

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



**OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ İLE TEKRARLAYAN GEBELİK  
KAYIPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ**

**ANKARA  
2010**

## TEŞEKKÜR

Bana eğitimimin her aşamasında destek olan, tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan, tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, öğrenim dönemime önemli katkıları olan ve her konuda bana destek olan başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan YARALI olmak üzere diğer tüm hocalarıma; Prof. Dr. Kunter YÜCE, Prof. Dr. Lütfü ÖNDEROĞLU, Prof. Dr. Serdar GÜNALP, Prof. Dr. Z. Selçuk TUNCER, Prof. Dr. Tarık AKSU, Prof. Dr. Özgür DEREN, minnettarlığımı bildiririm.

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım bana, huzurlu, zevkli bir çalışma ortamı sağlayan, desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim ESİNLER, Dr. Coşkun SALMAN, Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ, Dr. Gürkan BOZDAĞ ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük yardımları olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR' e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca klinik patoloji laboratuvarları sorumlusu Sayın Prof. Dr. Gülşen HASÇELİK' e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde, en zor ve en mutlu anlarımda kayıtsız ve şartsız yanımda olan ve her konuda destek olan sevgili eşime ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Mümüšođlu S., Otoantikör Pozitifliđi ile Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Arasındaki İlişki, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi. Ankara, 2010.**

Organ spesifik veya sistemik otoantikörler immün sistemin kanda dolaşan ürünüdür. Otoantikörler, immunolojik mekanizmalar aracılığıyla fetal kayıp ile ilişkili olabilirler. Bu çalışmada otoantikör varlığı, sayısı, titresini ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca hastaların son gebeliklerinde kullandıkları düşük doz aspirin + düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) tedavisinin etkinliği araştırıldı. Çalışmaya herediter trombofili mutasyonu olmayan, önceden belirlenen ANA, APA, ASMA, AMA, ENA, anti-dsDNA anti-TPO, anti-TG, anti-mikrozomal, anti-fosfolipid antikörler açısından incelenmiş 515 hasta alındı. Herhangi bir otoantikörü pozitif 212 hasta ile otoantikörü olmayan 303 hasta gebelik öyküleri, obstetrik komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Hastalar, Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti' nin tanımına uygun olarak tekrarlayan gebelik kaybı olup olmamasına göre sınıflandırıldı. Herhangi bir otoantikörün varlığı ile tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişki incelendi. Otoantikörlerin tek tek her biri için, pozitif olmasına göre ve titresine göre tekrarlayan gebelik kaybı ile olan ilişkisi araştırıldı. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için düşük doz aspirin ve düşük doz LMWH tedavisi alan ve almayan hastaların gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Otoantikörü pozitif olan hastalarda olmayanlara göre, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) prevalansı gözlemlendi (%28,3'e %14,5 p<0,001). Herhangi bir otoantikör varlığında istatistiksel anlamlı olarak abortus, intrauterin exitus, abortus imminens (düşük tehdidi) daha sık gözlemlendi. Multinomial lojistik regresyon analizinde hiç fetal kaybı olmayan hastalara göre bir kaybı olanlarda 1,8 kat, iki kaybı olanlarda 2,2 kat, üç ve üzeri kaybı olanlarda 3,1 kat daha sık otoantikör pozitifliği saptandı. Anti-tiroid antikörler (anti-TG ve anti-mikrozomal), anti-fosfolipid antikörler ve anti-mitokondrial antikör tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olarak bulundu (p≤0,001). Bu ilişkinin otoantikörün titresine

bağımlı olmadığı saptandı. Özellikle anti-fosfolipid antikorların varlığı geç gebelik komplikasyonları (IUGG,  $p=0,01$ ) ve perinatal mortalite (IUex, ölü doğum,  $p=0,002$ ) ile ilişkili bulundu. Pozitif otoantikor sayısı arttıkça TEGK oranının arttığı saptandı ( $\rho:0,19$ ,  $p<0,001$ ). Ayrıca anti-TG antikor ve anti-fosfolipid otoantikorların birlikte pozitif olması durumu TEGK ile en güçlü ilişkiyi gösterdi. Çalışmanın ikinci aşamasında, otoantikor pozitif hastalardan ( $n=212$ ), son gebeliklerinde düşük doz aspirin + düşük doz LMWH tedavisi alanlar ( $n=192$ ) almayanlarla ( $n=20$ ) karşılaştırıldığında, tedavi alanların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla term/terme yakın sağlıklı çocuk doğurdıkları saptandı (%88,5' e %55,0,  $p=0,008$ ).

Sonuç olarak, tekrarlayan gebelik kaybı ile otoantikor varlığı ve otoantikor sayısı ilişkili bulundu. Bu bulgular, otoantikorların gebelik kaybına neden olan mekanizmalarda etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca otoantikor varlığında düşük doz aspirin + düşük doz LMWH tedavisinin gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoantikorlar, Otoimmünite, Fetal kayıp, Tekrarlayan erken gebelik kaybı, Aspirin, Düşük molekül ağırlıklı heparin

## ABSTRACT

**Mumusoglu S., Relationship Between Autoantibodies and Recurrent Pregnancy Loss Hacettepe University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Thesis. Ankara, 2010.**

Organ specific and systemic autoantibodies are blood circulating products of the immune system and autoantibodies may be associated with fetal loss via different immunologic mechanisms. In this study, relationship between the presence of autoantibodies, number of autoantibodies, serum level of autoantibodies and the recurrent pregnancy loss were assessed. The effectiveness of the low-dose aspirin plus low dose LMWH therapy that had been used in the last pregnancy was also evaluated. A total of 515 patients who did not have any mutation for hereditary thrombophilia, and investigated for predetermined ANA, APA, ASMA, AMA, ENA, anti-dsDNA anti-TPO, anti-TG, anti-microsomal, anti-phospholipid antibodies were enrolled in the study. Autoantibody positive 212 patients were compared with 303 patients who did not have any antibody for the history of pregnancies, outcomes and obstetric complications. Patients were also classified into two groups as patients with recurrent pregnancy loss, or none, according to definition of the American Society of Reproductive Medicine. The relationship between the presence of any autoantibody positivity and recurrent pregnancy loss (RPL) was investigated. Serum level for each antibody was examined to assess the relationship between antibody level and pregnancy complications and recurrent pregnancy loss. To evaluate the efficacy of low dose aspirin plus low dose LMWH therapy, pregnancy outcomes were compared in between the patients who had treatment and those who did not. Recurrent pregnancy loss rate was significantly higher in antibody positive patient group compared to antibody negative group (28.3% to 14.5%,  $p < 0.001$ ). Abortion rate, intrauterine exitus rate and imminent abortion rate were also significantly higher in the antibody positive group. Patients with a single loss had 1.8 times, patient with two losses had 2.2 times, and patients with three and more losses had 3.1 times higher any antibody positivity compared to patients without any fetal loss showed by

multinomial logistic regression analysis. Anti-thyroid antibodies (anti-microsomal and anti-TG), anti-phospholipid antibodies and AMA was found to be associated with the RPL ( $p \leq 0.001$ ). The association was not correlated with the serum level of autoantibodies. Anti-phospholipid antibodies were found to be associated with late pregnancy complications (IUGR,  $p=0.01$ ) and perinatal mortality (IUex, stillbirth,  $p=0.002$ ). Recurrent pregnancy loss rates were correlated with the increase of the number of autoantibody. Moreover, anti-TG and anti-phospholipid autoantibodies had the strongest association with RPL. When the auto antibody-positive patients ( $n = 212$ ) who had a low-dose aspirin plus low dose LMWH therapy ( $n = 192$ ) compared to auto antibody-positive patients who did not have that treatment ( $n = 20$ ), the treatment group had significantly higher term / near-term healthy birth rate (% 88.5 to 55.0%,  $p = 0.008$ ).

As a result, recurrent pregnancy loss is found to be associated with the presence of any autoantibody and the number of autoantibodies. These findings suggests that autoantibodies might have an important role in the mechanisms of pregnancy loss. Moreover, a low dose aspirin plus low dose LMWH therapy may improve pregnancy outcomes in the presence of antibodies.

**Keywords:** Autoantibodies, Autoimmunity, Miscarriages, Recurrent pregnancy loss, Aspirin, Low molecular weight heparin

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri ve Nedenleri.....	4
2.1.3.1. Anatomik Nedenler .....	6
2.1.3.2. Genetik Nedenler.....	10
2.1.3.3. Enfeksiyonlar .....	13
2.1.3.4. Endokrin Nedenler .....	14
2.1.3.5. Hematolojik Nedenler .....	17
2.1.3.6. Çevresel ve İyatrojenik Faktörler.....	19
2.1.3.7. İmmünolojik Nedenler .....	19
2.1.3.8. Sebebi Açıklanamayan Grup.....	22
2.1.4. Erken Gebelik Kaybı Şekilleri .....	23
2.2. OTOANTİKORLAR.....	25
2.2.1. Otoimmünite Tanımı .....	25
2.2.2. Otoantikorlar.....	25
2.2.2.1. Anti Nükleer Antikor .....	26

2.2.2.2.	Anti Pariyetal Antikor .....	27
2.2.2.3.	Anti çift sarmal DNA Antikoru.....	27
2.2.2.4.	Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Antikorları .....	28
2.2.2.5.	Anti Smooth Muscle Antikor .....	28
2.2.2.6.	Anti Mitokondrial Antikor .....	29
2.2.2.7.	Anti Fosfolipid Antikorlar.....	29
2.2.2.8.	Anti Tiroid Antikorlar .....	30
2.3.	YÖNETİM VE TEDAVİ .....	32
<b>3.</b>	<b>BİREYLER VE YÖNTEM .....</b>	<b>36</b>
3.1.	BİREYLER.....	36
3.2.	YÖNTEM .....	38
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
3.4.	ETİK .....	40
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
4.1.	Hastaların Özellikleri.....	41
4.2.	Grupların Özellikleri ve Değerlendirilmesi .....	43
4.3.	Her bir Otoantikorun Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları ve Diğer Obstetrik Komplikasyonlarla İlişkinin Araştırılması.....	49
4.4.	Otoantikor Titresi ile Gebelik Kayıpları Arasındaki İlişkinin Araştırılması .....	52
4.5.	Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	60
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>ÇALIŞMA SINIRLILIKLARI .....</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>76</b>



## KISALTMALAR

<b>TEGK</b>	: Tekrarlayan erken gebelik kaybı
<b>APAS</b>	: Anti Fosfolipid Antikor Sendromu
<b>ATA</b>	: Anti Tiroid Antikorlar
<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>APA</b>	: Anti Pariyetal Antikor
<b>Anti-dsDNA</b>	: Anti çift sarmal DNA Antikoru
<b>ENA</b>	: Ekstrakte Edilebilir (Çözünebilir) Nükleer Antijen Antikorları
<b>ASMA</b>	: Anti <i>Smooth Muscle</i> Antikor
<b>AMA</b>	: Anti Mitokondrial Antikor
<b>Anti TPO</b>	: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
<b>Anti TG</b>	: Anti Tiroglobulin Antikor
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>PGD</b>	: Preimplantasyon Genetik Tanı
<b>İVF</b>	: İn Vitro Fertilizasyon
<b>LMWH</b>	: <i>Low molecular weight</i> (düşük molekül ağırlıklı) heparin
<b>UFH</b>	: Anfaraksiyone heparin
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>ELISA</b>	: <i>Enzyme- Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>IFA</b>	: İndirekt floresan antikor testi
<b>hCG</b>	: <i>Human</i> koryonik gonadotropin
<b>LA</b>	: Lupus Antikoagulanı
<b>ASCA</b>	: Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>İVİG</b>	: İntravenöz İmmün Globülin
<b>DES</b>	: Dietilstilbestrol
<b>LEEP</b>	: <i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
<b>D&amp;C</b>	: Dilatasyon ve küretaj
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>LH</b>	: Luteinize edici hormon

<b>FSH</b>	: Follikül uyarıcı hormon
<b>TRH</b>	: Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>HLA</b>	: <i>Human</i> lökosit antijen
<b>HOX10</b>	: Homeobox 10 geni
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon- $\gamma$
<b>NKc</b>	: <i>Naturel killer cell</i>
<b>PAI-1</b>	: <i>Plasminojen aktivatör inhibitörü-1</i>
<b>MTHFR</b>	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>Min</b>	: Minimum
<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>OR</b>	: Odds ratio
<b>CI</b>	: güven aralığı
<b>kg</b>	: kilogram
<b>mm</b>	: milimetre
<b>ml</b>	: mililitre
<b>IU</b>	: <i>International unit</i>
<b>İUex</b>	: İnteruterin exitus
<b>PPex</b>	: Postpartum exitus
<b>PPROM</b>	: Erken Membran Ruptürü
<b>IUGG</b>	: İnteruterin Gelişme Geriliği
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus

## TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2.1</b>	Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan 545 Kadında Etyolojik Nedenlerin Dağılımı ..... 5
<b>Tablo 2.2</b>	Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Olası Nedenleri..... 5
<b>Tablo 2.3</b>	Anne Yaşına Göre Düşük Oranları..... 6
<b>Tablo 2.4</b>	Konjenital Uterin Anomalisi Olan Kadınlarda Gebelik Sonuçları..... 7
<b>Tablo 2.5</b>	Tekrarlayan Gebelik Kaybı ile İlişkili Kalıtsal ve Kazanılmış Trombofililer..... 18
<b>Tablo 2.6</b>	Antifosfolipid Antikor Sendromu Tanı Kriterleri..... 21
<b>Tablo 2.7</b>	Sistemik Romatolojik Hastalıklarda ANA Duyarlılıkları..... 26
<b>Tablo 2.8</b>	Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklarda ANA Duyarlılıkları ..... 27
<b>Tablo 2.9</b>	Çeşitli Gruplarda Tahmin Edilen Tiroid Otoantikor Prevelansı..... 31
<b>Tablo 2.10</b>	Tekarlayan Gebelik Kaybı Olan Hastalarda Nedene Yönelik Tedavi Seçenekleri..... 32
<b>Tablo 3.1</b>	Araştırılan Otoantikorların Normal Sınırları ve İnceleme Yöntemleri ..... 39
<b>Tablo 4.1</b>	Hastaların Yaş Ortalaması ve Obstetrik Hikaye Özellikleri..... 41
<b>Tablo 4.2</b>	Hastaların Obstetrik Hikayesindeki Komplikasyon Oranları ..... 42
<b>Tablo 4.3</b>	Tüm Grupta Ölçümü Yapılmış Olan Otoantikorlar ve Özellikleri ..... 43
<b>Tablo 4.4</b>	Otoantikor Durumlarına Göre Hastaların Yaş, Gebelik Sayısı ve Fetus Sayısı Özellikleri..... 45
<b>Tablo 4.5</b>	Hastaların Otoantikor Durumuna Göre Obstetrik Hikaye Özellikleri ..... 45
<b>Tablo 4.6</b>	Obstetrik Hikayedeki Gebelik Sonuçlarının Otoantikor Pozitifliğiyle İlişkisi..... 46
<b>Tablo 4.7</b>	Otoantikor Pozitif ve Negatif Gruplarda Diğer Obstetrik Komplikasyonların Dağılımı ..... 48

<b>Tablo 4.8</b>	Erken Fetal Kayıp Sayısı ile Otoantikör Pozitifliği Arasındaki İlişki .....	<b>49</b>
<b>Tablo 4.9</b>	Otoantikörlerin Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları ile İlişkisi .....	<b>50</b>
<b>Tablo 4.10</b>	Otoantikörlerin Tek Tek Obstetrik Komplikasyonlarla İlişkisi.....	<b>51</b>
<b>Tablo 4.11</b>	Otoantikör Pozitifliği Sayılarının Dağılımı .....	<b>56</b>
<b>Tablo 4.12</b>	En Sık ve En yüksek Oranda Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı ile İlişkisi Olan Otoantikör Kombinasyonları.....	<b>58</b>
<b>Tablo 4.13</b>	Tüm Hastaların ve Grupların Son Gebeliklerinin Sonuçları .....	<b>60</b>
<b>Tablo 4.14</b>	Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Özellikleri .....	<b>61</b>
<b>Tablo 4.15</b>	Otoantikör Pozitif Olan Hastalarda Tedavi Durumuna Göre Son Gebeliklerin Sonuçları.....	<b>61</b>
<b>Tablo 4.16</b>	Hikayesinde Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı Olan Hastaların Tedavi Durumuna Göre Son Gebeliklerinin Sonuçları .....	<b>62</b>

## ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. <i>Blighted</i> ovum .....	24
Şekil 2.2. <i>Missed</i> abortus .....	24
Şekil 3.1. Değerlendirmede Kullanılan Hasta Özellikleri Şeması .....	38
Şekil 4.1. Tekarlayan erken gebelik kaybı riskini öngörmede en yüksek etkiye sahip otoantikolar.....	59

## GRAFİK DİZİNİ

### Sayfa

<b>Grafik 4.1.</b>	Genel çalışma popülasyonunun trombofili mutasyonları ve otoantikör sonuçları açısından dağılımı.....	44
<b>Grafik 4.2.</b>	Otoantikör inceleme sonuçlarına göre çalışma popülasyonunun dağılımı .....	44
<b>Grafik 4.3.</b>	Tüm hastalarda görülen tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı .....	47
<b>Grafik 4.4.</b>	Herhangi bir otoantikörü pozitif veya negatif olan gruplardaki tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) oranları .....	47
<b>Grafik 4.5.</b>	ANA titresi ile a) fetal kayıp sayısı b) tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı arasındaki ilişki.....	52
<b>Grafik 4.6.</b>	ENA, ASMA ve APA otoantikörü titreleri ile abortus sayısı arasındaki ilişki grafikleri.....	53
<b>Grafik 4.7.</b>	AntiTG, AntiTPO ve Anti-mikrozomal antikör titreleri ile abortus sayıları arasındaki ilişki grafikleri .....	54
<b>Grafik 4.8.</b>	Anti-tiroid antikör durumu ile hastaların abortus sayıları arasındaki ilişki.....	55
<b>Grafik 4.9.</b>	Anti-tiroid antikör pozitif ve negatif gruplarda tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) oranları.....	56
<b>Grafik 4.10.</b>	Pozitif otoantikör sayısı ile tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı arasındaki ilişki .....	57

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan erken gebelik kaybı, üreme sağlığının hasta ve hekim açısından zor alanlarından biridir. Toplumun %5'inde görülen tekrarlayan erken gebelik kayıplarının etyolojisi çoğu zaman bilinmemektedir ve çok az sayıda kanıta dayalı teşhis ve tedavi stratejileri vardır [1]. Etiyolojisinde henüz araştırılmayan immünolojik ve/veya trombofilik nedenlerin olabileceği düşünülmektedir. Doğru ve sistematik incelemelerden sonra bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yarısından fazlasında reproduktif öyküsünü açıklayabilecek bir neden saptanamamaktadır.

Otoimmünite, terim olarak kişinin kendisine karşı olan immün reaksiyonudur. Otoimmün patolojik süreç, otoantikörlerle, otoantikör içeren immün komplekslerle veya otoreaktif T lenfositlerle tetiklenebilir. Otoantikörler klinik, subklinik veya preklinik otoimmün durumlarda pozitif olabilir. Bu nedenle otoantikörlere klinik olarak sağlıklı kadınlarda da rastlanabilir [2]. Klinik olarak sağlıklı kadınlarda, anti-fosfolipid antikörler (antikardiyolipin, lupus antikoagülanı, anti-beta 2 glikoprotein 1), anti-tiroid antikörler (anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz) ve ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikör (ENA) varlığı ile tek veya tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki rapor edilmiştir [3]. Ancak hala tekrarlayan gebelik kaybı, otoimmünite ilişkisi tartışmalıdır. Literatürde spesifik otoimmün hastalıklardan biri olan anti-fosfolipid antikör sendromu üzerinde özellikle durulmuştur. Anti-fosfolipid antikörlerin, gebelik sonuçları üzerine olan patojenik etkisi hayvan modellerinde kanıtlanmıştır [4]. Anti-fosfolipid antikörler normal sağlıklı kadınlarda da % 2-5 oranında saptanmaktadır. Bu nedenle, antifosfolipid antikörler gebelik kayıpları için risk faktörü olsa da gebelik kayıpları için patognomonik değildir, bu hassas ilişkinin hala açıklanması gereken yönleri vardır.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda anti-fosfolipid antikörleri taranması için genel bir fikir birliği olmasına rağmen, bu hasta grubunda diğer otoantikörlerin ilişkisini ve prevalansını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde soru Őu noktaya gelmiştir; ‘‘Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan veya kötü gebelik öyküsü olan hastalarda biyolojik belirteç olarak otoantikorlardan hangileri veya hangilerinin kombinasyonu taranmalıdır?’’.

