as a manifestation of antiphospholipid syndrome: assessing the current status. *Lupus* 2014;26:1229-31.
102. Rix P, Stentoft J, Aunsholt NA, Dueholm M, Andersen Tilma K, Høier-Madsen M. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:605–9.
103. Robert M. Silver, Corette B. Parker, Uma M. Reddy. Antiphospholipid Antibodies in Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122:641–57.
104. Lucie Opatrny, Michéle David, Susan R Kahn, Ian Shrier and Evelyne Rey. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2214-21.
105. Mai S, Sater A, Ramzi R, Finan B, Farah M. Abu-Hijleh a, et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti-b2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8–12 gestational weeks. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;163:170–4.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/09	
	PROTOKOL ADI	Morbid Gebeliklerde Antifosfolipid Sendromunun Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Füsün VAROL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23/11		Tarih: 17.12.2014
	Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsün VAROL'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mehmet ÖNDER ÖNEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllü ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	(HAYIR)	(EVET)	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	HAYIR	EVET	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	(HAYIR)	(EVET)	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	HAYIR	EVET	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	HAYIR	EVET	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	HAYIR	EVET	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	(HAYIR)	(EVET)	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	(HAYIR)	(EVET)	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	(HAYIR)	(EVET)	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	HAYIR	EVET	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/09	
	PROTOKOL ADI	Morbid Gebeliklerde Antifosfolip Sendromu ve Trombofilik Sıklığının İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VANI / ADI	Prof. Dr. Füsün VAROL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05/11		Tarih: 27.02.2013
ETİK KURUL BİLGİLERİ	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsün VAROL'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mehmet Önder ÖNEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcutun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile İlişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO : 2013/128

PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık

1- PROJE BAŞLIĞI

Morbid Gebeliklerde Antifosfolipid Sendromu ve Trombofili Sıklığının İncelenmesi

2- PROJE PERSONELİ

Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi : Füsun VAROL	Prof. Dr.	Tel:
Araştırmacılar : Mehmet Önder ÖNEN	Arş. Gör. Dr.	Cep: 532 671 82 53
		Fax:

3-

PROJE BÜTÇESİ

Tecrüzenin Tanımı : Detay listesi ektedir.

Fiyatı (TL)

Ekonomik Kod		Fiyatı (TL)
03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları		5.049,00 TL
03.3 Yolluklar		
03.5 Hizmet Alımları		
03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri		16.343,00 TL
06.1 Mamul Mal Alımları		
TOPLAM ÖDENEK		21.392,00 TL

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

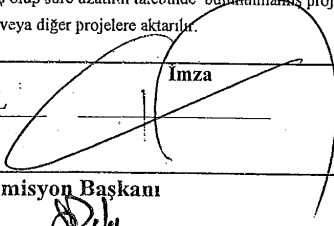
1. Projenin Kabul Tarihi: 24.09.2013	4. I. Rapor Tarihi : 02.04.2014	Sonuç : (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi : 02.10.2013	5. II. Rapor Tarihi : 02.10.2014	Sonuç : (+/-)
3. Projenin Bitiş Tarihi: 02.10.2015	6. III. Rapor Tarihi : 02.04.2015	Sonuç : (+/-)
4. Projenin Süresi: 24 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
	8. V. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+/-)
	9. Sonuç Raporu Tarihi: 02.10.2015	Sonuç : (+/-)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58. maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülmüştür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmuş projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Adı ve Soyadı : Prof. Dr. Füsun VAROL

İmza : 

Tarih : 7.10.13

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN
Rektör Yardımcısı

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.12.2014 tarih ve 23/11sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü olduktan sonra soracağınız sorular varsa 05370297766 numaralı telefonundan Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünden Asistan Dr.Mehmet Önder Önen'e ulaşabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:**Morbit gebeliklerde Antifosfolip Sendromu ve Trombofili sıklığının incelenmesi
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:**
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof.Dr.F.Varol, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
- d. **Araştırmanın içeriği:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde 10 hafta ve altında tekrarlayan düşüğü olan,10 hafta üstü en az 1 gebelik kaybı olan ve preeklampsi nedeniyle erken doğum yapmak zorunda kalan gebelerin bebeklerinin eşleri(plasentaları) ve alınan kanları patoloji bölümünde incelenecektir. Aynı zamanda doğan bebeklerin doğum ağırlığı, boyu gibi sonuçları ve yaşadıkları olumsuz sonuçlar olursa kaydedilecektir, dosyaları incelenecektir.
- e. **Araştırmanın amacı:** Çalışmada amacımız; kötü obstetrik sonuçlu gebeliklerde Antifosfolipid Sendromu ve trombofili sıklığı yüksektir.Hastanemiz tersiyer merkez olması nedeniyle bu tip olgular sıklıkla refere edilmektedir.Bu kötü sonuçlu obstetrik olguların patofizyolojisini oluşturabilecek Antifosfolipid Sendromu olgularının sıklığını Trakya Yöresinde görmektir
- f. **Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Tez çalışması
- g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01.03.2013-01.07.2014
- h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**50

- i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**Kötü obstetrik sonuçlu gebeler :Tekrarlayan 10 haftadan küçük gebelik kaybı olanlar,fetal kaybı olanlar,erken başlangıçlı ağır preeklampsili gebeler.
- j. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Doğumdan sonra hastaların çocuklarının eşi alınarak patoloji bölümü tarafından uygun boyama yöntemleriyle araştırılacaktır. Aynı zamanda gebelik sonrası hastaların kanları (serum ve plasma) incelenecektir.
- 2. Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Bu çalışmanın size getireceği ek bir risk ve sorumluluk yoktur.
- 3. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:**Antifosfolipid Sendromunun hastadaki kötü obstetrik öyküye neden olup olmadığını araştırarak,tedavisini yapmaktır.
- 4. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Seçenek yoktur.
- 5. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
- a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.Mehmet Önder Önen TÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,05370297766
- 6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi: 6000 TÜBAP**
- 7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Hasta çalışmaya kendi isteği ile katılıp istediği zaman ayrılabilir.
- 8. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Anne ve bebeklerin sonuçlar sadece araştırmacılar tarafından alınacak ve kendi kayıtlarında saklanacaktır. Verilerin incelemesi aşamasında ise hastaların adları ve diğer kişisel bilgileri (protokol No vb.) kapatılacaktır.
- 9. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sırasında ve sonrasında hastalar çalışma sonuçları ile ilgili bilgilendirilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağılı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun Őimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluŐ, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve szli olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koŐullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

Ek 4