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızın amacı herhangi bir otoantikor varlığının tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Diğer amaçlarımız; 1) hangi otoantikorların kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu incelemek 2) otoantikoru pozitif hastaların son gebeliklerinde düşük moleköl ağırlıklı heparin + düşük doz aspirin tedavi almış olanlarla, almamış olanların gebelik sonuçlarını karşılaŐtırarak tedavi etkinliğini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

#### 2.1.1. Tanımı

Tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) üreme sağlığının tartışmalı ve zor alanlarından biridir. Etiyolojisi çoğu zaman bilinmemektedir, ayrıca çok az sayıda kanıta dayalı teşhis ve tedavi stratejileri vardır [1]. Tekrarlayan gebelik kaybının klasik tanımı, klinik olarak farkedilen üç veya daha fazla, 20 haftadan küçük, ardışık gebelik kaybının oluşmasıdır. Bu gebelik kaybı tanımına molar gebelik, ektopik gebelik ve biyokimyasal gebelikler dahil değildir. Uzun yıllardır obstetrisyenler TEGK (habitüel abortus) tanımına inanmışlardır. Bu inanişin temeli Malpas'ın 1938'deki hesaplamalarına dayanmaktadır. Malpas hesaplamalarında üç kayıptan sonra düşük riskinin ani olarak artarak %80-90 olduğunu bulmuştur [5]. Ancak sonraki yıllarda araştırmacılar kadınların daha önceki bir, iki, üç, hatta dört spontan düşük deneyimlerine bakılmaksızın, düşük riskinin sadece %25-30' a kadar yükseldiğini göstermiştir [6, 7]. Bu nedenle günümüzde birçok araştırmacı tarafından bu tanımın varyasyonları kullanılmaktadır. Örneğin, bazıları TEGK tanısı için klinik gebeliği değil, duyarlı human koryonik gonadotropin (hCG) testlerini kullanırken, bazıları da üst üste iki kayıp sonrası çiftlerin değerlendirilmesini ve tedavisini önermektedir. Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti iki veya daha fazla başarısız gebelik (ultrasonografi ya da histopatolojik inceleme ile belgelenmiş olması koşuluyla) durumunu TEGK olarak tanımlar. Ayrıca her fetal kaybın ardından bazı değerlendirmeler yapmayı önermektedir [8]. Kayıp sayısı üç ve üzeri olduğunda eksiksiz bir inceleme yapma gereği vardır. Bunun yanı sıra tanımda geçen kayıpların ardışık olması durumu da çok tartışmalıdır. Daha önce yaşayan çocuğu olmayan gruba primer TEGK, yaşayan çocuğu olanlara ise sekonder TEGK denir.

Birden fazla spontan düşüklere ve gebelik kayıpları olan ancak aralara serpiştirilmiş normal gebelikleri de olan kadınları tanımlayan özel bir terim yoktur.

### **2.1.2. Epidemiyolojisi**

Tüm tanı almış gebeliklerin yaklaşık %25'i fetal kayıp ile sonuçlanmaktadır. Kadınların %5'ten daha azı iki tane ardışık fetal kayıp riski taşıırken, üç veya daha fazla düşükle sonuçlanan gebelik ihtimali sadece kadınların %1 kadarında görülür [8].

Epidemiyolojik bulgulara göre yaşanmış bir düşük olayını takiben tekrar düşük olma olasılığı ailenin yaşayan bir çocuğu varsa % 24, yoksa % 46 civarındadır. Tekrar düşük riski, daha önce iki kez düşük yapanlarda %24, üç kez düşük yapanlarda ise % 30 civarında bulunmuştur. Yine epidemiyolojik bulgulara göre iki veya üç düşük sonrası beklenen gebelik prognozu benzer oranlardadır [9]. Bu nedenle geçmişte tekrarlayan gebelik kaybı etiyolojisine yönelik araştırmalar tanım gereği üç ardışık düşük sonrası önerilirken, son zamanlarda özellikle bazı ülkelerde azalan doğum oranları nedeniyle hastanın yaş ve isteğini de göz önüne alarak iki düşük sonrası incelemeye başlamayı önerenler artmaktadır [10].

### **2.1.3. Risk Faktörleri ve Nedenleri**

Gebelik kaybı olan çiftlerin iki büyük endişeleri vardır: 1) kaybın neden olduğu ve 2) tekrarlama riskinin ne olduğudur. TEGK kadın sağlığının önemli bir sorunu olmasına karşın, etyolojisi, değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda pek çok açıklığa kavuşmamış soru vardır [11]. Ne yazık ki, TEGK nedeni sadece yüzde 50 hastada tespit edilebilir [12]. Anne yaşı ve daha önceki gebeliklerdeki başarı gebelik kayıplarındaki iki bağımsız risk faktörünü oluşturmaktadır. TEGK'nın genel nedenleri uterin, endokrinolojik, immünolojik, trombofilik, genetik, yer ve çevre faktörleri olarak sınıflandırılabilir. TEGK olan 545 kişide yapılan bir incelemede etyolojik nedenlerin dağılımı tablo 2.1 ve tablo 2.2' deki gibi bulunmuştur.

**Tablo 2.1.** TEGK olan 545 Kadında Etiyolojik Nedenlerin Dağılımı [13]

Etiyolojik Neden	Oran (%)
İmmünolojik	15-25
Anatomik	10-15
Endokrinolojik	8-10
Enfeksiyonlar	5-10
Genetik	3-5
Çevresel ve İyatrojenik	5-10
Bilinmeyen	40-50

**Tablo 2.2.** Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Olası Nedenleri [14]

Etiyoloji	Hastalık
Jinekolojik	Servikal yetmezlik † , Myoma Uteri Uterin anomali ‡ Uterin septum, Uterin didelfis, Bikornuat uterus İn utero olarak DES maruziyeti Direkt endometrial problemler Asherman sendromu, endometrial fibrozis ‡
Endokrin	Luteal faz yetmezliği, Hiperprolaktinemi, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Polikistik over sendromu, Diabetes mellitus, Hiperglisemi, insülin direnci, LH aşırı sekresyonu, Hiperandrojenemi
Hematolojik	Trombofili (Kazanılmış/Kalıtsal), Homozigot orak hücre anemisi, Hiperhomosisteinemi
İmmünolojik	
Otoimmün	Antifosfolipid antikor sendromu, Otoimmün tiroidit, SLE, Diğer Otoimmün Hastalıklar, Otoantikorlar
Alloimmün ‡	Rh uygunsuzluğu, ABO uyumsuzluğu
Genetik	Sayısal kromozom anomalileri, Dengeli translokasyon, Inversiyon, HLA G polimorfizmi, Çarpık X kromozomu inaktivasyonu
Çevresel	Sigara, alkol, kahve, kokain, ilaçlar, obezite, folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği
Enfeksiyon	Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, U.Urealyticum Tokso plazmosis, Sitomegalovirus, Listeria monocytogenes, Parvovirus B19, Klebsiella pneumonia

† İkinci trimester kayıplarına ilişkili, ‡ Hem birinci hem ikinci trimester kayıplarına ilişkili  
DES: Dietilstilbestrol; HLA G, insan lökosit antijen G, LH, luteinizasyon-hormonu; SLE, sistemik lupus eritematozus;

*Önceki Gebelik Hikayesi ve Yaş:* İlk gebelikte düşük yapma riski % 11-13'dür. Bir fetal kayıp sonrası gebeliklerde bu oran biraz yükselerek % 14-21'e çıkar, iki ya da üç düşük sonrası bu oran biraz daha yükselerek %24-29'a ve %31-33'e çıkar [15]. Önceki gebeliğin sonucu, olumlu ya da olumsuz yönde bir sonraki gebeliğin riskini etkileyebilir. Her ardışık gebelik kaybı ile sonraki gebelikte düşük riskinin arttığı konusunda uzlaşmıştır [16, 17]. Bazı çalışmalarda da, bir önceki gebelik canlı doğum ile sonuçlanmış ise daha sonraki gebeliklerde düşük yapma riski azalmış olarak bulunmuştur [9].

Yaşın etkisini incelemek için 1,2 milyon gebelik üzerinde yapılan araştırmada genel olarak gebeliklerin %13.5'i fetal kayıpla sonlanırken, 42 yaş kadınlarda bu oran %50'ye çıkmaktadır (Tablo 2.3). Spontan abortus riski 20-24 yaş arası kadınlarda %8.9, 45 yaş üstü kadınlarda %74.7 bulunmuştur. Anne yaşı arttıkça düşük riski artar. Neticede doğum sayısı, önceki düşük hikayesi ne olursa olsun, düşükler için anne yaşı bağımsız bir risk faktörüdür [18].

**Tabo 2.3.** Anne Yaşına Göre Düşük Oranları

Yaş	Tüm gebeliklerin sayısı	Fetal kayıp oranı
20-24	350 395	% 9
25-29	414 149	%11
30-34	235 049	%15
35-39	93 940	%25
40-44	25 132	%51
≥ 45	1 865	%75

### 2.1.3.1. Anatomik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kaybı için değerlendirilen kadınların %15' nin anatomik uterin kusurları mevcuttur. Bu anatomik anormallikler konjenital ve kazanılmış olarak sınıflandırılabilir.

Sırasıyla en sık görülen konjenital malformasyonlar septat, bikornuat ve didelfis uterusdur [19]. Mevcut veriler major konjenital uterin anomali sıklığının toplumda yaklaşık %2, buna karşın TEGK olanlarda 3 kat fazla (%6-7) olduğunu

göstermektedir. Bu durum konjenital uterin malformasyonların, tekrarlayan gebelik kayıpları üzerinde küçük de olsa bir payının olduğuna işaret eder [20].

Uterin septum en sık görülen konjenital uterin anomali olup, tüm konjenital uterin anomalilerin %55'ine karşılık gelir [21]. Septat uterus ise en kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili uterin anomali olmasının yanı sıra tekrarlayan gebelik kaybı ile de en sık ilişkili olan uterin anomali [22]. Fizyopatolojisi net olmamakla birlikte gebelik kaybı, septumdaki azalmış kanlanma, artmış inflamasyon veya steroid hormonlarına olan duyarlılığın azalması sonucu bozulmuş uterin distansiyon veya anormal implantasyon ile ilişkili olabilir [23]. Salim ve ark. uterin malformasyonların TEGK üzerine olan "gerçek etkisini" araştırdıkları prospektif çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan 509 kadın ile obstetrik öyküsü özelliiksiz olan 1976 kontrol grubu arasında, çeşitli anomalilerin göreceli sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır. Ancak, hem subseptat hem arkuat uterusda, kalan uterin kavite uzunluğu anlamlı olarak kısa ve uterin kavitedeki distorsiyon insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [24]. Uterin septumlara histeroskopik metroplasti yapılması canlı doğum ve düşük oranlarında anlamlı derecede iyileşmeye neden olur. Canlı doğum oranı %80'e çıkarken, düşük oranı da %15'e geriler [22, 25]. Histeroskopik cerrahi, tekrarlayan gebelik kaybı, ikinci trimester kayıp, malprezentasyon ve preterm doğum ile ilişkili olan septumlara önerilmektedir.

Diğer konjenital anomalilerde gözlenen gebelik sonuçları tablo 2.4'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.4.** Konjenital Uterin Anomalisi Olan Kadınlarda Gebelik Sonuçları [25, 26]

Uterin Anomali	Gebelik Sayısı	Abortus Oranı(%)	Preterm Doğum Oranı (%)	Term Doğum Oranı (%)	Canlı Doğum Oranı (%)
Unikornus	260	36.5	16.2	44.6	54.2
Didelfis	152	32.1	28.3	36.2	55.9
Bikornus	627	36.0	23.0	40.6	55.2
Septat	499	44.3	22.4	33.1	50.1
Arkuat	241	25.7	7.5	62.7	66

Unikornus uterus ikinci en sık görülen konjenital anomalidir. Tüm konjenital uterin anomalilerin %20'sini oluşturur [21]. Unikornus uterusu olan kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür (Tablo 2.4). Tanı konulan gebeliklerin yaklaşık yarısında, gebelik kayıpla sonuçlanmaktadır [27]. Cerrahi rekonstrüktif prosedürlerin henüz gebelik sonuçlarını arttırdığı gösterilmemiştir [28]. Birkaç vaka kontrol tipi çalışmada servikal serklajın gebelik sonuçlarını iyileştirdiği rapor edilmişse de rutin profilaktik ve ampirik servikal serklajı öneren hiçbir çalışma yoktur. Rudimente uterin hornu olan unikornus uteruslarda olası dismenore, hematometra, uterin rüptür ve ektopik gebelik riski nedeniyle cerrahi rezeksiyon önerilmektedir [23].

Uterus didelphis, en nadir görülen uterin anomalilerden biridir. Müllerian anomalilerin %5-7'sini oluşturur [21]. Gebelik sonuçları unikornus uterusu olan kadınlara göre biraz daha iyidir. Cerrahi müdahalenin faydası açık değildir. Vajinal septum cinsel ilişkide zorluğa neden olabilir. Vajinal septum rezeksiyonu semptomatik kadınlarda gerekebilir. Uterusu birleştirmek için önerilen cerrahi teknik Strassman operasyonudur [29]. Bu yöntemle fundus birleştirilir, çift serviks bozulmaz.

Uterus bikornus, tüm müllerian kanal anomalilerininin %10' nünü oluşturur. Uterusa dışarıdan bakıldığında sagittal bir yarık gözlenir. Bu yarık internal servikal osa kadar uzanan değişik derecelerde olur. İnternal osa kadar uzananlara komplet bikornus, yarığı daha kısa olanlara parsiyel bikornus denir. Komplet olanlarda gebelik sonuçları septat uterusa yakın derecede kötüdür. Cerrahi tedavi didelphis uterusta olduğu gibi tekrarlayan gebelik kaybı ve preterm doğumu olan hastalarda Strassman metroplastidir. Gebelik kaybına neden olan diğer tüm nedenler ekarte edildikten sonra cerrahi prosedür uygulanmalıdır.

Arkuat uterus, uterovajinal septumun tama yakın rezeksiyonunun olduğu, küçük bir yaprağın kaldığı durumdur. Bir anomali mi? yoksa normalin bir varyantı mı? ayırmak güçtür. Gebelik sonuçlarına etkisi üzerinde literatür tartışmalıdır. Acien ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada abortus oranı %45 saptanmışken [30], Raga ve ark. yaptığı çalışmada ise gebelik kaybı oranı %13 olarak saptanmıştır [31].

*İn utero olarak Diethylstilbestrol (DES) maruziyeti:* DES oral aktif sentetik estrojendir. 1940'larda tekrarlayan gebelik kayıpları, preterm doğum ve diğer gebelik komplikasyonları için kullanılmaya başlanmıştır. Çok sık uterin anomalilere neden

olur, inutero DES maruziyeti olan kadınların %69' unda anomali görülür [32]. Bu nedenle 1971 yılında kullanımı yasaklanmıştır. DES maruziyetiyle birlikte en sık görülen anomaliler T-şeklinde uterin kavite (%70), küçük uterus, daralma halkaları ve intrauterin dolum defektleridir. İlave olarak %44 kadında servikste yapısal değişiklikler (anterior servikal çıkıntı, servikal boyunluk, servikal hipoplazi ve psödopolip) olur. DES maruziyeti olan kadınlarda kötü gebelik sonuçları açısından artmış risk vardır. Spontan abortus riski ilaç maruziyeti olan grupta %24, kontrol grubunda %13'tür, yani yaklaşık iki kat artar. Ektopik gebelik oranı kontrol grubunda %0.5, DES grubunda %5 olup yaklaşık 9 kat artar [33]. DES maruziyeti servikal yetmezlik için de predispozandır. DES maruziyeti olup da ikinci trimester kaybı veya preterm doğum öyküsü olan kadınlarda profilaktik serklaj faydalı olabilir [34].

TEGK'na neden olan kazanılmış anatomik nedenler sırasıyla uterin adezyonlar (Asherman sendromu), endometrial kavite problemleri ve servikal yetmezliktir. Uterin adezyonlar en sık, tekrarlayan küretajlar ve enfeksiyonlar nedeniyle olur. Adezyonlar uterin kavite alanını küçülttüğü gibi endometrium kalitesini de bozarak tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olur. Tedavi edilmeyenlerde gebelik sonuçları kötüdür, %40 spontan abortus, % 23 preterm doğum oranı görülür [35]. Adezyonların histeroskopik olarak kesilmesi takip eden gebeliklerdeki fetal kayıp oranını azaltır, ayrıca küretle körlemesine yapılan adezyolizisten üstündür [34] .

Leiomyomlar, endometrial polipler gibi direkt uterin kavite problemlerinin TEGK'ların oluşmasında katkısı vardır. Uterin fibroidler üreme çağındaki kadınların %30'unda görülür, ancak fibroidlerin üreme sonuçları üzerine olan etkisi tartışmalıdır [36]. Fibroidler uterus içindeki anatomik konuma göre kendi içinde subseröz, intramural, submüköz olarak sınıflandırılır. Submüköz myomlar kavite içine doğru çıkıntı yapar. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada invitro fertilizasyon sonrası implantasyon başarısızlığı ile ilişkili olarak sadece submüköz fibroidler değil intramural fibroidler de suçlanmıştır [37]. Fibroidlerin veya hangi fibroidin hangi mekanizma ile tekrarlayan gebelik kaybına yol açtıkları net değildir. Myom, büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlı olarak uterin kavitenin kontürünü bozabilir veya oblitere edebilir. Endometrium vaskülarizasyonunu

bozarak implantasyonu veya plasental gelişimi bozabilir. Myom ve polipler yabancı cisim gibi sperm, ovum ve embriyonun migrasyonunu bozabilir [23]. HOX10, farklılaşmanın kontrolünde ve implantasyonda görev alan bir gendir. İmplantasyonda endometrium reseptivitesi için gereklidir [38]. Myomları olan hastalarda ekspresyonunun olmayanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir [39, 40]. Submukozal veya intramural leiomyom ile başvuran TEGK olan kadınlarda myomektomi düşünülmelidir [23].

Servikal yetmezlik, ağrısız servikal dilatasyon sonucu, serviksin gebeliğin devamını sağlamak için yetersiz kaldığı durumdur. Genellikle tekrarlayan ikinci trimester kayıpları ile karakterizedir. Septat, bikornuat uterus gibi konjenital anomalilerle birliktelik gösterebilir, nadiren de inutero DES maruziyeti nedeniyle olur [33]. Servikal yetmezlik, vakaların büyük çoğunluğunda konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon işlemleri (LEEP), serviksin aşırı dilatasyonu, doğum yaralanmaları gibi servikse uygulanan cerrahi girişimler nedeniyle olur [41]. Hikayesinde servikal yetmezlik düşündüren kadınlarda servikal uzunluğu değerlendirmek için transvajinal ultrasonun tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Yirminci gebelik haftasından önce serviks uzunluğu çok geniş bir dağılım gösterir, 14-22 gebelik haftaları arasında median serviks uzunluğu 35-40mm, 24-28 gebelik haftaları arasında 35mm, 32. gebelik haftasından sonra 30mm'ye düşer [42]. Kısa serviks tek başına servikal yetmezlik demek değildir. Hikayesinde preterm doğumu ve ikinci trimester kaybı olan hastaların, 16-20 hafta arasında seri transvajinal ultrasonografilerle takibine başlanmalıdır. Cochrane veri tabanı incelemesinde profilaktik servikal serklajın, tekrarlayan midtrimester kayıp riskini azalttığına dair hiçbir kesin kanıt bulunmamıştır [43]. Serklaj genellikle, koryoamniyonit bulgusu yokken seri ultrasonografilerde saptanan servikal kısalık ve/veya internal servikal osta hunileşme varlığında kabul görmektedir [44].

### **2.1.3.2. Genetik Nedenler**

Tüm gebeliklerin %30-50'si 6. gebelik haftasından önce kaybedilmektedir. Bunların %50 - %70'inde sayısal kromozom anormallikleri vardır [45, 46]. Daha geç, 6 -10 hafta arası kayıplar tüm klinik gebeliklerin %15' ini oluşturur, bunların da yaklaşık %50' sinde sayısal sitogenetik anormallik vardır [47]. Onuncu gebelik



haftasından sonra düşük riski çok azalır, yaklaşık %2-3'tür ve bu düşüklerin sadece %5-6' sını sayısal sitogenetik anormalliğe bağlıdır [48]. Term doğan çocuklarda sayısal kromozom anomali görülme sıklığı %0.6'dır. Doğumda en sık görülen sayısal kromozom anomalileri trizomi 21, 18, 13 ve seks kromozom anöploidileridir [49]. Abortuslarda en yaygın saptanan sayısal kromozom anomalileri otozomal trizomiler (trizomi 16, 22, 21, 13) (%60), monozomi X (%20) ve poliploidilerdir (%20) [46]. Sayısal kromozom anomalilerin büyük çoğunluğu oositin prenatal dönemde başlayıp ovulasyona kadar tamamlanmayan birinci mayoz bölünmedeki defektlere dayanır. TEGK olan çiftlerde artmış sperm kromozom anomalileri rapor edilmiştir. Ancak tüm fetal anöploidilerin sadece %7' sinde paternal mayoz defektleri neden olarak gösterilmiştir büyük çoğunluğu maternaldir [50]. İlerleyen anne yaşı ile fetal anöploidi arasında bilinen bir ilişki olmasına rağmen, altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bir hipoteze göre kadınların sınırlı oosit havuz vardır ve bu oositlerin göreceli azlığı nedeniyle, artan yaş sonucu optimum maturasyona sahip oositler de azalır [51]. Bu hipotezi destekler şekilde, en az bir trizomik fetus kaybı olan kadınların, over rezervlerinin az olduğu ve menapoza girme yaşlarının erken olduğu görülmüştür [52]. Stephenson ve ark. TEGK olan 285 çiftin gebeliklerinden elde edilen 420 spesmeni incelediklerinde %54 öplöidi, %46 sitogenetik anomali saptamışlardır. Sitogenetik anomalilerin %66,5 trizomi, %19 polipoidi, %9 monozomi X, %4 dengesiz yapısal kromozom düzenlenmesidir. Saptanan bu oranların kontrol grubundan farkı bulunmamıştır [53]. Rubio ve ark. TEGK olan 78 çifte invitro fertilizasyon (İVF) + preimplantasyon genetik tanı (PGD) ve sex-linked hastalık nedeniyle 28 çifte İVF + PGD yapmışlardır. TEGK olan grupta %70.7, kontrol grubunda %45.1 anormal embriyo oranı saptamışlardır [54]. Tekrarlayan anöploidinin tekrarlayan gebelik kaybı ile birlikte olduğuna dair çok az kanıt vardır. Bu hipotezi doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [55].

Genetik açıdan düşüklerin büyük çoğunluğu sayısal kromozom anomalilerine bağlıdır, ancak bir kısmı da dengesiz yapısal kromozom düzenlenimine bağlı olarak gerçekleşir [56]. Dengesiz yapısal düzenlenme denovo oluşabileceği gibi, gametogenezis aşamasında dengeli taşıyıcıdan da gelebilir. Hikayesinde TEGK olan çiftlerin yaklaşık %3.5' inde en az birinin dengeli yapısal kromozom anomalisi

taşıyıcısı olduğu gözlenmiştir [57]. Yapısal kromozom düzenlenimlerinin en sık görüleni translokasyonlardır (Resiprokal veya Robertsonian). Diğer düzenlenim anomalileri inversiyonlar, insersiyonlar, delesyonlar, dublikasyonlar ve nadiren ring kromozomlardır. Dengeli translokasyonlara sahip bireyler fenotipik olarak normaldir. TEGK olan çiftlerdeki translokasyonlar %60 resiprokal, %40 Robertsonian'dır. Robertsonian translokasyonlarda iki tane akrosentrik kromozomun sentromerik füzyonu olur. Dengeli Robertsonian taşıyıcılarının gametleri normal mayotik ayrılma esnasında kromozom dublikasyonu veya delesyonu gösterebilirler, neticede trizomik veya monozomik zigotlar oluşur. Resiprokal translokayonda ise sentromerik füzyon yoktur, iki kromozomun terminal segmentleri arasında karşılıklı değişimler söz konusudur. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarının gametlerinin %50-70'i mayoz bölünmedeki anormal ayrılmaya bağlı dengesiz olur. Sugiura-Ogasawara ve ark.'nın TEGK olan 1284 japon çift üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmada %7.8 dengeli yapısal kromozom anomalisi saptamışlardır. Resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan çiftlerin, takip eden gebelikleri %70 düşükle sonuçlanmıştır. Bu düşük oranı, TEGK hikayesi olan kontrol grubu (%28.3) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Oysa dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcılarında ve inversiyonlarda takip eden gebeliklerindeki düşük oranı istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı bulunmamıştır [58]. Carp ve ark. TEGK olan 916 çift üzerinde yaptıkları çalışmada, dengeli taşıyıcı olan çiftlerde gebelik oranını %74 (73/99), canlı doğum oranını % 45 (33/73) bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise gebelik oranı %72 (588/817), canlı doğum oranı %55 (325/588) bulmuşlar ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır [59]. Carp ve ark. bu netice ile TEGK olan çiftlerde parenteral sitogenetik analizin sınırlı değeri olduğunu ileri sürdüler. Günümüzde Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG) tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin değerlendirilmesinde tarama protokolunun bir parçası olarak rutin sitogenetik incelemeyi önermektedir [60]. Ancak, yapılan incelemenin sonraki gebeliğin sonuçlarını öngörebilirliğini netleştirmek için ilave prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır [55]. PDG, tüm limitasyonlarına rağmen TEGK olan ve bilinen yapısal kromozom anormalliği olan çiftlere, açıklanamayan TEGK olan çiftlere önerilebilir [61].

*Çarpık X kromozomu inaktivasyonu*, TEGK olan çiftlerde artmış olarak gösterilmiştir [62]. Normalde memeli hücrelerinde X kromozomlarından biri inaktif halde bulunur. Kadınların çoğunda, tüm hücrelerde aynı X kromozomu aynı oranda inaktif olur. Ancak, nadiren bazı kadınlarda, hatta bazı hücrelerde diğer çarpık X kromozomu inaktif olur. Bu nedenle X kromozomu ilişkili bazı hastalıklar fenotipte gözlenebilir. Çarpık X kromozomu inaktivasyonun hangi mekanizma ile gebelik kaybına yol açtığı açık değildir. Literatürdeki tüm yazılar kötü gebelik sonuçları ile çarpık X kromozomu inaktivasyonu ilişkisini desteklememektedir [63]. Bu nedenle TEGK'da majör rolü olup olmadığını ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-G klasik olmayan klas-1 protein olup invaziv sitotrofoblastların yüzeyinde eksprese olur. HLA-G, gebeliğin özellikle implantasyon aşamasında ve sonrasında immün sistemden korunmasında rol oynar [46]. HLA-G eksikliği ve TEGK ilişkilendiren çeşitli çalışmalar olduğu gibi [64-66], karışık çalışmalarda vardır [67].

### **2.1.3.3. Enfeksiyonlar**

Tekrarlayan düşük - enfeksiyon ilişkisi halen spekülatiftir [68]. Herhangi bir infektif ajanın neden olduğunu göstermek için iki şart vardır. Normalde saptanmadığı genital sistemde gösterilebilmeli ve beraberinde birkaç maternal semptomu neden olmalıdır. Sporadik gebelik kaybına neden olduğu bilinen *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, sitomegalovirus ve primer genital herpes gibi bazı enfeksiyonların hiçbirinin TEGK'na neden oldukları kanıtlanmamıştır [60, 69]. Bu nedenle bu ajanların gebeliklerde rutin olarak taranmasından vazgeçilmiştir.

Bakteriyel vajinozis gebelikte en sık görülen jinekolojik enfeksiyondur. Bakteriyel vajinozisin endometrite sekonder fetal kayıba neden olduğuna dair var olan kanıtlar güven verici değildir [70, 71]. Ancak birinci trimesterde saptanan vajinozisin geç fetal kayıplara veya preterm doğuma neden olduğuna dair pek çok yazı vardır [72]. Sadece bir randomize çalışmada, düşük riskli obstetrik popülasyonda, ilk trimester bakteriyel vajinozis taraması yapıp oral klindamisin ile tedavi etmenin geç fetal kayıpları ve erken preterm doğumu azalttığı gösterilmiştir [73]. Ancak bu çalışmadan başka 7-8 çalışmada tüm gebeleri bakteriyel vajinozis

açısından taramanın ve tedavi etmenin faydası gösterilememiştir [68]. Cochrane veri tabanı incelemesi sonucunda, sadece daha önce preterm doğum hikayesi olan hastalarda, erken gebelik haftalarında bakteriyel vajinozis taramasını ve tedavisini önermektedir [74].

#### **2.1.3.4. Endokrin Nedenler**

Tüm gebelik kayıplarının % 8–12'si endokrinolojik nedenlerden kaynaklanır [75]. Gebelikte, fetusun implantasyonu ve sağlıklı bir şekilde gelişmesi için birçok fizyolojik endokrinolojik değişim olmalıdır. Preimplantasyon döneminde uterus, östrojen ve özellikle progesteronun stimüle ettiği önemli gelişimsel değişimler gerçekleşir. Progesteron implantasyon ve gebeliğin devam edebilmesi için esansiyeldir [75]. Bu nedenle korpus luteum tarafından yetersiz progesteron salgılanmasına neden olan endokrinolojik hastalıkların, gebeliğin sonucunu etkileme olasılığı daha yüksektir.

##### *Luteal Faz Yetmezliği*

Erken gebeliğin devamı için korpus luteumdan salınan progesteronun olağanüstü rolü vardır. İmplantasyondan hemen sonra trofoblastlardan salınan hCG aracılığıyla korpus luteumdan östradiol, östron ve relaksin ile birlikte  $17\alpha$ -progesteron salınımını uyarılır. Relaksin insulin benzeri büyüme faktörü ailesinden olup, hCG etkisiyle yükselir ve progesteron ile birlikte sinerjik etki göstererek myometriumu pasifleştirir [76]. Korpus luteum yaklaşık 7 haftaya kadar progesteron sentez kapasitesini devam ettirir. Korpus luteumun sekizinci gebelik haftasından önce çıkarılması abortusa neden olur, buna karşın daha ileri gebelik haftalarında aynı etki görülmez [77]. Literatürde TEGK olan hastalarda %35 luteal faz yetmezliği bildirilmiştir [78]. Çalışmaların büyük çoğunluğuna göre luteal faz yetmezliğinin preovulatar etkinliğe ikincil olması muhtemeldir. Anormal follikül gelişimine bağlı kötü oosit gelişimi ve buna bağlı kötü korpus luteum oluşur [79]. Tanısı için serum progesteron düzeyi ve/veya seri endometrial biyopsi önerilmiştir. Tanıda endometrial biyopsi progesteronun pulsatil salınımı nedeniyle üstündür. Endometrial biyopsi sonucu tahmin edilen adet gününden iki veya daha fazla gün gerideyse ve bu durum en az iki siklusta gösterilmişse tanı için yeterlidir. Ancak biyopsi tanısı patoloğa çok bağımlıdır, aynı patoloğun farklı zaman tanıları arasında ve farklı patologların

tanıları arasında ciddi fark vardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre luteal faz yetmezliği, tekrarlayan gebelik kayıpları üzerinde etyolojik bir neden olarak görülmektedir [80]. Tedavide ovulasyondan hemen sonra başlayıp 11.'inci gebelik haftasına kadar progesteron kullanımı önerilmektedir [81]. TEGK olan hastalarda serum progesteron düzeyleri, gebelik sonuçlarını öngörmeye etkin değildir [82]. Ekzojen progesteron kullanımının erken gebelik kayıplarını önlediğine dair yeterli kanıt yoktur [75]. 2008 Cochrane verisine göre, literatür gebelik sayısı ve daha önceki kayıp sayısına bakılmaksızın incelendiğinde progesteron, plasebo ve tedavi almayan grup arasında fetal kayıp riski açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca progesteronun anne veya fetus üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Subgrup analizde, TEGK olan hastaları içine alan üç çalışma değerlendirilmiştir. Plasebo alan gruba ve tedavi almayan gruba kıyasla, progesteron tedavisi düşük oranında anlamlı derecede azalma sağlamaktadır. Ayrıca progesteronun oral, vajinal veya intramusküler verilmesi arasında fark yoktur [83].

#### *Hiperprolaktinemi*

Prolaktinin overian steroidogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. İnsan overlerinden elde edilmiş granüloza hücre kültürleri üzerinde, invitro koşullarda yüksek prolaktin (>100 ng/mL) progesteron sentezini inhibe eder [84]. Selüler mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte gözlemlere göre yüksek prolaktin seviyeleri, erken foliküler fazda progesteron sentezini inhibe ederek luteal faz defektine neden olmaktadır [75]. Hirahara ve ark. 64 hiperprolaktinematik kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, bromokriptin ile tedavi edilen grupta daha yüksek başarılı gebelik (%85.7' ye %52.4,  $p < 0.05$ ) oranı bulmuşlardır. Ayrıca düşük yapan kadınlarda erken gebelik haftalarındaki serum progesteron düzeylerini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır [85]. Sonuç olarak erken gebeliğin oluşmasında ve devamında normal serum progesteron seviyelerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

#### *Tiroid Hastalıkları*

Hipertiroidizm preterm doğum, ablasyo plasenta, maternal kalp yetmezliği, fetal gelişme geriliği ve ölü doğum gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [86, 87]. Ancak hiçbir çalışmada TEGK için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Hipotiroidi, reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık otoimmün nedenlerle olur. Hipotiroidi ve infertilite ilişkisi ile ilgili şüphe yoktur [75]. Ciddi hipotiroidi hastaları genellikle anovuluar ve infertil olduklarından dolayı çalışmalar orta derecede hipotiroid hastalarda yapılmıştır. Tiroid hormonlarının granüloza ve teka hücreleri üzerine etki ederek normal ovulasyonun gerçekleşmesinde rolü vardır [88]. İyi bilinen bir mekanizma, düşük tiroksin düzeyi pozitif geri besleme etkisi ile tiroid-*releasing* hormon ( TRH) düzeyini artırır. Artmış TRH düzeyi de prolaktin artışı ile ilişkilidir [89]. Artmış prolaktin luteal faz defektine ve ovuluar disfonksiyona neden olur. Tedavi edilmemiş hipotiroidi spontan düşük riskini artırır [90]. Bu durum için öne çıkan açıklama, hipotiroidi ile luteal faz eksikliği arasındaki ilişkidir [75]. Hipotiroidi ile tekrarlayan gebelik kayıpları açısından açık bir neden-sonuç ilişkisi yoktur. Tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidin preterm doğum, doğan çocuklarda düşük zeka düzeyi ile ilişkili (prematürite etkisi olabilir) olduğunu gösteren kanıtlar vardır [91]. Bu nedenle TEGK ve/veya infertil olan kadınlara gebelikten önce tiroid hastalığı açısından tarama önerilmeli ve sonucu anormal olanlar tedavi edilmelidir [92, 93].

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile anti tiroid antikörlerin (ATA) ilişkisi günümüzde halen tartışmalıdır [94]. Erişkin kadın toplumunda ortalama % 10 ATA pozitifliği vardır [95] . ATA tanımı içinde anti tiroid peroxidaz (AntiTPOAb), anti tiroglobulin (AntiTGAb) ve anti mikrozomal antikor vardır. TEGK ile ATA pozitifliği arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan birkaç hipotez vardır. İlk hipotez, ATA pozitifliği ile birlikte giden başka otoimmün hastalıklar olabilir ve bunlar fetal kayıplara yol açıyordur. Aktif sistemik lupus eritematozis hastalığı olanlarda %45 ATA pozitifliği gösterilmiştir [96]. İkinci hipotez, ATA azalmış over rezervinin ve oosit hasarının bir göstergesidir. Prematür overyan yetmezliği olan hastaların üçte birinde ATA pozitifliği saptanmıştır [97]. Diğer bir hipotez, ATA pozitif hastalarda endometriumda artmış aktive T hücreleri sitokin salınımını artırarak normal implantasyonu engeller. ATA pozitif hastalarda endometriumda artmış Th-1 hücre seviyesi gösterilmiştir [98]. Bu veriler ışığında TEGK ile ATA pozitifliği arasındaki ilişki endokrinolojik bir probleminden çok immün bir hastalıktır [75].

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda % 40'a varan oranda polikistik over sendromu (PKOS) saptanmıştır [99]. Neden olarak yüksek insülin rezistansı ve

yüksek LH seviyesi suçlanmıştır. Ayrıca TEGK olan PKOS'lu hastalarda fibrinoliziste ve implantasyonda görev alan homozigot plazminojen aktivatör inhibitör-1 geni mutasyonuna çok daha fazla rastlanmıştır [100]. İnsulin hassaslaştırıcı ilaç (metformin) kullanmanın spontan düşük oranını azalttığı gösterilmiştir [101]. Kötü kontrol edilmiş tip 1 diabetes mellitus de artmış düşük oranı ile ilişkilidir. Kötü kontrollü diabetes mellitus ile TEGK arasındaki ilişkinin patofizyolojisinde, maternal vasküler problemlere bağlı uteroplasental yetmezlik veya immunolojik nedenler olabilir [75].

### **2.1.3.5. Hematolojik Nedenler**

#### *Trombofilik Hastalıklar*

Son zamanlarda ilgi tekrarlayan gebelik kayıplarının nedeni olarak, büyük oranda kalıtsal trombofilik üzerine odaklanmıştır. Kalıtsal trombofilik faktörler toplumda oldukça sıktır. Beyaz ırkın % 10-15'inde kalıtsal trombofilik faktör mutasyonu taşıyıcılığı vardır [94]. Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin geninin promoter kısmının mutasyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan genin mutasyonu kalıtsal trombofilik faktörlerin en sık olanlarıdır. Mutasyonlar genellikle otozomal dominant kalıtım gösterirler. Sık görülen bu faktörler orta derecede pıhtılaşma eğilimi yaratır. Protein S, protein C, antitrombin yetmezlikleri ise daha nadir olup, ciddi pıhtılaşma eğilimi yaratırlar (Tablo 2.5). TEGK ile kalıtsal trombofilik mutasyonu ilişkisi arteriyel ve/veya venöz tromboza sekonder gelişen plasental yetmezlik teorisine bağlanmıştır. Ayrıca hayvan deneylerinde artmış tromboz dışında artmış apoptozis gibi başka bazı mekanizmalarında etkin olabileceği gösterilmiştir [102].

**Tablo 2.5.** TEGK ile İlişkili Kalıtsal ve Kazanılmış Trombofililer [92]

<b>Trombofilik Faktör</b>	<b>Prevelans*</b>	<b>DVT Risk Artışı**</b>
MTHFR (C677T veya A1298C)	%10 Homozigot	Hiperhomosisteinemi yokluğunda etki?
Faktör V Leiden (G1691A)	%5 Heterozigot	3-8 kat
Protrombin (20210A)	% 2-3 Heterozigot	3 kat
Protein S eksikliği	%0.1 - %0.2	2 kat
Protein C eksikliği	%0.2 - %0.3	10-15 kat
Antitrombin eksikliği	%0.25 - %0.55	25-50 kat
Kazanılmış Aktive Protein C Rezistansı (APCR)	%11	1.7 kat
Kazanılmış Hiperhomosisteinemi	%5-7	2.5-4 kat

\*Beyaz ırkta, \*\*Gebe olmayanlarda, DVT: Derin Ven Trombozu

Son on yılda 100'e yakın çalışmada, herediter trombofilinin tekrarlayan gebelik kaybı üzerine olan etkisi araştırılmıştır [92]. Artmış homosistein düzeyi, Faktör V Leiden mutasyonu, artmış aktive protein C rezistansı, protrombin mutasyonu, protein S yetmezliğini tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilendirmişlerdir. Kalıtsal trombofilisi ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişkinin kanıtları henüz inşa aşamasındadır. İlave randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle kazanılmış veya kalıtsal, iki ve daha fazla trombofilisi faktörü varlığı tekrarlayan gebelik kaybı dışında obstetrik komplikasyonlar (ölü doğum, preterm doğum, preeklampsi, gelişme geriliği) ile de ilişkilidir [68].

#### *Fibrinolitik Faktörler*

Başarılı bir gebelik, iyi bir plasental formasyonun oluşmasına bağlıdır. Sürecin çok başında trofoblast invazyonu için desidual venlerin duvarlarının etrafına fibrin birikimi önemli rol oynar. Koagülasyon faktör XIII( FXIII) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) fibrinolizisin düzenlenmesinde görevlidir. Bu iki genin polimorfizmi TEGK ile ilişkilendirilmiştir. Homozigot mutasyonlarının veya her



ikisinin kombine heterozigot mutasyonlarının tekrarlayan gebelik kaybına yol açtığı gösterilmiştir [103].

#### *Diğer Hematolojik Nedenler*

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve nitrik oksit sentaz, reaktif oksijen ürünleri metabolizmasında görev alan enzimlerdir. Bazı vaka serilerinde bu iki enzimdeki yetersizlik ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmuştur. Fiziopatolojisinde intravillöz mesafede artmış oksidatif stress ve buna sekonder artan trofoblast hasarı (apoptozisi) suçlanmaktadır [68].

#### **2.1.3.6. Çevresel – İyatrojenik Faktörler**

Çevresel etkenlerin gebelik üzerine etkisi araştırılırken TEGK yerine sporadik kayıplar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda karıştırıcı faktörlerin çokluğu ve etken dozunun kontrol gücünden dolayı ciddi çelişkiler vardır. Yine de bazı çevresel faktörlerin gebelik sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Sigara doz bağımlı olarak trofoblast fonksiyonları üzerine olumsuz etki eder ve düşük riskini artırır [104]. Kokain kullanımı düşük riski için bağımsız risk faktörüdür. Alkol fertilitite, fetus gelişimi ve fetal kayıp üzerinde doz bağımlı olarak risk faktörüdür. Ayrıca kafein kullanımı da düşük üzerinde doz bağımlı (300mg/gün = 3kupa/gün) risk faktörüdür [105]. Bazı nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların ve antidepresanların konsepsiyon döneminde kullanımı, abortus riskini artırır. Obesite infertilite, fetal kayıp ve geç gebelik komplikasyonları için risk faktörüdür. Düşük vücut kitle indeksi (< 19.0) fetal kayıp için risk faktörüdür. Spontan abortus ile ilişkilendirilmiş kimyasallar; anestezi gazları (azot oksit), arsenik, anilin boyaları, benzen, etilen oksit, formaldehit, pestisitler, kurşun, civa, kadmiyum'dur.

#### **2.1.3.7. İmmünolojik Nedenler**

Fetus genetik olarak annesinin aynısı değildir. Bu nedenle annenin fetusu gebelik boyunca rejeke etmeden taşıyabilmesi için bir takım immünolojik değişikliklerin olması gereklidir. Aslında bu uyumu açıklamak için en az 10 mekanizma ileri sürülmüştür [106]. Bu immünolojik mekanizmalar içinde olacak anormallikler spontan gebelik kaybı ve TEGK ile ilişkilendirilebilir. Çağdaş üreme immünolojisi gebeliğin devamı için maternal immün sistemin baskılanmasından çok

maternal immün sistem ile fetal antijenler arasındaki işbirliği ve etkileşim üzerinde durmaktadır. İlginin merkezi, gebelik kayıpları ve doğal öldürücü hücre (Natural Killer cell=NKc) aktivitesi üzerindedir. NKc bir tür lenfosit olup doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Periferik kanda ve uterus mukozasında bulunurlar, bulunduğu bölgeye göre farklı fenotipik özellikleri ve görevleri vardır [107]. Uterin mukozadaki NKc'ler trofoblastik invazyonun kontrolünde görev alırlar. TEGK olan hastalarda uterusda çok daha fazla CD56+NKc gösterilmiştir [108]. Ancak uterin mukozadaki NKc düzeyi ile periferik kandaki düzey arasında ilişki yoktur. Uterin mukozadaki NKc'ler fetomaternal etkileşimdeki sitokin cevabında katılırlar. Sitokin yanıtı T-helper-1(Th-1) tip ve T-helper-2(Th-2) tip olabilir. Th-1 tipi yanıt interlökin-2 (IL-2), interferon(INF), tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aracılığı ile olurken, Th-2 tipi yanıt interlökin 4-6-10 aracılığıyla olur. Normal gebelik Th-2 tip sitokin cevabının bir sonucu olmalıdır. Çünkü bu tip yanıtta, fetal trofoblast antijenleri bloke edici antikorlarla maskelenerek annenin immün sisteminden korunur. Tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda implantasyon döneminde ve sonrasında Th-1 tipi sitokin yanıtı geliştirme eğilimi görülmüştür [109]. Tüm bu bulgular gösteriyor ki fetüse karşı olan immuntolerans bozuklukları TEGK'larının bir nedeni olabilir. İmmün toleransı araştırmak için kanda anti paternal lenfositik antikor düzeyi bakmanın ve anne-baba arasındaki insan lökosit antijeni (HLA) benzerliklerini araştırmanın gebelik sonuçları belirlemede hiçbir etkisi bulunamamıştır [110].

Otoimmünite ve üreme arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Otoimmün hastalıkların pek çoğu kadınların üreme çağlarında aktif olma eğilimindedir. Burada iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Otoimmünitenin tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite, prematür overyan yetmezlik üzerine etkisi ve diğer yandan gebeliğin otoimmün hastalıklar üzerine olan etkisidir. Özellikle üzerinde durulması gereken spesifik otoimmün hastalıklardan biri de anti-fosfolipid antikor sendromudur (APAS). TEGK dahil pek çok kötü gebelik sonuçlarıyla açık şekilde ilişkilendirilmiştir [94]. TEGK olan popülasyonda APAS prevalansı %15'dir [68] . Abortusa yol açtığı iddia edilen mekanizmalar arasında uteroplental dolaşımda tromboz oluşumu ve/veya oluşan antikorların trofoblastların maternal spiral arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplental dolaşımın gerçekleşmemesi düşünülmektedir. Tromboz, çeşitli yollardan indüklenir. En

popüler örnek antifosfolipid antikorlar, trofoblast ilişkili Anneksin-V düzeylerini azaltarak plasental villuslarda tromboza yol açar [111]. Antikorların etkisinin tek başına tromboz ile olmadığı trofoblastlar invazyonunu önlediği ve ayrıca kompleman aktivasyonuna yol açtığı da gösterilmiştir. APAS aynı zamanda trombofili kapsamında da tartışılabilir, çünkü genel toplumda %3-5 ile en sık görülen kazanılmış trombofili nedenidir [112]. Tanı için bir klinik, bir de laboratuvar kriter varlığı yeterlidir (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6.** Antifosfolipid Antikor Sendromu Tanı Kriterleri [113]

---

Klinik Kriterler

- Bir veya daha çok kez vasküler tromboz öyküsü (arteryal, venöz veya küçük damar)
- Bir veya daha çok kez 10 haftadan büyük, morfolojik olarak normal açıklanamayan fetus kaybı öyküsü
- Bir veya daha çok kez, preeklampsi veya plasental yetmezliğe bağlı morfolojik olarak normal, 34< hafta preterm doğum öyküsü
- Üç veya daha çok 10< hafta, ardışık açıklanamayan fetus kaybı öyküsü (genetik, anatomik ve hormonal nedenlerin saf dışı bırakılması koşuluyla)

Laboratuvar Kriterler (12 hafta ara ile en az 2 kez pozitif olmalıdır)

- Antikardiyolipin IgM ve/veya IgG yüksek titrede pozitifliği (>40 GPL veya MPL), Anti b2-glikoprotein-1 IgM ve/veya IgG pozitifliği
  - Plazmada Lupus Antikoagulan (LA) pozitifliği
- 

Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olursa sekonder APAS denir. Özellikle SLE hastalarında %30-40 oranında anti-fosfolipid antikor pozitifliği vardır. Tedavide, eğer eşlik eden otoimmün hastalık ve geçirilmiş tromboz hikayesi yoksa profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin kombinasyonu önerilmektedir. Heparin kompleks, büyük bir molekül olup plasentayı geçemez, gebelikte kullanımı güvenlidir. Heparin ile beraber aspirin tek başına aspirin tedavisine göre üstün bulunmuştur [68]. Aspirin tedavisi gebe kalmadan önce, heparin ise pozitif gebelik testi ile beraber başlanmalıdır [112].

Birçok çalışmalarda TEGK olan hastalarda antifosfolipid antikorlar dışında çeşitli otoantikörlerin de yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir [114]. TEGK üzerine olan etkisi yönünden araştırılan antikorlar; anti-annexin V, anti-protrombin, anti-nükleer, anti-laminin, anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anti-gliadin ve anti-transglutaminaz, anti tiroid antikorlarıdır [115]. Ancak bu ilişki kesin olarak ispat edilememiştir. Otoantikoru pozitif olan ile olmayan hastaların gebelik sonuçlarının değerlendirildiği prospektif data sonuçları da çelişkilidir [68].

Bu nedenle, TEGK olan hastalarda APAS antikorlarını taranması için genel bir fikir birliği olmasına rağmen açıklanamayan TEGK olan hastalarda diğer otoantikörlerin prevalansını ve etkisini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [115]. Günümüzde soru şu noktaya gelmiştir; “Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda bu antikorlardan hangileri veya hangi kombinasyonları taranmalıdır?” [115].

#### **2.1.3.8. Sebebi Açıklanamayan Grup**

Yukarıda sayılan nedenler yönünden doğru ve sistematik incelemeden sonra bile tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yarısından fazlasında reproduktif öyküsünü açıklayabilecek bir neden saptanamamaktadır. Etiyolojisinde henüz araştırılamayan immünolojik ve/veya trombofilik nedenlerin olabileceği düşünülmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde sık antenatal takip, iyimser olmak ve duygusal desteğin ayrı tedavi değeri vardır [94]. Tarif edilen yöntemlerle nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların %60-70’inde başarılı bir gebelik oluşacaktır [9]. Tekrarlayan gebelik kayıpları artmış dış gebelik riskiyle birlikte olduğundan dikkatli izlem gerekmektedir. Bu grup hastalarda progesteron kullanımının fetal kayıp oranını azaltabileceği gösterilmiştir [94]. Ayrıca tedavide İVİG (İntavenöz İmmün Globülin), heparin, aspirin, heparin + aspirin tedavileri denenmiştir. Ancak hiçbirinin yararlı olduğuna dair kesin kanıt bulunamamıştır [116, 117].

#### **2.1.4. Erken Gebelik Kaybı Şekilleri**

##### *Abortus (Düşük)*

Gebeliğin ilk 20 haftası içinde, embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının veya bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (1977 Dünya Sağlık Örgütü tanımlaması). İlk 12 hafta içinde oluşan düşükler erken düşük, 13.-20. haftalar arası oluşanlar da geç düşük adını alır veya başka bir tanımla Gebeliğin 20. haftası tamamlanmadan önce herhangi bir nedenle gebeliğin bitmesine abortus adı verilir. Eskiden tanım içinde yer alan 500 gr kriteri kaldırılmıştır.

##### *Blighted ovum (anembriyonik = 'boş' gebelik )*

Yapılan ultrasonografik incelemede gebelik haftasına göre embriyo görülmesi gerekirken, embriyonun görülememesi durumudur. Embriyonun abdominal ultrasonografide takriben 6 haftalıkken, vajinal ultrasonografide ise takriben 5.5 haftalıkken görülememesi durumunda anembriyonik gebelik düşünülür. Ancak gebelik haftası değerlendirmesi yapılırken son adet tarihi baz alındığında oluşabilecek hatalar nedeniyle (geç ovulasyon gibi), haftaya bağlı yorum çok dikkatli yapılmalıdır. Gebelik kesesi bu durumda haftasına uygun büyüklükte olabileceği gibi, normalden büyük ya da küçük olabilir. Anembriyonik gebelik tanısının kesin olduğu durumlarda tıbbi tahliye uygulanmalıdır. Şüphede kalınan durumlarda ikişer gün aralıklarla tercihan vajinal ultrasonografide gebelik kesesinin büyümesi izlenebilir ve/veya beta hCG değerlerinin normal artıp artmadığı araştırılabilir (beta hCG bu dönemde 48 saatte bir yaklaşık iki katına çıkar ve gebelik kesesi günde ortalama 1.2 mm büyür). Gebelik kesesinin büyümemesi, küçülmesi veya gerekenden yavaş büyümesi durumunda yine anembriyonik gebelik tanısı konarak gebelik sonlandırılmalıdır.



Şekil 2.1. *Blighted ovum*



Şekil 2.2. *Missed abortus*

### *Spontan Abortus*

Bozulmuş gebelik veya anembriyonik gebelik oluştuğunda, bebek öldüğünde fizyolojik mekanizmalar devreye girer ve uterusun içini boşaltarak gebelik öncesi duruma getirmeyi amaçlar. Bu da kendini gebeliğin ilk 20 haftasında kanama, ağrı ve beraberinde 'parçalar' düşürme şeklinde gösterir. Gebelik haftası ilerledikçe kaybedilen kan miktarı artar ve düşen 'parçaların' hacmi de daha fazla olur. Muayenede serviks açıktır ve dışarıya kan ve gebelik ürünlerinin çıktığı gözlenir. Düşük eylemi vücudun kendisi tarafından başlatılmıştır. Bazı durumlarda ise düşük eylemi başlar ancak uterusun içinin kendi kendine boşalması uzun sürer ve bazen de tam boşalma hiç gerçekleşmez. Bu duruma da inkomplet abortus (tamamlanmamış düşük) adı verilir. Bu durumlarda hem kanamayı durdurmak, hemde içeride kalan parçaların enfeksiyona yol açmasını önlemek için kürtaj yapılması gerekir.

### *Missed abortus*

Embriyonun anne karnında kaybedilmesinin üzerinden 2 hafta geçmiş olmasına rağmen düşük eyleminin başlamamasına *missed abortus* ('beklenen ama gerçekleşmeyen' düşük) adı verilir. Bu tanı giderek azalmaktadır, zira günümüzde embriyonun ölü olduğu farkedildiğinde kısa zamanda tıbbi tahliye önerilir.

## 2.2. OTOANTİKORLAR

### 2.2.1. Otoimmünite Tanımı

Bağışıklık sisteminin kendi protein ve dokularına karşı immün yanıt oluşturması olayına “Otoimmünite”, bu yanıt sırasında oluşan antikorlara “Otoantikör” denilmektedir. Otoimmünite kişinin kendi bünyesindeki bir antijene yönelik bir bağışıklık sistemi yanıtıdır. Tanımı gereği, bu otoimmün tepkinin doğuştan veya kazanılmış olup olmamasının önemi yoktur. Eğer kazanılmış ise ister bir yabancı ister bir yerli antijen tarafından indüklenmiş olsun önemi yoktur, ayırım yapmaz. Aynı zamanda bir T-hücre veya B-hücre yanıtı ile sınırlı da değildir. Sadece bağışıklık yanıtının kendi antijenine yönelik olması gereği vardır.

### 2.2.2. Otoantikörler

Romatolojik hastalıkların birçoğunda çok sayıda otoantikör varlığı gösterilmiştir. Bu antikörler nükleoprotein yapılarına, nükleik asitlere, immunglobulinlere, hücre yüzey moleküllerine, hormon reseptörlerine, tiroglobulin ve myelin komponentleri gibi organizmanın kendi bileşenlerine karşı gelişmişlerdir.

Otoantikörler, antikörlerin spesifiklikleri, indüksiyonları, etkileri ve klinik önemleri bakımından oldukça heterojen bir grubunu teşkil eder. Otoantikörler;

- Proteinlere (hücre içi enzimler, reseptörler, yapısal proteinler gibi)
- Glikoproteinlere (beta-2 glikoprotein I gibi)
- Nükleik asitlere (DNA, RNA)
- Fosfolipidlere (kardiyolipin)
- Glikosifingolipidlere (gangliosidler) karşı oluşabilirler.

SLE’deki anti-dsDNA gibi bazı antikörler doku hasarı oluşturabilirler. Bu tür antikörler patolojik antikörler olarak adlandırılır. Diğer bazı otoantikörlerin, hastalık sürecindeki olaylardan ne kadar sorumlu oldukları kesin olarak belirlenmiş değildir. Buna karşın otoantikörler romatolojik hastalıklarda tanı amacıyla kullanılırlar. Ayrıca fizyopatolojisi tam bilinmemekle birlikte literatürde pek çok çalışmada, otoantikör pozitifliği ile TEGK ve kötü gebelik sonuçları ilişkilendirilmiştir [114]. Ancak hangi otoantikörün veya otoantikör kombinasyonunun daha spesifik olduğuna

dair ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim araştırmamızda değerlendirdiğimiz otoantikörler ve özelliklerinden kısaca aşağıda bahsedilmiştir.

### 2.2.2.1. Anti Nükleer Antikor (ANA)

Anti-nükleer antikörler nükleoplazmadaki antijenlerle reaksiyona giren otoantikörlerdir. ANA sistemik otoimmün hastalığı olan hastalar için ayırt edicidir. ANA, Holborow ve arkadaşları tarafından 1957 yılında ilk kez indirek immunofluoresans yöntemi ile gösterilmiştir. ANA insan dolaşımında normalde de bulunur. Test, kanda bulunan normal bazal seviyelerinin üzerine çıktığında pozitifleşir.

Pozitif ANA sistemik otoimmün hastalıklar, organ spesifik otoimmün hastalıklar ve çeşitli enfeksiyonlarda görülebilir. Pozitif olması hastalık varlığı hakkında kesin tanı koydurmaz. Otoimmün hastalığı olmayan sağlıklı bireylerin büyük bölümünde ANA test neticesi negatiftir. Ancak sağlıklı toplumun %5'inde ANA pozitif olabilir ve ileri yaşlarda bu oran %15'e kadar ulaşabilir.

*Sistemik otoimmün hastalıklar* - Pozitif ANA bazı sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi tanısının önemli bir bileşeni olmakla birlikte, bu antikörler aracılığıyla tanı konulmayan birçok otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Sonuç olarak, belirli bir otoimmün hastalık için pozitif ANA duyarlılığı çok değişebilir [118-120].

**Tablo 2.7.** Sistemik Romatolojik Hastalıklarda ANA Duyarlılıkları [118]

Romatolojik Hastalık	ANA pozitifliği
SLE	%93
Skleroderma	% 85
Mikst bağ dokusu hastalığı	% 93
Polimiyozit / dermatomyozit	% 61
Romatoid artrit	% 41
Romatoid vaskülit	% 33
Sjögren sendromu	% 48
İlaca Bağlı - Lupus	% 100
Diskoid lupus	% 15
Pauciarticular juvenil kronik artrit	%71



*Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklar:* Pozitif ANA zaman zaman tiroit bezi, karaciğer veya akciğer gibi belirli bir organ için sınırlı otoimmün hastalığı olan hastalarda da görülür. Bu hastalıklardaki duyarlılığı tablo 2.8’ de gösterilmiştir.

**Tablo 2.8.** Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklarda ANA Duyarlılıkları [121]

<b>Otoimmun Hastalık</b>	<b>ANA Pozitifliği</b>
Hashimoto tiroiditi	% 46
Graves hastalığı	% 50
Otoimmün hepatit	% 63
Primer biliyer siroz	% 10-40
Otoimmün kollanjit	% 100
İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon	% 40

#### **2.2.2.2. Anti Pariyetal Antikor (APA)**

Gastrik pariyetal hücrelerin sekretuar kanülüküllerine karşı gelişen otoantikorlardır. Tip A otoimmün gastrit tanısında kullanılır. Batı toplumundaki en sık vitamin B12 eksikliği nedeni, pernisiyöz anemidir. İzlem çalışmaları pernisiyöz aneminin, tip A kronik atrofik gastritin son aşaması olduğunu göstermiştir. Bu nedenle pernisiyöz aneminin nedenin araştırılmasında da değerlidir. Pernisiyöz anemisi olan hastaların %90, atrofik gastritli hastaların ise %60 kadarında gözlenmektedir [122]. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarda (Haşimato tiroiditi, Tip 1 Diabet, primer Addison hastalığı) APA pozitifliği olabilir. Otoimmün tiroiditli hastalarda prevalansı %20-30 olup daha sıktır. Normal sağlıklı erişkin popülasyonda görülme sıklığı %2-5’dir. Toplumda yaşla APA pozitifliği insidansı artmaktadır. Serumda immün floresan antikor (İFA) yöntemi ile çalışılması uygundur.

#### **2.2.2.3. Anti çift sarmal DNA Antikoru (Anti-dsDNA)**

İlk kez 1950 yılında tek ve çift sarmal insan DNA’sına karşı tanımlanmıştır. Özellikle Anti-dsDNA antikorları çeşitli nedenlerden dolayı ciddi ilgi çekmiştir. Göreceli olarak SLE için %97 spesifik antikorlardır ve bu nedenle tanı için çok önemlidir. Ayrıca diğer tüm romatolojik hastalıklarda %5’den daha az oranda pozitifleşir [123]. Anti-dsDNA antikoru titresi hastalık aktivitesi ile çok yakın ilişki

içindedir. Antikor titresi başka bazı parametrelerle birleştirilerek hastalık ve tedavi takibinde kullanılmaktadır [124]. Lupus nefritinde glomerüllerde immün kompleks birikiminde rol oynar. Lupus nefriti patogenezinde suçlanmaktadır [124]. İlaça bağlı lupusta veya akrabalarında SLE hikayesi olan kişilerde anti-dsDNA pozitif olabilir.

#### **2.2.2.4. Ekstrakte Edilebilir (Çözünebilir) Nükleer Antijen Antikorları (ENA)**

SLE ve Sjögren sendromunun birbirinden ayrılması dahil, bağ dokusu hastalıklarının (SLE, Sjögren sendromu, miks bağ dokusu hastalığı, skleroderma, dermatomyozit ve polimiyozit) ayrımı ve tanısında kullanılır. ENA aslında bir tarama panelidir. RNA-protein konjugatlarına karşı oluşan antikorlardır. Hastalığa özel tanı koyabilmek için alt tipleri analiz edilmelidir. Örneğin anti-Sm antikorlar SLE'ye spesifik görünürken, anti-Scl70 ve anti sentromer antikorları sistemik skleroz, anti-jol polimiyozit, anti-SSA ve anti-SSB Sjögren sendromu, SLE, skleroderma ve Romatoid Artrit' inde içinde bulunduğu romatizmal bağ dokusu hastalıklarında saptanabilir [125]. Ortak özellikleri ekstrakte edilebilen nükleer antijen antikor olmalarıdır.

#### **2.2.2.5. Anti *Smooth Muscle* Antikor (ASMA)**

Tip 1 otoimmün hepatit hastalığında, serumda ANA veya ASMA veya her ikisinin birlikte bulunması ile karakterizedir. Tip 1 otoimmün hepatitte ANA'dan daha nadir görülse de ASMA daha spesifiktir. Diğer bir spesifik antikor da filamantöz aktindir [126]. Bu tip hepatit daha önce lupoid hepatit, idyopatik otoimmün kronik aktif hepatit ve klasik otoimmün kronik aktif hepatit olarak adlandırılmıştır. Hastaların %70'i kadındır. Hastalık her yaşta ortaya çıkabileceği gibi hastaların yarısından fazlası 30 yaşından küçüktür. Etkilenen bireylerin %40'ında hastalık akut olarak başlar ve yanlışlıkla akut viral hepatit veya yavaş iyileşen hepatit zannedilir. Hastaların %15-50'sinde birlikte başka immünolojik hastalıklar vardır (Otoimmün tiroidit, sinovit, ülseratif kolit en sık görülenlerdir). Hipergammaglobulinemi mevcut olup özellikle de serum IgG düzeyi yükselmiştir ve hastaların % 97'sinde bulunur. Eğer hipergammaglobulinemi yoksa tip 1 otoimmün hepatit tanısı şüphelidir.

### **2.2.2.6. Anti Mitokondrial Antikor (AMA)**

Primer bilier siroz tanısında serolojik olarak belirleyici yeri vardır. Hastaların %95'inde pozitifdir. Hücre sitoplazmasında ince benekli floresansa neden olmaktadır. Mitakondrideki pürüvat dehidrogenaz enzim kompleksine bağlanarak oksidatif fosforilasyonu bozarlar [127]. 9 tane alt tip vardır. Total AMA Antikor IFA testinde anlamlı seviyede pozitiflik saptandıktan sonra alt tiplerinden M2 antikor testinin çalışılması önerilmektedir.

M1 Lupus %50, Sistemik sklerozis, Sjögren %5-15,

M2 Primer bilier siroz %96, Sistemik sklerozis %7-25

M3 Pseudo lupus sendromu %100

M4 Primer bilier siroz %55

M5 Non spesifik kollajenöz nadir

M6 Hepatitis %100

M7 Akut miyokarditis %60-30

M8 Primer bilier siroz %55

M9 Primer bilier siroz (M2 negatif vakaların %82, pozitif vakaların %37-44)

Eğer AMA total antikor pozitif ancak M2 antikor negatif çıkarsa Western blot yöntemi ile diğer antikorların araştırılması önerilir. Hastalık tanısı için iyi bir belirteçtir, ancak titresi hastalığın şiddeti ile korele değildir [128].

### **2.2.2.7. Anti Fosfolipid Antikorlar**

Anti-fosfolipid antikorlar heterojen bir antikor grubu olup TEGK, kötü gebelik sonuçları ve tromboz olayları ile ilişkilidirler. Normal popülasyonda antifosfolipid antikor sıklığı %5 olarak saptanır. TEGK olan grupta ise pozitiflik oranı % 15'dir. Günümüzde sıklıkla antifosfolipid antikor alt grupları olarak lupus antikoagulanı (LA), antikardiyolipin antikorları ve anti- $\beta$ 2-glikoprotein antikorları ölçülmektedir. Anti-fosfolipid antikor sendromu ve tanı kriterleri için tablo 2.6'ya bakınız. Diğer anti-fosfolipid antikorlar, anti-protrombin, anti-annexin V, anti-fosfolipid kofaktör antikorlarıdır. Bu antikorlar her zaman birlikte tespit edilemez. Genel olarak lupus antikoagulanı antifosfolipid sendrom için çok spesifik iken, antikardiyolipin antikorları ise çok sensitiftir [129].

LA, tüm anti-fosfolipid antikorların %25'idir. Protrombinin trombine dönüşmesini sağlayan protrombin ve faktör Xa'nın, fosfolipidlere kalsiyuma bağımlı bir şekilde bağlanmasını inhibe eder. Bu nedenle protrombinaz kompleksinin oluşmasını bloke eder ve in vitro şartlarda aPTT ve nadiren protrombin zamanını uzatır. Aslında trombozla ilişkilidir. LA pozitif hastaların %5-20'sinde tromboz gözlenir [130]. LA toplumda görülme sıklığı % 2-4'tür. SLE hastalarının ancak %20 kadarında LA bulunmaktadır [131].

Anti-kardiyolipin antikorlar APAS pozitif hastaların %80-90' nında pozitiftir. Ancak APAS olmayanlarda da %6-9 oranında değişen pozitifliği olabilir [131]. Bu nedenle sensitivitesi yüksek, spesifisitesi düşüktür. Antikardiyolipin Ig G izotopunun Ig M izotopundan APAS tanısı için spesifisitesi daha güçlüdür. ELISA yöntemiyle ölçülür.

$\beta$ 2-glikoprotein tüm anti-fosfolipid antikorların ana hedefidir.  $\beta$ 2-glikoprotein-1, normalde uyarılmış trombositler yüzeyindeki koagülasyon faktör ağı oluşumunu bloke ederek antikoagülan etki gösterir. Trombosit agregasyonunu ve protrombinaz aktivitesini inhibe etmektedir. Bu nedenle APAS sendromu fizyopatolojisinde anti- $\beta$ 2-glikoprotein-1 önemli rol alır [132]. Birkaç yıl öncesine kadar APAS sendromu tanı kriterleri arasında yokken, artık dahil edilmiştir [113].

#### **2.2.2.8. Anti Tiroid Antikorlar (ATA)**

Otoimmün tiroid hastalıkları doğurganlık çağındaki kadınların %5-20'sini etkiler ve bu dönemde en sık görülen otoimmün problemdir [93]. ATA pozitifliği kadınlarda 5-10 kat daha sıktır (X kromozom ve östrojen etkisi) [133]. Otoantikorlar tiroid disfonksiyonunun temel nedenlerinden olsa da tiroid hormon disfonksiyonuna yol açmadan da pozitif olabilirler. ATA, gebelik kayıpları ve fertilité üzerine olan etkisi en fazla araştırılan otoantikorlardır. Bu etkinin mekanizması olarak hem endokrin, hem immünolojik nedenler suçlanmaktadır. ATA başlığı altında incelenen dört antikor vardır;

##### *Anti Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti TPO)*

Tiroid peroksidaz (TPO), tiroglobuline bağılı tirozin rezüdülerinin iodinizasyonunu katalizleyen enzimdir. Anti-TPO bu enzime karşı gelişmiş bir

otoantikordur. Anti-TPO, anti-TG ile beraber Haşimato gibi otoimmün tiroiditli hastaların neredeyse tümünde yükselir (Tablo 2.9).

*Anti Tiroglobulin (Anti TG)*

Tiroglobulin, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenip folikül lümenine sekrete edilen bir glikoprotein olup üzerinde tirozin rezidülerini taşır. Anti-TG bu glikoproteine karşı gelişmiş bir otoantikordur. Haşimato (otoimmün hipotiroidi) hastalarının büyük çoğunluğunda pozitifdir, Graves (otoimmün hipertiroidi) hastalığında ise pek yükselmez (Tablo 2.9).

Anti-TPO ve anti-TG her ikisi de poliklonaldır. Plasentayı geçme özelliği ve kompleman fikse etme özelliği olan IgG1 ve IgG3 subtipleri sıklıkla kadınlarda pozitifdir. Her iki otoantikör da hem otoantikör aracılı direkt doku hasarı hem de hücresele aracılı indirekt tiroid dokusu hasarı yapar. Ancak zannedildiğinin aksine etkin olan hücresele mekanizmadır. Th-1 hücre aktivasyonu ve antikör aracılı kompleman aktivasyonu ile olan doku hasarı baskındır.

*Anti Mikrozomal Antikör*

Anti-mikrozomal antikör tiroid hücreleri içinde bulunan mikrozomlara karşı oluşur. Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılır. Tiroid dokularında herhangi bir hasar olduğunda bu otoantikör oluşur. Hashimoto tiroiditi, tiroid karsinomları, hipotiroidizm, pernisyöz anemi ve Graves hastalığında tiroid mikrozomal antikör düzeyi yükselir. Özellikle Hashimoto tiroiditinin tanısında kullanılır. Sensitivitesi, TPO antikörlerinden daha düşüktür ancak spesifitesi daha yüksektir. Ayrıca normal popülasyonun %5-10'unda da düşük düzeyde yükseklik görülebilir. Son yıllarda anti-mikrozomal antikör pek çalışılmamaktadır. Anti-TPO onun yerini almıştır.

**Tablo 2.9.** Çeşitli Gruplarda Tahmin Edilen Tiroid Otoantikör Prevelansı (%)

<b>Gruplar</b>	<b>Anti TG</b>	<b>Anti TPO</b>
Genel toplum	5-20	8-27
Otoimmün tiroidit	80-90	90-100
Graves hastalığı	50-70	50-80
Tip 1 DM	30-40	30-40
Yakınlarında tiroidit varsa	30-50	30-50
Gebelerde	≈ 15	≈ 15

### 2.3. YÖNETİM VE TEDAVİ

TEGK'nın potansiyel etyolojisine olan yoğun ilgiye rağmen yönetimi ve tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Nedene yönelik tedavi seçenekleri tablo 2.10'da özetlenmiştir.

**Tablo 2.10.** TEGK Olan Hastalarda Nedene Yönelik Tedavi Seçenekleri [92, 94]

Neden	Tedavi
Genetik	Genetik konsültasyon, Karyotip analizi?
Dengeli translokasyon	PGD ile tanı için İVF? veya Oosit donasyonu?
Anatomik	
Müllerian Anomali	Histeroskopik septum rezeksiyonu
Asherman sendromu	Histeroskopik adezyon rezeksiyonu
Leiomyom	Histeroskopik submüköz myom rezeksiyonu
Endokrin	
PKOS	Metformin
Hipotiroidi	Tiroid hormon replasmanı
Luteal faz defekti	Progesteron desteği
Hiperprolaktinemi	Bromokriptin, kabergolin
Diabet Mellitus	Uygun diabet tedavisi gerekirse insulin
Enfeksiyon	Endometrit için veya altta yatan enfeksiyon için antibiyotik tedavisi
Otoimmün (APAS)	Düşük doz aspirin + profilaktik dozda LMWH (SLE gibi bir sistemik otoimmün hastalık veya tromboz hikayesi olmaması şartıyla), İVİG?
APAS Olmayan Trombofililer	Kombine trombofilik defekt varsa terapötik LMWH İzole defekt varsa ve tromboz açısından güçlü aile hikayesi yoksa profilaktik LMWH, Hiperhomosisteinemi varsa vitamin B6, B12 ve folik asit takviyesi, diyete rağmen yüksekse LMWH
Çevresel	Sigara, alkol, kafein, toksin maruziyeti kısıtlaması

PGD: Preimplantasyon Genetik Tanı, İVF: İn vitro Fertilizasyon, PKOS: Polikistik Over Sendromu, APAS: Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu, LMWH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

### *Progesteron*

Luteal faz yetmezliği olan ve açıklanamayan TEGK olan hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan metaanalizlerde sporadik abortus riskini azaltmadığı, ancak subgrup analizlerde daha önce açıklanamayan TEGK olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir [83]. Oral, vajinal veya intramusküler kullanımları güvenlidir ve aralarında fark yoktur. Etki mekanizması sadece hormonal değildir, immünmodülatör etki ile Th-1 sitokin yanıtı yerine gebeliğin devamı için istenen Th-2 sitokin yanıtını indükler [134].

### *Metformin*

İnsülin hassaslaştırıcı ajan olup polikistik overli (PKOS) hastalarda kullanımı endikedir. Hiperinsulinemiye azaltarak endokrin, metabolik ve üreme ilgili fonksiyonlarda düzelme sağlar. Birkaç retrospektif, küçük çaplı çalışmada metforminin PKOS hastalarında düşük oranını azalttığı gösterilmişse de prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [68].

### *Aspirin*

Trombosit agregasyonunu inhibe ederek tromboprolifaktik etki gösterir. Aspirin tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak trombotik etki ile gebelik kaybı yaşadığı düşünölen hastalarda kullanmanın faydalı olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur [116]. Gebelikte ilk trimester yüksek doz kullanımını 2-3 kat artmış gastroşizis riski ile ilişkilendiren çalışmalar vardır [135].

### *Heparin*

Heparin, tipik olarak tromboprolifaktik ajan grubunda sınıflanmaktadır. Ancak gebelikte fetomaternal arayüzdeki etkileri gibi farklı bazı etkileri de vardır. Heparin anti-fosfolipid antikörları bağlayabildiği gibi, Th-1 sitokini olan interferon gammayı nötralize edebilir. Bu sayede erken gebelikte trofoblastları ve maternal vasköler endoteli hasardan korur [68]. Geç gebelik döneminde intervillöz dolaşım başladıktan sonra, heparin plasental fibrin depozisyonunu önleyerek tromboz ve infarkt riskini azaltır.

Aspirinin tek başına fetal kayıplarda azaltmada belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir[136]. Ancak heparin ve/veya aspirin tedavisi APAS ilişkili gebelik kayıplarında faydalı olduğu görüşü çok geniş kabul görmüştür [137]. İn vitro çalışmalar göstermiştir ki anti-fosfolipid antikörları bağlamada anfaraksiyone heparin

(UFH) kadar düşük molekül ağırlıklı heparinde (LMWH) etkindir. Ayrıca LMWH plazmadaki proteinlere daha etkin bağlanma özelliğine sahip olduğundan UFH'dan daha üstün bir antikoagulandır [137]. Ancak in vitro koşullardaki bu farklılıklar in vivo APAS tedavisinde ortaya çıkmamaktadır. UFH + düşük doz aspirin tedavisi ile LMWH + düşük doz aspirin tedavisi arasında fark bulunmamıştır [138]. Düşük doz aspirin ile UFH+aspirin tedavisini kıyaslanmış, heparin + aspirin kombinasyonu çok daha etkin bulunmuştur [139]. Bunun yanı sıra yüksek doz heparin ile düşük doz heparin + aspirin tedavileri kıyaslandığında benzer etkinlikte bulunmuştur [140]. Bu çalışmalara zıt olarak APAS için sadece bir çalışmada tek başına aspirin kombine tedaviye göre daha etkin bulunmuştur [141]. Ancak bu çalışmada heparin alan grubun randomizasyonu çok yoğun eleştirilmiştir. LMWH kullanımı kolay olması, monitörizasyon gerektirmemesi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle son yıllarda UFH'nin yerini almıştır. Pek çok çalışma göstermiştir ki kullanımı kolay ve güvenilir olan LMWH + düşük doz aspirin tedavisi APAS' da en etkin tedavidir. Yine literatürde APAS'dan yola çıkarak her diler trombofili için de aspirin+LMWH tedavisinin etkinliği gösterilmiştir[142].

Açıklanamayan TEGK için de literatürde LMWH ve/veya aspirin tedavileri denenmiştir. Etkin olduğuna işaret eden gözlemsel çalışmalar vardır [143]. Buna karşın TEGK olan hastalara tek başına aspirin ve tek başına LMWH tedavilerini benzer etkinlikte bulan çalışmalar olduğu gibi [144], açıklanamayan TEGK grubunda plaseboya göre tedavide hiç fark bulamayan çalışmalar da vardır [116]. Açıklanamayan TEGK olan hastalarda kullanım için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [117].

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin en sık kullanılanları enoksoparin, nadroparin, tinzaparin, deltaparinidir. Gebelikte kullanımlarını kıyaslayan randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Gebe olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda benzer etkinlikte bulunmuşlardır.

#### *İmmünoterapi*

TEGK olan hastalarda anne ile fetüs arasında alloimmün etkileşim olduğuna dair pek çok kanıt vardır, ancak bu etkileşimi inceleyebilecek diagnostik testler yoktur. Bu bulgular ışığında sebebi açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda çeşitli immünoterapiler önerilmiştir [92]. İntravenöz immünglobulinlerle



yapılan (İVİG), randomize çalışmalarda gebelik sonuçlarına olumlu etkisi gösterilememiştir [145]. Cochrane metaanalizinde, tekrarlayan düşüklerde immünoterapi kullanımının herhangi bir fayda sağlamadığını göstermiştir.

Anti-TNF $\alpha$  ve glukokortikoidler, TEGK olan hastalarda immünmodülatör olarak kullanılan diğer ilaçlardır. Ancak bu ilaçların kullanımı kesin klinik kanıtlara dayalı değildir. Etkinliklerini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. BİREYLER

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2002 – Ocak 2009 tarihleri arasında gebelikleri takip edilip sonuçlandırılan 1160 hastalık “Beksaç maternal fetal tıp özel hasta veri tabanı” içerisinde seçildi.

Aynı yıllar arasında Anabilim Dalında toplam 12653 gebelik takibi ve doğumu gerçekleştirilmiştir. Öncelikle 1160 hasta arasından belirli herediter trombofili mutasyonları ve otoantikör düzeyi taraması yapılan 956 hasta belirlendi. Ancak hastaların 843 tanesinin laboratuvar inceleme sonuçlarına ve gebelik sonuçlarına ulaşılabildi. Çalışmamızdaki birincil amacımız; otoantikör pozitifliğinin gebelik kayıpları ile olan ilişkisini araştırmaktır. İkincil amacımız da otoantikörü pozitif olan hastalara verilen düşük doz küçük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin 1x0,2 IU/ml, Nadroparin 1x0,3 IU/ml, Tinzaparin 1x0,35 IU/ml) ve düşük doz aspirin tedavisinin etkinliğini araştırmaktır. Amaçlarımıza uygun olacak şekilde, sadece otoantikör pozitifliği etkisini araştırmak için herediter trombofili incelemesinde herhangi bir mutasyon tipi (heterozigot ve/veya homozigot) pozitif olan 328 hasta çalışma dışında tutuldu. Otoantikör incelemesi yapılmış olan (pozitif veya negatif sonuçlu) ve herhangi bir trombofili mutasyonu taşımayan 17-50 yaş arası 515 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastaların obstetrik öykülerine, perinatal morbidite ve mortalite sonuçlarına, son gebelikte aldığı tedaviye “veri tabanı” üzerinden ve gerekli durumlarda;

- Hasta dosyaları taranarak,
- Hastalar telefon ile aranıp anket formu doldurularak,
- Elektronik kayıt sistemi incelenerek (Epikrizler, ilaç raporları, doğum raporları)
- Doğum kayıt defterleri incelenerek,
- Ameliyathane, günlük cerrahi kayıt defteri incelenerek ulaşıldı.

Hastaların Laboratuvar inceleme sonuçlarına;

- Hasta dosyalarından,
- Elektronik laboratuvar sonuçları kayıt sisteminden,
- Doğum defterlerinden ulaşıldı.

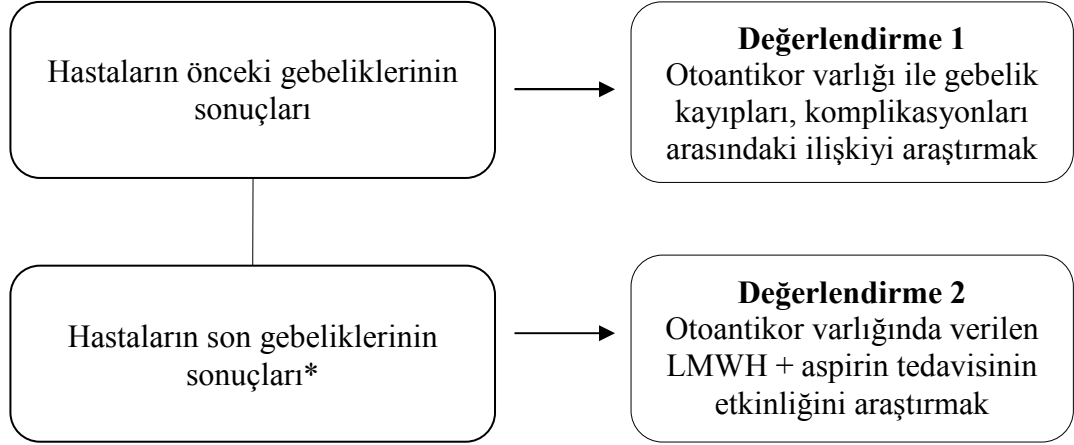
Çalışmaya alınma kriterleri;

- Ocak 2002 – Ocak 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında muayene olmuş olmak ve trombofili mutasyonları ve otoantikör düzeyleri açısından araştırılmış olması,
- Hastaların son gebeliklerinin Hacettepe Üniversitesinde sonuçlanmış olması,

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- Hastanın gebeliğinin başka bir hastanede sonuçlanmış olması,
- Bilinen genetik bir translokasyon taşıyıcılığı olması,
- Laboratuvar incelmesinde trombofili mutasyonlarından herhangi birinin heterozigot ve/veya homozigot pozitif olması,
- Bilinen uterin anomalisinin olması, bilinen klinik açıdan anlamlı myomunun olması

Toplanılan verilerden hastanın yaşı, geçmiş obstetrik öyküsü (gravida, parite, abortus, intaruterin ex, postpartum ex, preterm doğum, ektopik, yaşayan), geçmiş obstetrik komplikasyonlar öyküsü (erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, vajinal kanama, ölü doğum, preeklampsi, gestasyonel diabet), son gebeliğinin sonucu, son gebeliğinin doğum ağırlığı, fetal kord pH, doğum haftası, otoantikör düzeyleri ve hastanın almış olduğu tedavi parametreleri değerlendirme için alınmıştır.



**Şekil 3.1.** Değerlendirmede Kullanılan Hasta Özellikleri Şeması

\*Çalışmanın ikinci kısmı araştırmacı için prospektif hasta takiplerini, tez öğrencisi için retrospektif hasta değerlendirmesini içermektedir.

Otoantikor varlığı ile gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için son gebelikten önceki gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Otoantikor pozitif hastalara verilen düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz aspirin tedavisinin perinatal sonuçlar üzerine olan etkisini araştırmak için Hacettepe Üniversitesinde takip edilen son gebeliklerinin sonuçları kullanılmıştır.

Obstetrik öyküsünde ASRM 2008 kriterleri doğrultusunda 20 haftadan küçük, en fazla bir yaşayan olması şartıyla, ardışık iki veya daha fazla fetal kayıp olan hastalar, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul edildi. Bu şekilde literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırma yapma imkanı sağlandı.

Hastaların obstetrik hikayelerinden yola çıkarak, hem erken hem de geç fetal kayıpları içine alan, toplam fetal kayıp sayısı adında başka bir inceleme parametresi daha oluşturuldu.

### 3.2. YÖNTEM

Çalışma kapsamına kanda antinükleer antikor, ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları, anti çift sarmal DNA antikor, antiparietal antikor, anti düz kas antikor, anti mitokondrial antikor, anti tiroid peroksidaz, anti tiroglobülin antikor, anti mikrozomal antikor, antifosfolipid antikorlar açısından incelemesi yapılan 2002-

2009 yılları arasındaki hastalar alındı. Bu otoantikorların kandaki düzeyleri farklı yöntemlerle ölçülmüştür (Bkz. Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** Araştırılan Otoantikorların Normal Sınırları ve İnceleme Yöntemleri

<b>Otoantikor</b>	<b>Olası Laboratuvar Sonuçları</b>	<b>İnceleme Yöntemi</b>
	<b>Alt-Üst sınırlar</b>	
ANA (Antinukleer antikor)	Negatif / Pozitif titreler	IFA
ENA ( <i>Ekstractable</i> Nukleer Antijen antikorları)	Negatif /Pozitif	ELISA temelli multipleks teknoloji
Anti dsDNA (Anti çift sarmal DNA antikor)	0 – 1,1 IU/ml	ELISA
APA (Antiparietal antikor)	Negatif / Pozitif titreler	IFA
ASMA (Anti Smooth muscle antikor)	Negatif / Pozitif titreler	IFA
AMA (Anti mitokondrial antikor)	Negatif / Pozitif titreler	IFA
AntiTPO (Anti tiroid peroksidaz Antikor)	0 - 80 IU/ml	Kemilüminesans
AntiTG (Anti tiroglobulin antikor)	0 - 40 IU/ml	Kemilüminesans
Anti-mikrozomal antikor	0 – 1,1 AU	IFA
Anti-fosfolipid antikorlar	0 - 12 GPLU/ml	ELISA

IFA: İndirekt floresan antikor testi, ELISA: *Enzyme- Linked Immunosorbent Assay* (enzim ilintili immün test)

ANA, APA, ASMA, AMA, anti-mikrozomal antikor düzeyleri indirekt immün floresan yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi biyokimya laboratuvarlarında ölçülmüştür. Anti-dsDNA, antifosfolipid antikor düzeyleri ELISA yöntemiyle, Anti-TPO ve Anti-TG antikor düzeyleri ise kemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Otoantikorların alt ve üst sınırları için tablo 3.1' e bakınız. Titre şeklinde tayini yapılan ANA, APA, ASMA, AMA, anti-mikrozomal antikorlar için 1/40 üzerindeki tüm titreler pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Anti-TG antikor için 40 IU/ml üzerindeki değerler, Anti-TPO için 80 IU/ml üzerindeki tüm değerler, Anti dsDNA için 1,1 IU/ml üzerindeki değerler, Antifosfolipid antikorların IgG ve/veya IgM alt tipleri için 12 MPLU/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. Tüm bu

otoantikorlardan herhangi birinin pozitif olup olmamasına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun obstetrik hikayeleri ve gebelik sonuçları arasındaki farklılıklar incelendi. Pozitif olan otoantikor sayısına göre de bir değişken oluşturuldu. Ayrıca her bir otoantikor; pozitif veya negatif olma durumuna ve titresine göre obstetrik hikaye ile ilişkisi açısından incelendi.

Otoantikor varlığı saptanan hastalara verilen düşük doz LMWH + düşük doz aspirin tedavisinin gebelik sonuçları üzerindeki etkisi araştırmak amacıyla otoantikor pozitifliği saptandıktan sonraki gebeliklerinin sonuçları incelendi.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (median) ile yanında minimum ve maksimum değerler olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde ortalama değerlerin karşılaştırılması için bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla grup varlığında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması ve ilişkilerin belirlenmesi için Pearson Ki-Kare testi, Spearman rho testi kullanılmış olup gerektiği zaman devamlılık düzeltmesi (*continuity correction*) uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde bağımlı değişken iki durumlu olduğunda Binary lojistik regresyon, ikiden fazla kategoride olduğunda multinominal lojistik regresyon kullanıldı. Ayrıca bağımsız değişkenlerin kendi içinde alt grup analizlerini yaparak bağımlı değişkenle olan ilişkisini görmemizi sağlayan CHAID (*chi-square automatic interaction detection, regression tree*) yöntemi ile değerlendirmeler yapıldı.

Değişkenlerin ve testlerin değerlendirilmesinde SPSS 17.5 istatistik programı kullanıldı ve p değeri <0,05 istatistiksel analizlerde anlamlı olarak kabul edildi.

### 3.4. ETİK

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Kurulu onayı almıştır (24.06.2009 – HEK/ No: 1491).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışma grubu, önceden belirlenen; ANA, APA, ASMA, AMA, ENA, anti-dsDNA antiTPO, antiTG, anti-mikrozomal, anti-fosfolipid antikorlar açısından incelenmiş 515 hastadan oluşmuştur. Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların temel özellikleri ve obstetrik hikaye özellikleri tablo 4.1’ de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Yaş Ortalaması ve Obstetrik Hikaye Özellikleri

Değişken	Obstetrik hikayede en az bir kez görülme sıklığı* n = 515	Ortalama veya Ortanca (maks – min)
Yaş		31,4 ± 5,0
Gravida		2,6 ± 1,6
Parite	%60,0	1,0 (0 – 6)
<b>Fetal kayıp (abortus)</b>	<b>%42,7</b>	<b>0,0 (0 – 8)</b>
Blighted ovum	%1,7	0,0 (0 – 1)
İntrauterin ex	%6,0	0,0 (0 – 3)
Postpartum ex	%7,8	0,0 (0 – 2)
D&C	%4,5	0,0 (0 – 3)
Ektopik gebelik	%1,0	0,0 (0 – 1)
Mol gebelik	%0,4	0,0 (0 – 1)
Tıbbi terminasyon	%2,3	0,0 (0 – 2)
Preterm doğum	%6,6	0,0 (0 – 3)
Çoğul gebelik	%2,5	0,0 (0 – 1)
Yaşayan sayısı	%53,0	1,0 (0 – 3)

\* Obstetrik hikayesinde en az bir kez görülme yüzdesi, D&C: Dilatasyon ve küretaj

Hastaların yaşı normal dağılım gösterdi, ortalama yaş 31,4 ± 5,0 bulundu. Hastaların ortalama gebelik sayıları 2,6 ± 1,6’ idi. Hikayesinde en az bir kez abortus yapmış olan %42,7 (219/515) hasta vardı. İntrauterin exitus hikayesi olan hasta oranı %6’ idi. Hastaların yarısından fazlasının en az bir tane yaşayan sağlıklı çocuğu vardı (%53) .

Obstetrik hikayede abortus oranının oldukça yüksek olduğu çalışma popülasyonunda, en fazla bir yaşayanı olmak kaydıyla, ardışık iki tane 20 haftadan küçük fetal kaybı olan hastalar tekrarlayan erken gebelik kaybı olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 4.2.** Hastaların Obstetrik Hikayesindeki Komplikasyon Oranları

<b>Obstetrik Komplikasyon</b>	<b>Oran</b>	<b>Yüzde</b>
<b>TEGK*</b>	<b>104/515</b>	<b>%20,2</b>
Preeklampsi	19/515	%3,7
Gestasyonel Hipertansiyon	14/515	%2,7
Oligohidramnios	10/515	%1,9
Polihidramnios	5/515	%1,0
Preterm eylem ve/veya Preterm Doğum	55/515	%10,7
İUex ve/veya PPex	68/515	%13,2
İUGG	19/515	%3,7
PPROM	19/515	%3,7
Pregestasyonel Diabet	5/515	%1,0
Gestasyonel Diabet	61/515	%11,8
Makrozomik bebek	17/515	%3,3
Anomalili bebek hikayesi	49/515	%9,5
<b>Abortus imminens**</b>	<b>75/515</b>	<b>%14,6</b>

\*TEGK: Tekrarlayan erken gebelik kaybı, İUex: İntrauterin exitus, PPex: postpartum exitus, İUGG: İntrauterin gelişme geriliği, PPROM: Erken membran rüptürü

\*\* Erken vajinal kanama, düşük tehdidi

Obstetrik hikayede en sık görülen komplikasyon % 20,2 ile tekrarlayan erken gebelik kayıpları oldu. İkinci en sık obstetrik komplikasyon hastaların %14,6 'sında görülen erken vajinal kanama yani düşük tehdidi hikayesiydi. Diğer sık görülen komplikasyonlar; İUex + PPex hikayesi (%13,2), preterm eylem + preterm doğum hikayesi (%10,7) ve gestasyonel diabet idi (%11,2). Ayrıca hastaların %9,5'nin obstetrik hikayesinde, en az bir kez majör anomalili çocuk hikayesi vardı.

Ölçümü yapılan otoantikörlerin çalışma grubu hastalarındaki prevelansları, ortanca titreleri, minimum maksimum titreleri tablo 4.3' de özetlenmiştir.



**Tablo 4.3.** Tüm Grupta Ölçümü Yapılmış Olan Otoantikörler ve Özellikleri

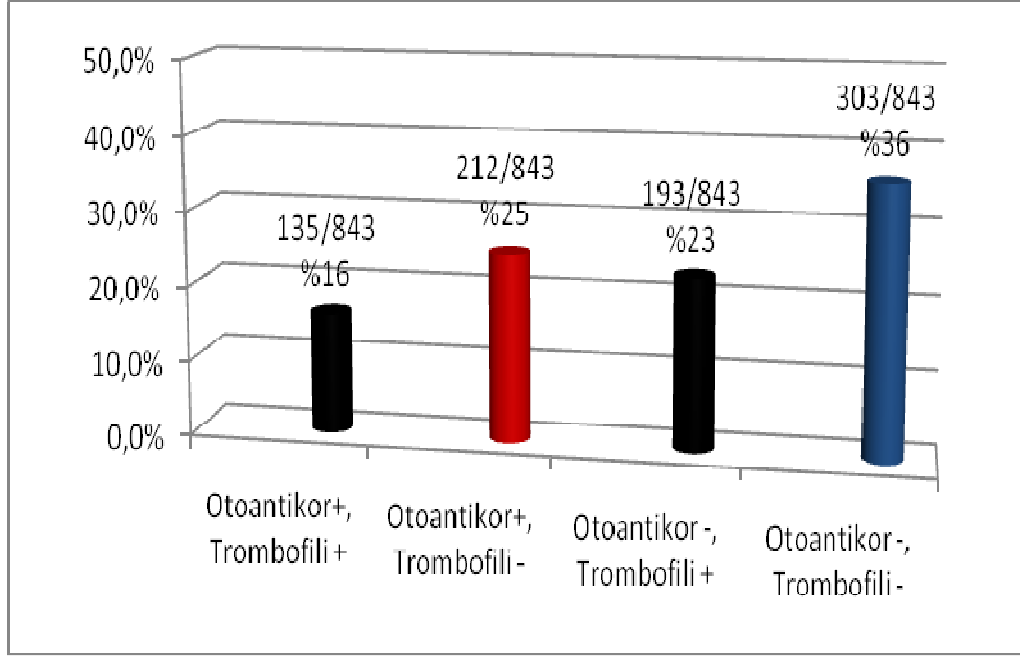
Otoantikör	Antikör pozitifliği oranı (%)	Median Antikör Düzeyi Min – maks*
ANA	99/515 (%19,2)	1/80 (1/40 - 1/1000)
Anti-fosfolipid antikörler	42/515 (%8,2)	Pozitif / Negatif
ATA		
AntiTPO	67/448 (%13,0)	30 (0 – 3000)
AntiTG	54/515 (%10,5)	28 (1,4 – 15000)
Anti-mikrozomal	13/515 (%2,5)	7 (5 -54)
ASMA	21/515 (%4,1)	1/80 (1/40 - 1/320)
APA	14/515 (%2,7)	1/160 (1/40 - 1/320)
ENA	8/515 (%1,6)	172 (127 – 600)
AMA	7/515 (%1,4)	1/40 (1/40 – 1/100)
AntidsDNA	5/515 (%1,0)	6 (2 – 44)

\*İndirekt immün floresan ile elde edilmiş antikör titreleri veya direkt IU/ml biriminden antikör düzeylerinin ortancası ve minimum – maksimum değerleri. ör: 1/80 (1/40 - 1/1000) veya ör: 30 (0 – 3000)

Hastalar arasında %19,2 ile prevalansı en yüksek olan otoantikör anti-nükleer antikördü. İkinci ve üçüncü en sık görülen otoantikörler, anti-tiroid antikör grubundan %13,0 ile anti-tiroid peroksidaz ve %10,5 ile anti-tiroglobulin antikör oldu. Prevalansı en düşük olan otoantikörler ise %1 ile anti-*double stranded* DNA (çiftsarmal DNA), %1,4 ile anti-mitokondrial antikör ve %1,6 ile ENA (ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikörleri) oldu. Spesifik otoantikör grubu olan antifosfolipid antikörler çalışma popülasyonunda %8,2 oranında pozitif saptandı.

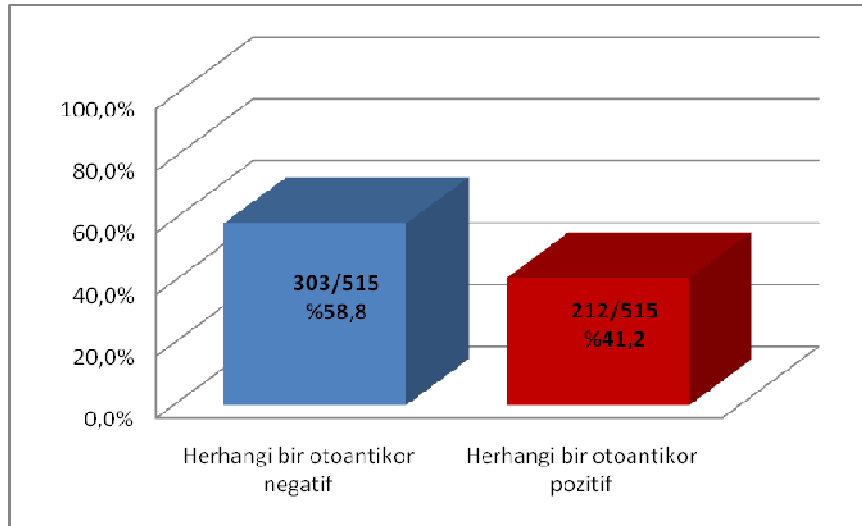
#### 4.2. Grupların Özellikleri ve Değerlendirmesi

Çalışma grubunun seçildiği 843 hastanın trombofili mutasyon incelemesi ve otoantikör sonuçları açısından dağılımı grafik 4.1’ de verilmiştir. Bu hastalar arasında tekrarlayan erken gebelik kayıpları üzerine otoantikör etkisini inceleyebilmek amacıyla trombofili mutasyon incelemesi pozitif (Homozigot ve/veya heterozigot) olanlar çalışma popülasyonu dışında bırakılmıştır.



**Grafik 4.1.** Genel çalışma popülasyonunun trombofili mutasyonları ve otoantikor sonuçları açısından dağılımı

Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların herhangi bir otoantikor ölçümünün pozitif olması durumuna göre dağılımı grafik 4.2’ de verilmiştir.



**Grafik 4.2.** Otoantikor inceleme sonuçlarına göre çalışma popülasyonunun dağılımı

Kanda otoantikör düzeyi araştırılan 515 hastanın 303 (%58,8) tanesi herhangi bir otoantikör açısından negatif, 212 (%41,2) tanesi herhangi bir otoantikör incelemesi açısından pozitif sonuca sahipti.

**Tablo 4.4.** Otoantikör Durumlarına Göre Hastaların Yaş, Gebelik Sayısı ve Fetus Sayısı Özellikleri

Değişken	Otoantikör negatif Grup (n:303)	Otoantikör pozitif Grup (n:212)	p değeri
Yaş (Ortalama±SS)	30,3 ± 0,5	32,8 ± 0,5	p = 0,001
Gebelik sayısı (Medyan, dağılım aralığı)	2 (min:1, maks:13)	3 (min:1, maks:9)	p < 0,001
Tekiz, ikiz, üçüz (%)	%96,7/ %3,0/ %0,3	%98,6/ %1,4/ %0,0	P > 0,05

Otoantikör ölçümü pozitif ve negatif gruplardaki hastaların ortalama yaşları ve gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Yaş için p=0. 001, gebelik sayısı için p<0,001)

**Tablo 4.5.** Hastaların Otoantikör Durumuna Göre Obstetrik Hikaye Özellikleri

Değişken	Tüm hastalar* n = 515	Otoantikör +* n = 212	Otoantikör -* n = 303	p değeri
Parite	%60,0	%64,2	%57,1	0,19
Abortus	%42,7	%51,5	%30,4	p < 0,001
Blighted ovum	%1,7	%3,8	%0,3	p = 0.003
İntrauterin ex	%6,0	%8,5	%4,3	p = 0.047
Postpartum ex	%7,8	%9,0	%6,9	0,39
D&C	%4,5	%4,2	%4,6	0,83
Ektopik gebelik	%1,0	%0,5	%1,3	0,33
Mol gebelik	%0,4	%0,3	%0,5	0,79
T. Terminasyon	%2,3	%2,4	%2,3	0,97
Preterm doğum	%6,6	%7,7	%4,7	0,15
Çoğul gebelik	%2,5	%1,4	%3,3	0,17
Yaşayan	%53,0	%50,5	%56,6	0,29

\*Hastanın obstetrik hikayesinde belirtilen obstetrik komplikasyonu en az bir kez yaşamış olma durumu D&C: Dilatasyon ve küretaj, T.Terminasyon: Tıbbi Terminasyon, *Blighted ovum*: boş gebelik

Hastaların otoantikör durumlarına göre obstetrik hikayeleri incelendiğinde otoantikör pozitif grupta abortus oranı %51,5 ile kontrol grubuna (%30,4) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Ayrıca, blighted ovum (%3,8,  $p=0,003$ ) hikayesi ve intrauterin exitus (%8,5,  $p=0,047$ ) hikayesi açısından otoantikör pozitif grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

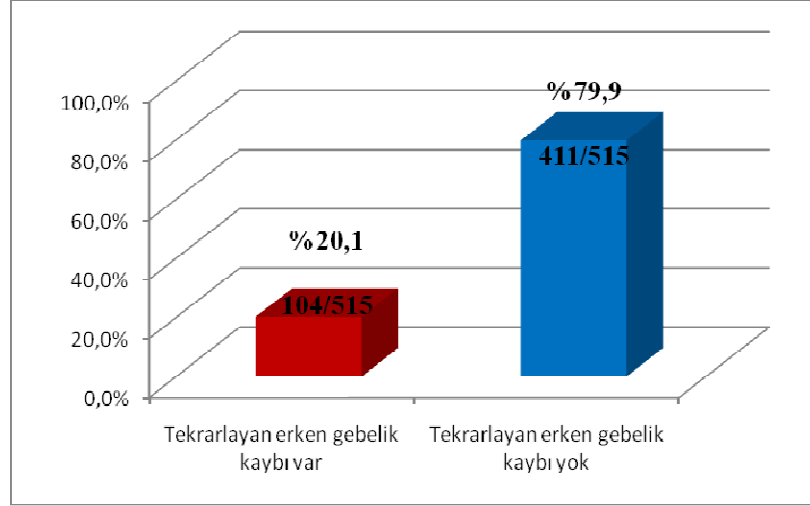
Herhangi bir otoantikör pozitifliği durumuna obstetrik hikayedeki hangi parametrelerin sayısı ve sıklığının hangi oranda ilişkili olduğunu incelemek için Binary lojistik regresyon analizi ile bakıldı (Bkz. Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Obstetrik Hikayedeki Gebelik Sonuçlarının Otoantikör Pozitifliğiyle İlişkisi

Gebelik sonucu	p değeri	OR (CI)
<b>Abortus</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,3 (1,2 – 1,6)</b>
<b>Blighted ovum</b>	<b>0,02</b>	<b>10,9 (1,3 – 89,6)</b>
PPex	0,83	0,9 (0,5 – 1,6)
<b>İUex</b>	<b>0,03</b>	<b>2,0 (1,1 – 3,9)</b>
D&C	0,47	0,7 (0,3 – 1,6)
Ektopik	0,21	0,2 (0,0 – 2,4)
Mol	0,55	2,8 (0,0 – 89,6)
Tıbbi Terminasyon	0,71	0,08 (0,3 – 2,4)
Preterm	0,39	1,3 (0,7 – 2,7)

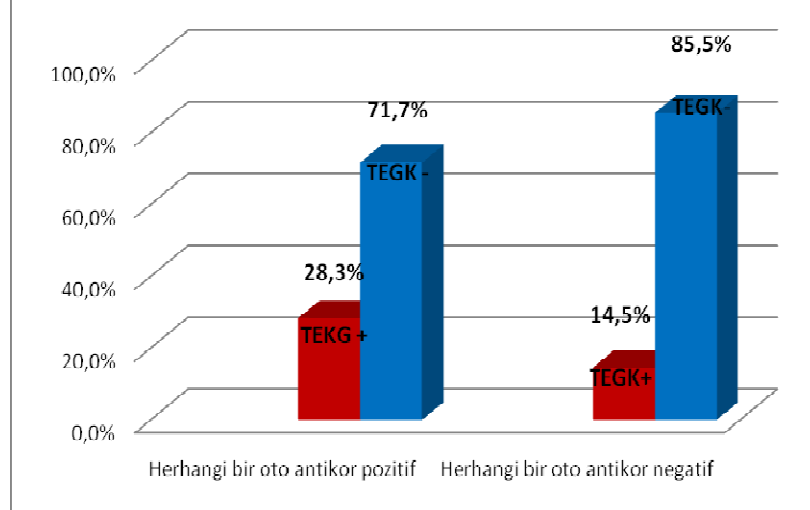
OR: Odds ratio, CI: güven aralığı, D&C:dilatasyon ve küretaj, İUex: intrauterin exitus, PPex: Postpartum exitus

Obstetrik hikayede abortus ( $p<0,001$ ), *blighted ovum* ( $p=0,02$ ) ve intrauterin exitus ( $p=0,03$ ) olması otoantikör pozitifliği üzerinde istatistiksel anlamlı olarak etkili bulundu.



**Grafik 4.3.** Tüm hastalarda görülen tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı

Çalışma popülasyonundaki hastalar tekrarlayan erken gebelik kayıplarının var olup olmama durumlarına göre sınıflandığında, 104 (%20,1) tanesinde tekrarlayan erken gebelik kaybı hikayesinin olduğu gözlemlendi (Bkz. Grafik 4.3).



**Grafik 4.4.** Herhangi bir otoantikoru pozitif veya negatif olan gruplardaki tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) oranları.

Hastaların otoantikor inceleme durumu ile obstetrik hikayesindeki tekrarlayan erken gebelik kaybı oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel anlam taşıyacak şekilde

herhangi bir otoantikoru pozitif olan grupta tekrarlayan gebelik kaybı oranı daha fazla bulundu ( $p < 0,001$ , O.R. 2,32, CI: 1,5 - 3,6).

**Tablo 4.7.** Otoantikör Pozitif ve Negatif Gruplarda Diğer Obstetrik Komplikasyonların Dağılımı

<b>Obstetrik Komplikasyon</b>	<b>Otoantikör + n = 212</b>	<b>Otoantikör – n = 303</b>	<b>p değeri</b>
Preeklampsi	9/212 (%4,2)	10/303 (%3,2)	0,57
Gestasyonel Hipertansiyon	6/212 (%2,8)	8/303 (%2,6)	0,89
<b>Oligohidramnios</b>	<b>8/212 (%3,8)</b>	<b>2/303 (%0,7)</b>	<b>p = 0,012</b>
Polihidramnios	1/212 (%0,5)	4/303 (%1,3)	0,33
Preterm eylem ve/veya Preterm Doğum	27/212 (%12,7)	28/303 (%9,2)	0,13
<b>İUex, ölü doğum</b>	<b>36/212 (%17)</b>	<b>32/303 (%10,6)</b>	<b>p = 0,024</b>
İUGG	11/212 (%5,2)	8/303 (%2,6)	0,13
PPROM	8/212 (%3,8)	11/303 (%3,6)	0,93
Pregestasyonel Diabet	2/212 (%0,9)	3/303 (%1,0)	0,91
Gestasyonel Diabet	29/212 (%14,2)	30/303 (%9,6)	0,18
Makrozomik bebek	7/212 (%3,3)	10/303 (%3,3)	0,99
Anomali bebek hikayesi	21/212 (%9,9)	28/303 (%9,2)	0,80
<b>Abortus imminens</b>	<b>40/212 (%18,9)</b>	<b>35/303 (%11,6)</b>	<b>p = 0,021</b>

PPROM: Erken membran rüptürü, IUGG: intrauterin gelişme geriliği, İUex: intrauterin exitus hikayesi olması, Abortus imminens: Düşük tehdidi

Antikör durumuna göre hastaların geçmiş gebelik komplikasyonları kıyaslandığında; abortus imminens, intrauterin exitus ve/veya postpartum exitus hikayesi, oligohidramnios açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Otoantikör pozitif olan hastaların %18,9’unda abortus imminens ( $p=0,021$ ), %17’inde İUex ve /veya ölü doğum ( $p=0,024$ ), %3,8’inde oligohidramnios hikayesi vardı.

Çalışma popülasyonundaki hastalar, obstetrik hikayelerinde sahip oldukları erken fetal kayıp sayılarına göre dört farklı grupta yeniden sınıflandı (Bkz. Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Erken Fetal Kayıp Sayısı ile Otoantikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

Erken fetal kayıp sayısı	Hasta sayısı (n=512) %	Odss ratio* (otoantikor pozitifliği için)	Güven aralığı (CI)
1 kayıp	100 (%19,5)	<b>1,8</b>	(1,1 – 2,9)
2 kayıp	68 (%13,3)	<b>2,2</b>	(1,3 – 3,8)
≥ 3 kayıp	51 (%9,9)	<b>3,1</b>	(1,5 – 6,7)
0 kayıp	296 (%57,3)	Referans	

\*Referans: Erken fetal kaybı olmayan hastalara göre multinominal lojistik regresyon analizi

Fetal kayıp sayısı bir olan hastalarda hiç fetal kaybı olmayan hastalara göre otoantikor pozitif olma riski 1,8 kat fazla, fetal kayıp sayısı iki olanlarda sıfır olanlara göre otoantikor pozitifliği riski 2,2 kat fazla, üç ve üzeri fetal kaybı olanlarda ise sıfır kaybı olan hastalara göre 3,1 kat fazla otoantikor pozitifliği saptandı (Bkz. Tablo 4.8).

#### **4.3. Herbir Otoantikorun Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları ve Diğer Obstetrik Komplikasyonlarla İlişkisinin Araştırılması**

Çalışma popülasyonunda ölçümü yapılmış olan ANA, APA, ASMA, AMA, ENA, anti-dsDNA antiTPO, antiTG, anti-mikrozomal, anti-fosfolipid antikorlarının her birinin tekrarlayan erken gebelik kayıplarıyla olan ilişkisi araştırıldı (Bkz. Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Otoantikörlerin Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları ile İlişkisi

Otoantikör	TEGK + Antikör pozitifliği oranı - (%)	TEGK - Antikör pozitifliği oranı - (%)	p değeri	OR (CI)
ANA	%25,0	%17,8	0,09	1,5 (0,9 – 2,5)
ATA				
AntiTPO	%14,4	%12,7	0,63	1,1 (0,6 – 2,1)
<b>AntiTG</b>	<b>%21,2</b>	<b>%7,8</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,8 (1,7 – 5,7)</b>
<b>Antimikrozomal</b>	<b>%6,7</b>	<b>%1,5</b>	<b>0,002</b>	<b>4,9 (1,6 – 14,8)</b>
<b>Anti-fosfolipid</b>	<b>%18,3</b>	<b>%5,6</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,8 (2,0 – 7,2)</b>
ASMA	%5,8	%3,6	0,32	1,6 (0,6 – 4,2)
<b>AMA</b>	<b>%4,8</b>	<b>%0,5</b>	<b>0,001</b>	<b>10,3 (0,3 – 54,0)</b>
APA	%1,9	%2,9	0,57	0,6 (0,1 – 3,0)
ENA	%1,9	%1,5	0,78	1,3 (0,2 – 6,6)
AntidsDNA	%1,0	%1,0	0,98	0,9 (0,1 – 8,9)

**TEGK:** Tekrarlayan erken gebelik kaybı, **OR:** Odds ratio, **CI:** güven aralığı, **ATA:** Anti-tiroid otoantikörler

Yapılan incelemede APA ve anti-dsDNA hariç tüm oto antikörler oran olarak tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta daha fazla gözlemlendi. Ancak sadece antiTG, anti-fosfolipid, anti-mikrozomal, anti-mitokondrial antikörler, tekrarlayan erken gebelik kaybı olan grupta istatistiksel anlamı olarak daha fazlaydı. AntiTG antikör tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta yaklaşık 5 hastanın birinde (%21,2) pozitif, anti-fosfolipid antikörler %18,3'ünde, anti-mikrozomal antikör %6,7 pozitif saptandı.



**Tablo 4.10.** Otoantikörlerin Tek Tek Obstetrik Komplikeasyonlarla İlişkisi\*

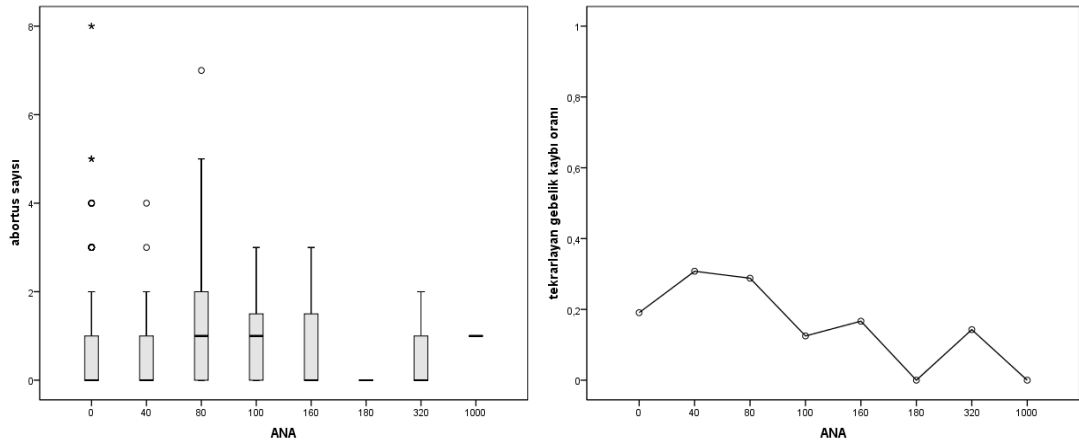
<b>Obstetrik Komplikasyon</b>	<b>ANA</b>	<b>Anti TPO</b>	<b>Anti TG</b>	<b>Anti Mikr</b>	<b>Anti Fosf.</b>	<b>ASMA</b>	<b>AMA</b>	<b>APA</b>	<b>ENA</b>	<b>Anti dsDNA</b>
Preeklampsi	0,42	0,30	0,13	0,47	0,70	0,15	0,60	0,46	0,57	<b>0,052</b>
G.Hipertansiyon	0,63	0,88	0,64	0,54	0,26	0,55	0,65	0,52	0,63	0,70
Oligohidramnios	0,38	0,21	0,27	0,60	<b>0,04</b> 5,1 (1,3-20,6)	0,34	<b>0,01</b> 9,2 (1,1 - 85)	<b>0,03</b> 10,2 (2,0-53,5)	0,14	0,75
Polihidramnios	0,96	0,38	0,44	0,72	0,50	0,64	0,79	0,70	0,77	<b>0,05</b> 1,1 (2-350)
Preterm**	0,57	0,43	0,91	0,14	0,06	0,37	0,75	0,66	0,86	0,43
İUex, ölü doğum*	0,33	0,95	0,42	0,06	<b>0,002</b> 3,0 (1,4-6,1)	0,24	0,22	0,08	0,95	0,38
İUGG	0,16	0,74	0,99	0,47	<b>0,01</b> 4,4 (1,5-13,0)	0,15	0,13	0,49	0,18	0,66
PPROM	0,83	0,71	0,44	0,44	0,21	0,15	0,13	0,46	0,18	0,66
Pregest. DM	0,73	0,22	0,43	0,83	0,30	0,10	0,97	0,82	0,95	0,56
GDM	0,56	0,44	0,40	0,73	0,22	0,28	0,93	0,91	0,88	0,70
Makrozomi	0,67	0,56	0,53	0,50	0,21	0,70	0,62	0,41	0,60	0,67
Anomali	0,54	0,29	0,57	0,82	1,00	1,00	0,66	0,53	0,35	0,46
A.imminens	0,41	0,51	<b>0,03</b> 2 (1,3-4,0)	0,93	<b>0,03</b> 2 (1,1-4,7)	0,22	0,27	0,13	0,86	0,73

\* p değerleri ve odds ratio (güven aralığı) tablosu \*\*Preterm: eylem ile birlikte preterm doğum \*İUex: intrauterin eksitus hikayesi PPRM: preterm erken membran rüptürü, IUGG: İntrauterin gelişme geriliği, GDM: Gestasyonel Diabet. Abortus imminens: Düşük tehdidi

Erken gebelik komplikasyonlarından biri olan abortus imminens, antiTG ve antifosfolipid antikorları varlığında istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlemlendiği saptandı ( $p=0,03$ ). Yine anti-fosfolipid antikor varlığında geç obstetrik komplikasyonlarından olan intrauterin gelişme geriliği, intrauterin exitus, oligohidramnios istatistiksel anlamlı olarak fazla gözlemlendi (Bkz. Tablo 4.10).

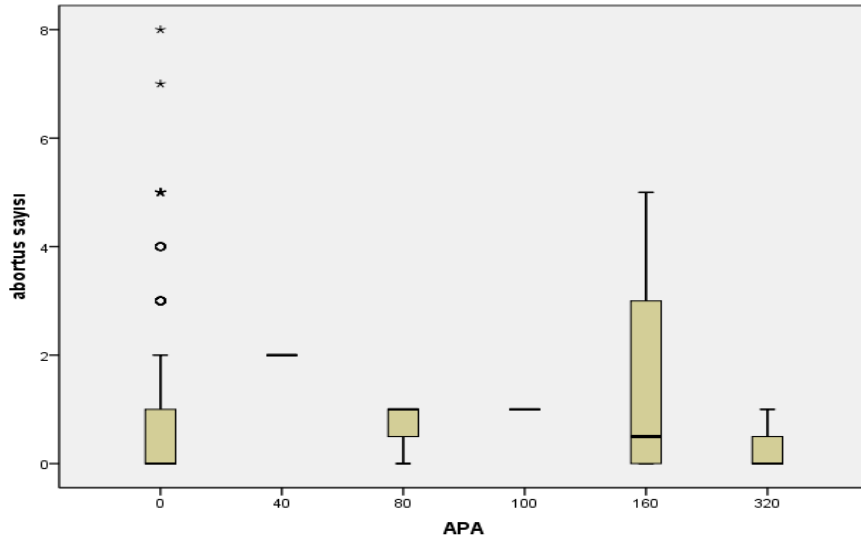
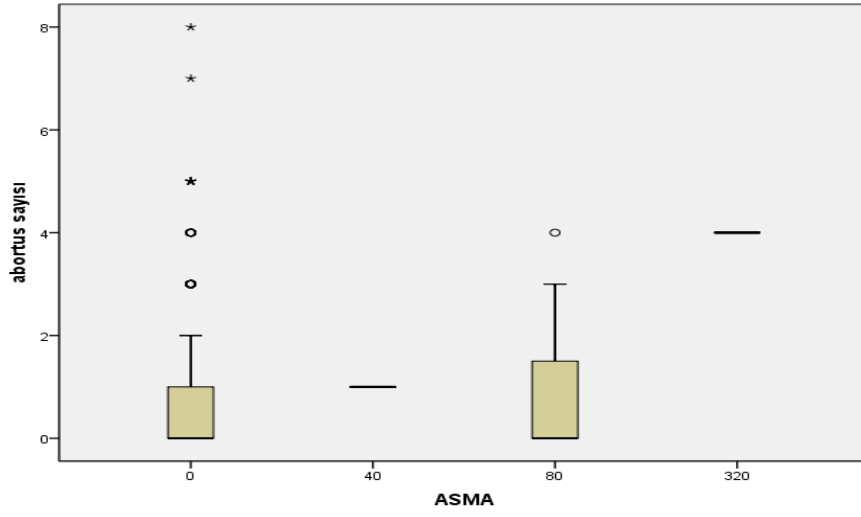
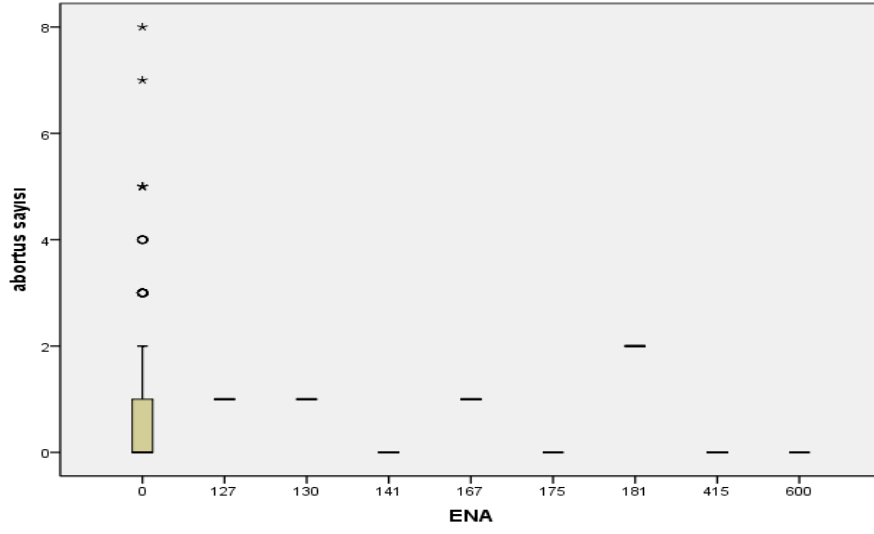
#### 4.4. Otoantikor Titresi ile Gebelik Kayıpları Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Çalışma popülasyonunda ölçümü yapılmış olan ANA, APA, ASMA, AMA, ENA, anti-dsDNA antiTPO, antiTG, anti-mikrozomal, anti-fosfolipid antikorların pozitif saptanmaları dışında titre (düzey) bağımlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

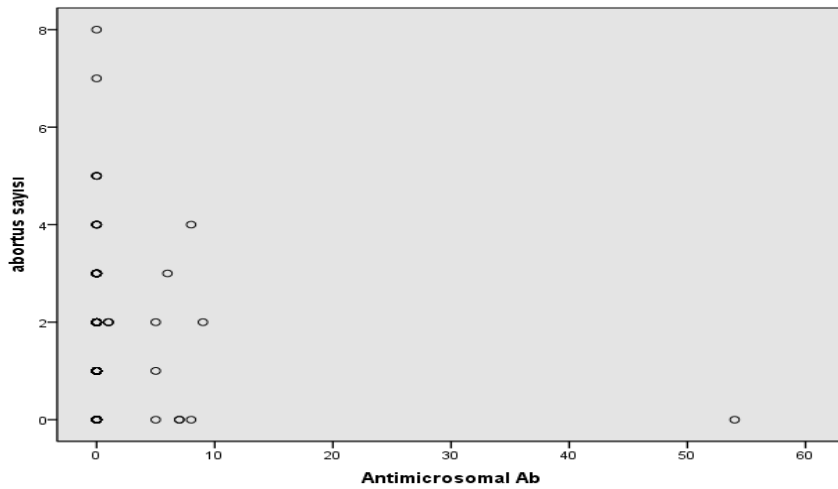
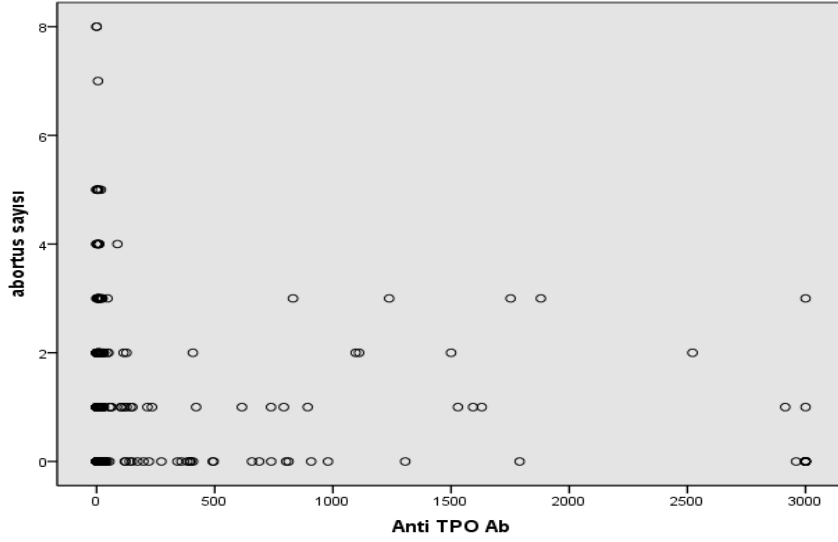
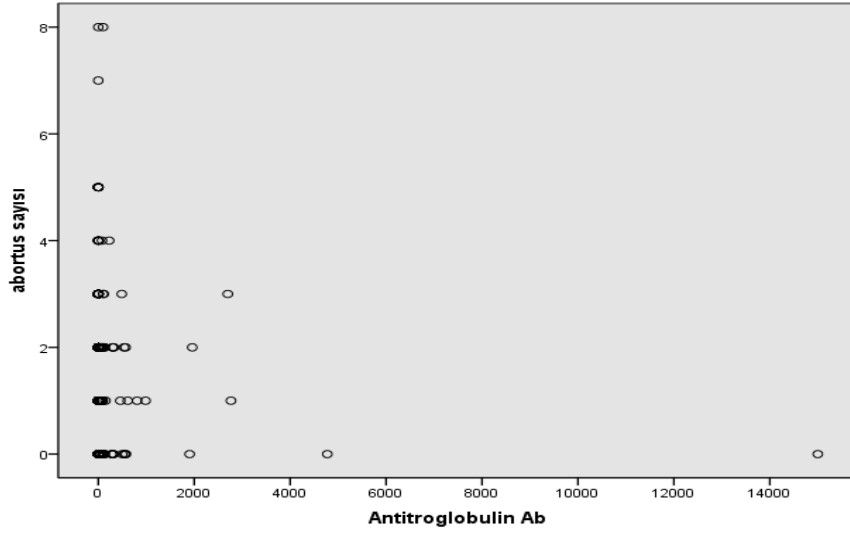


**Grafik 4.5.** ANA titresi ile A) fetal kayıp sayısı ve B) tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı arasındaki ilişki

Çalışma popülasyonunda en sık rastlanan otoantikor olan anti-nükleer antikorun, pozitif veya negatif olması durumuna göre, fetal kayıp sayısı ve tekrarlayan erken gebelik kaybı ile ilişkisi saptanmadı (Bkz. Tablo 4.10) Antikor titresi bağımlı bir etkileşim olup olmadığı araştırıldı (Bkz. Grafik 4.5). ANA titresi ile fetal kayıp sayısı arasında %8'lik bir korelasyon saptandı (Spearman rho:0,08,  $p=0,04$ ). Tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı açısından ilişki saptanmadı (Spearman rho:0,048,  $p=0,28$ ).



**Grafik 4.6.** ENA, ASMA ve APA otoantikoru titreleri ile abortus sayısı arasındaki ilişki grafikleri

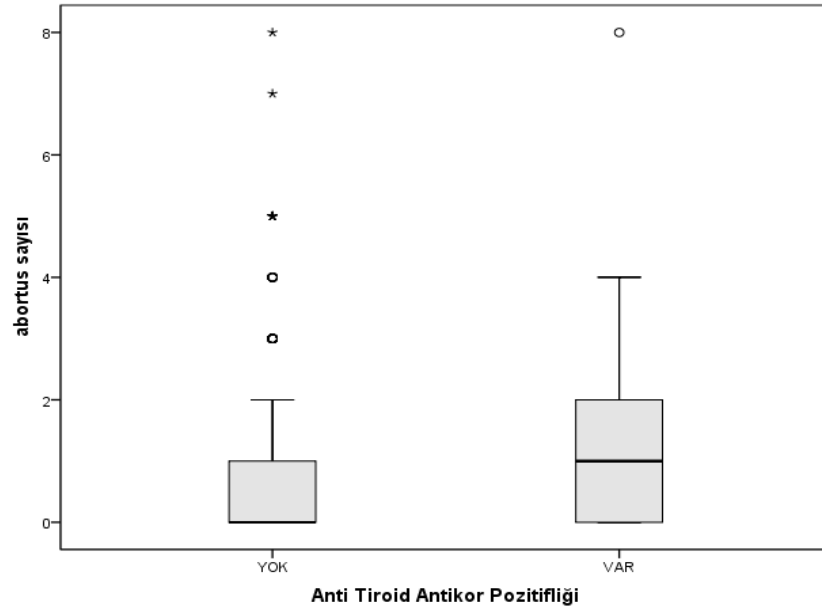


**Grafik 4.7.** AntiTG, AntiTPO ve Anti-mikrozomal antikor titreleri ile abortus sayıları arasındaki ilişki grafikleri

ENA, APA, ASMA otoantikörlerinin titreleri ile erken fetal kayıp sayısı arasında bir korelasyon saptanmadı. İlişki için grafik 4.6' ya bakınız (ENA rho: 0,046, APA rho: -0,036, ASMA rho: 0,033).

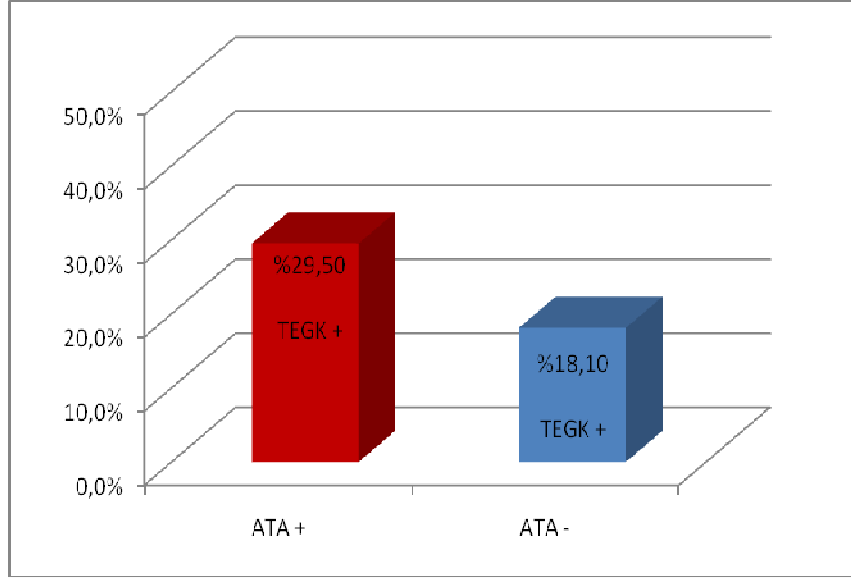
Anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz ve antimikrozomal antikörlerin kandaki düzeyleri ile hastaların abortus sayıları arasındaki ilişki araştırıldı. Bu üç otoantikörün kandaki titre artışı ile fetal kayıp sayısı artışı arasında Spearman korelasyon analizinde ilişki saptanmadı (Bkz. Grafik 4.7).

Anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz ve anti-mikrozomal antikör her biri antitiroid antikör (ATA) grubundandır. Hastalar antitiroid antikörlerin varlığına göre yeniden sınıflandı. ATA varlığı ile abortus sayısı, tekrarlayan erken gebelik kaybı arasındaki ilişki araştırıldı (Bkz. Grafik 4.8)



**Grafik 4.8.** Anti-tiroid antikör durumu ile hastaların abortus sayıları arasındaki ilişki

Anti-tiroid antikörlerden herhangi biri pozitif olan hastaların ortalama abortus sayıları negatif olanlardan anlamlı olarak fazla saptandı (p=0,03).



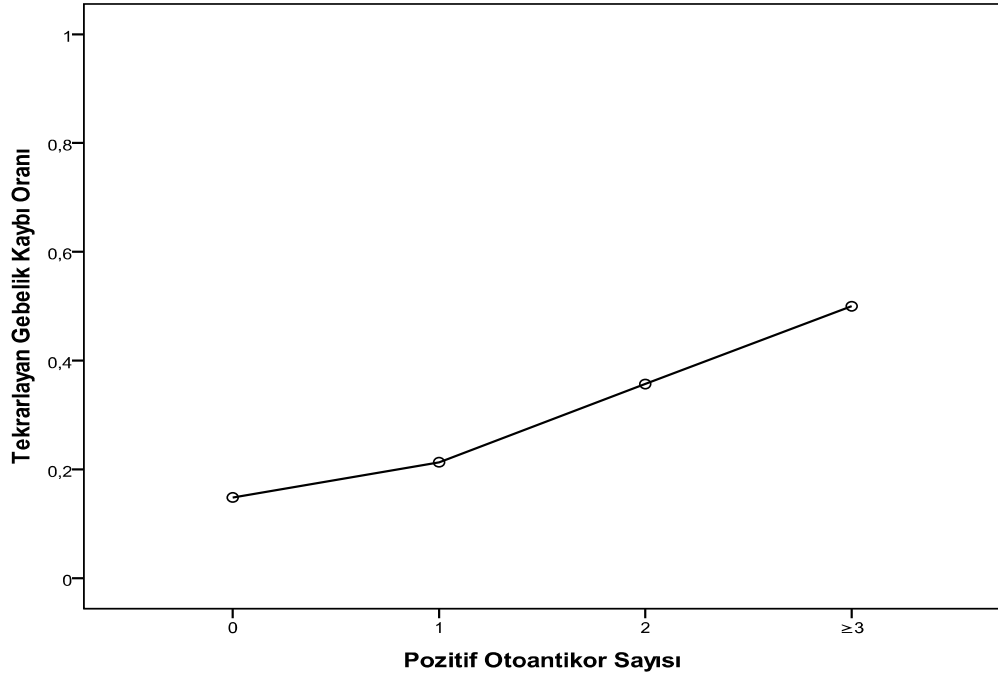
**Grafik 4.9.** Anti-tiroid antikor pozitif ve negatif gruplarda tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK) oranları

Anti-tiroid antikorlardan herhangi biri pozitif olan hastalarda tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı %29,5, negatif olan hastalarda %18,1'di. ATA grubunda TEGK oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,013$ , OR:1,9, CI: 1,1-3,1).

Çalışma grubunu oluşturan hastalar sahip oldukları pozitif otoantikor sayısına göre yeniden gruplandırıldı ( Bkz. Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Otoantikor Pozitifliği Sayılarının Dağılımı

Pozitif otoantikor sayısı	Sıklığı (n)	Yüzde (%)
0	303/515	%58,8
1	136/515	%26,4
2	56/515	%10,9
3 ve üzeri	20/515	%3,8



**Grafik 4.10.** Pozitif otoantikor sayısı ile Tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı arasındaki ilişki

Otoantikor sayısı arttıkça tekrarlayan erken gebelik kaybı oranı anlamlı olarak artmaktadır ( $\rho = 0.19$ ,  $p < 0,001$ ) (Bkz. Grafik 4.10).

Otoantikorlar hastalarda 42 farklı kombinasyonda pozitif olarak saptandı. Sık olan kombinasyonlar tekrarlayan gebelik kaybı riski açısından Tablo 4.11.'de sıralanmıştır. İstatistiksel açıdan bu otoantikorların pozitif ve negatif olma durumlarıyla tekrarlayan erken gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi incelemek için karar ağacı tablosu yaptığımızda antiTG ve anti-fosfolipid antikor durumları diğer otoantikora oranla ön plana çıkmıştır (Bkz. Şekil 4.1).

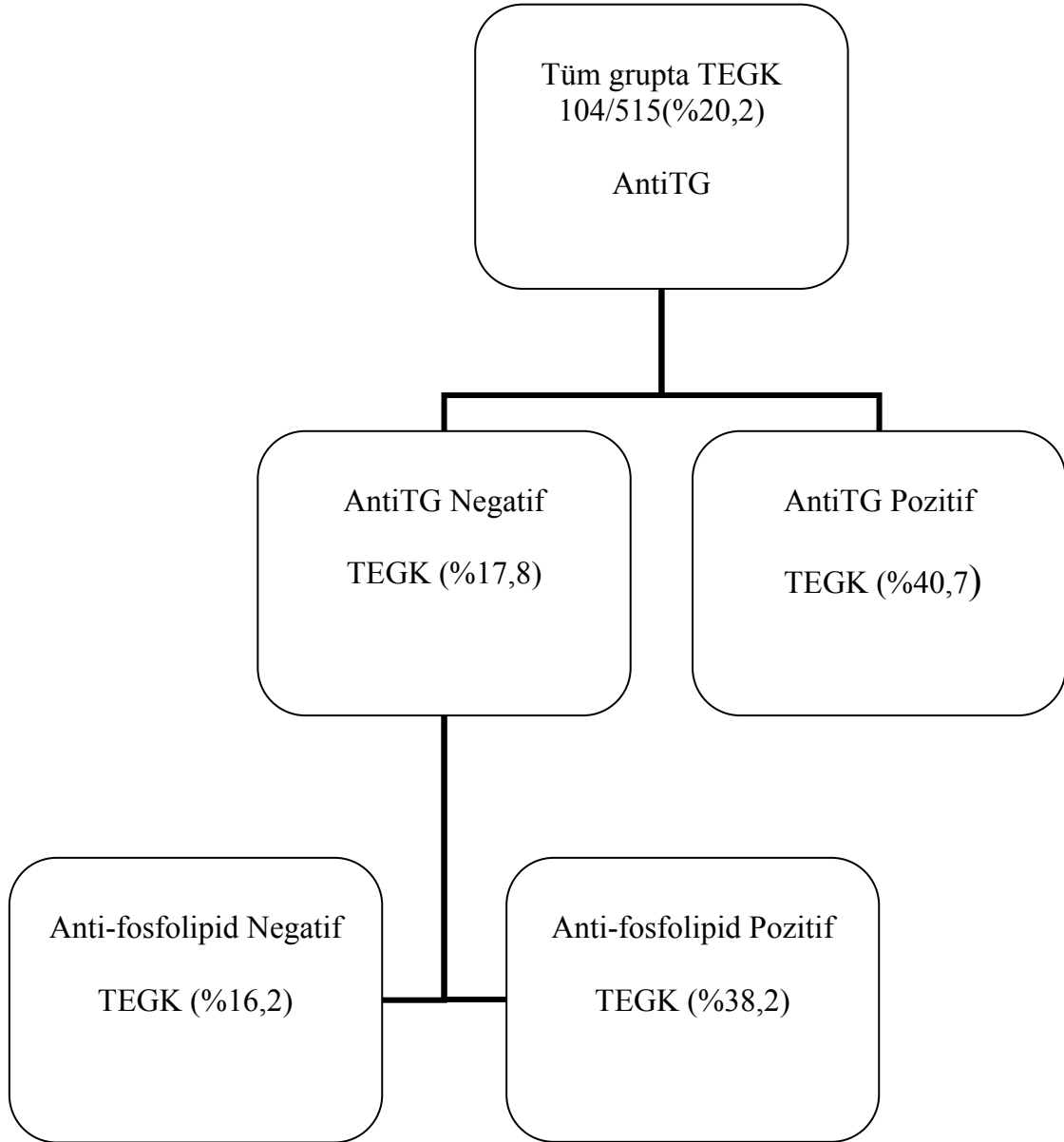
**Tablo 4.12.** En Sık ve En yüksek Oranda Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı ile İlişkisi Olan Otoantikor Kombinasyonları

Otoantikor kombinasyonu	Sıklığı (n)	TEGK oranı (%)
Anti-fosfolipid + AntiTG + Anti-mikrozomal	2	%100
Anti-fosfolipid + AntiTG	3	%66
AntiTG + AntiTPO + ANA	5	%60
AntiTG + Anti TPO	14	%50
AntiTG	11	%48
Anti-fosfolipid	18	%45
ASMA	11	%29
ANA	47	% 19
Tüm otoantikorlar negatif	312	%15
AntiTPO	26	%11

TEGK: Tekrarlayan erken gebelik kaybı

Bu 42 farklı kombinasyon içinde, otoantikorlar sıklıkla tek başına pozitif olarak saptandı. En sık kombinasyonu görülen otoantikor çifti 14 tane ile antiTG + antiTPO oldu.





**Şekil 4.1.** Tekrarlayan erken gebelik kayıp (TEGK) riskini öngörmeye en yüksek etkiye sahip otoantikorlar (CHAID:chi-square automatic interaction detection, regression tree)

#### 4.5. Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışma popülasyonu oluşturan hastaların son gebelikleri hastanemizde sonuçlanmıştır. Bu gebeliklerin sonuçlarının dağılımı tablo 4.13’de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Tüm Hastaların ve Grupların Son Gebeliklerinin Sonuçları

Gebelik sonucu	Tüm hastalar n=515 (%)	Otoantikor - n=303 (%)	Otoantikor + n=212 (%)
Term/Terme yakın sağlıklı doğum*	449/515 (%87,2)	268/303 (%88,4)	181/212(%85,4)
Preterm doğum	39/515 (%7,6)	23/303 (%7,6)	16/212 (%7,5)
Abortus	17/515 (%3,3)	7/303 (%2,3)	10/212 (%4,7)
Postpartum exitus	2/515 (%0,2)	1/303 (%0,3)	1/212 (%0,5)
İntrauterin exitus	2/515 (%0,2)	0/303 (%0,0)	2/212 (%0,9)
Doğum ağırlığı (Ort.±SS)	3036gr ± 628	<b>3081gr ± 654</b>	<b>2971gr ± 584</b>
Doğum haftası (Ort.±SS)	36,1 hf ± 5,6	<b>36,4 hf ± 5,9</b>	<b>35,5 hf ± 6,5</b>
Kord kanı pH (Ort.±SS)	7,28 ± 0,52	7,29 ± 0,54	7,26 ± 0,68

\*36<sup>0</sup> hafta ve üzeri doğumlar, Doğum ağırlığı için p=0,006. Doğum haftası için p=0,001.

Tüm gebeliklerin %87,2’sinin term sağlıklı sonuçlandığı saptandı. Preterm doğum %7,6’sında, abortus %3,2’sinde gözlemlendi. Ortalama doğum ağırlığı 3036gr, doğum haftası 36,1’di. Son gebeliklerinde, otoantikor pozitif hastaların büyük kısmı düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin tedavisi almışlardır. Otoantikor pozitif grupta term sağlıklı çocuk doğurma oranı %85,4, otoantikor negatif grupta %88,4 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sadece ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası otoantikor pozitif grupta istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde azdı (Bkz. Tablo 4.13).

İkinci basamakta otoantikor sonucu pozitif olan hastalar hikayelerinden, tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin alıp almama durumlarına göre incelendi. Çalışma grubu içerisinde otoantikor taraması pozitif olup tedavi almış 192 hasta, tedavi almamış 20 mevcuttu. Bu hastalar tedavi etkinliğini değerlendirmede kontrol grubu olarak kabul edildi. Tedavi alan ve almayan hastaların özellikleri tablo 4.14’de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Özellikleri

Değişken	Düşük doz LMWH + Aspirin (100mg) (n=192)	Tedavi yok n=20	p değeri
Yaş (Ort. ± SS)	32,5 ± 5,1	34,0 ± 5,0	0,71
Gravida (ortanca,maks-min)	3,0 (1 – 12)	2,5 (1 – 4)	0,72
TEGK oranları	58/192 (%30,2)	2/20 (%10)	0,21
Pozitif otoantikörler*	Anti TG	AntiTPO	
	Anti-fosfolipid	AntiTG	
	Anti TPO	Anti-fosfolipid	
	ANA	ANA	

\*En sık pozitif olan otoantikörler, TEGK: Tekrarlayan erken gebelik kaybı, LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

Tedavi ve kontrol grubu hastaları arasında yaş, gravida ve TEGK oranı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.15.** Otoantikör Pozitif Olan Hastalarda Tedavi Durumuna Göre Son Gebeliklerin Sonuçları

Gebelik sonucu	Düşük doz LMWH + Aspirin (100mg) (n=192)	Tedavi yok (n=20)	p değeri
<b>Term/Terme yakın sağlıklı doğum*</b>	<b>170/192 (%88,5)</b>	<b>11/20 (%55,0)</b>	<b>0,008</b>
Abortus	9/192 (%4,7)	3/20 (%15,0)	0,33
Preterm doğum	12/192 (%6,2)	4/20 (%20,0)	0,53
İntrauterin exitus	1/192 (%0,5)	1/20 (%5,0)	0,86
Postpartum exitus	0/192 (%0,0)	1/20 (%5,0)	0,66
<b>Doğum haftası</b> (Ort. ± SS)	<b>35,6 ± 6,1</b>	<b>33,2 ± 8,2</b>	<b>0,02</b>
Doğum ağırlığı (Ortanca,maks-min)	2955 (1050 - 4100)	3105gr (620 - 4150)	0,14
Kord kanı pH (Ort. ± SS)	7,27 ± 0,21	7,30 ± 0,07	0,87

\*36<sup>0</sup> hafta ve üzeri doğumlar. LMWH: Low molecular weight heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin tedavisi almış olan hastalarda term sağlıklı çocuk doğurma oranı %88,5, abortus oranı %4,7, preterm doğum oranı %6,2 bulundu. Tedavi almayan hasta grubunda term sağlıklı çocuk oranı %55, abortus oranı %20, preterm doğum oranı %20 bulundu. İki grup arasında term sağlıklı çocuk doğurma oranı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.008).

Bu çalışmada diğer bir açıdan, obstetrik hikayesinde tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların son gebeliklerinin sonuçlarını tedavi alıp almama durumlarına göre karşılaştırdık. TEGK olan 104 hasta içerisinde düşük molekül ağırlıklı heparin+aspirin tedavi almamış 10 hasta saptandı. Tedavi alan ve almayan hastalar son gebeliklerinin sonuçları açısından karşılaştırıldı (Bkz. Tablo 4.16)

**Tablo 4.16.** Hikayesinde Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı Olan Hastaların Tedavi Durumuna Göre Son Gebeliklerinin Sonuçları

Gebelik sonucu	Düşük doz LMWH + Aspirin (100mg) (n=94)	Tedavi yok (n=10)	p değeri
<b>Term/Terme yakın sağlıklı doğum*</b>	<b>76/94 (%80,9)</b>	<b>6/10 (%60,0)</b>	<b>p=0,03</b>
Abortus	9/94 (%9,6)	2/10 (%20,0)	p=0,33
Preterm doğum	9/94 (%9,6)	2/10 (%20,0)	p=0,53

\*36<sup>0</sup> hafta ve üzeri doğumlar, LMWH: Low molecular weight heparin

## 5. TARTIŞMA

Tüm gelişmelere, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen tekrarlayan gebelik kayıpları üreme tıbbının yönetimi ve tedavisi en zor alanlarından biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde evlilik yaşının ve dolayısıyla ilk gebelik yaşının yükselmesi çiftlerin başarılı, sağlıklı bir gebelik arzusunu ve beklentisini arttırmaktadır. Yapılan tüm sistematik incelemelere rağmen günümüz koşullarında tekrarlayan gebelik kayıplarının sadece yarısının nedeni ortaya konulabilmektedir. Bu nedenle gebelik kaybı olan hastaların yönetimi, tedavisi ve takibi giderek önem kazanmaktadır. İmmünolojik mekanizmalar tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde suçlanan mekanizmaların başında gelmektedir. Otoimmün hastalıklar ezici üstünlükle kadınlarda daha sıktır. Otoimmün hastalıkların tanısı bir takım laboratuvar ve klinik bulguların kombinasyonu ile konulmaktadır. Ancak günümüzde subklinik otoimmün hastalık kavramı iyice oturmuştur. Subklinik hastalık klasik klinik bulguları olmayan, genellikle sağlıklı görünen kişilerde otoantikörlerin varlığı ile karakterizedir. Subklinik otoimmün hastalık insidansının da kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir [146]. Organ spesifik veya sistemik otoantikörler immün sistemin kanda dolaşan birer ürünüdür. Çalışmamız, otoantikörlerin fetal kayıplardaki immünolojik mekanizmalar arasında yer alabilecekleri hipotezinden yola çıkılarak planlanmıştır.

Çalışmanın temel amacı, kadınlarda otoantikör varlığı ile tekrarlayan gebelik kaybı ve diğer obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemektir. Ayrıca bazı spesifik otoantikörlerin tekrarlayan erken fetal kayıp olgularındaki insidansını, prognostik önemlerini araştırmaktır.

Gebeliğin, otoantikör yapımını arttırdığını iddia eden çalışmalar olduğu gibi, otoantikör oluşumunun baskılandığını iddia eden çalışmalar da vardır. Normal gebeliklerin humoral bağışıklığa etkileri tam açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda tekrarlayan erken gebelik kaybı; en fazla bir yaşayan çocuğu olmak kaydıyla, ardışık, 20 haftadan küçük en az iki gebelik kaybı olması durumu olarak kabul edildi. Bu kriterlerle toplumda beklenen tekrarlayan erken gebelik kaybı sıklığı %5'dir [8]. Çalışma grubunu oluşturan hastaların obstetrik hikayelerinde

%42,5'nin en az bir kez abortus yaptığı ve yaklaşık beş hastanın birinde (%20,2) tekrarlayan gebelik kaybı hikayesi olduğu göz önüne alındığında; çalışma grubunun toplumu yansıtmadığı, fetal kayıp açısından topluma göre yüksek riskli bir grup olduğu söylenebilir (Bkz. Tablo 4.2).

Otoantikör varlığının, obstetrik hikaye ile olan ilişkisini araştırmak için hastalar otoantikörü olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldı. Ölçüm yapılan hastaların %41,2'sinde herhangi bir otoantikör pozitifliği saptandı. Otoantikör pozitif grupta ortalama yaş 32,8, negatif grupta 30,3 olarak bulundu. Andersen ve ark.'nın yaşın fetal kayıplar üzerine etkisini araştırmak için 1.2 milyon kadın üzerinde yapmış olduğu popülasyon temelli çalışmada 30-34 yaş arasında abortus oranı %15 olarak bulmuştur. Bu oran 40 yaşında %50, 45 yaşında %75'e çıkmaktadır. Neticede fetal kayıp için yaş tek başına bağımsız bir risk faktörüdür [18]. Gruplar arasında istatistiksel anlamı olan bu yaş farkı, abortus riski açısından klinik olarak anlamlı kabul edilebilir bir fark değildir. Ayrıca yaş ile birlikte otoantikör varlığının artma eğiliminde olduğu bilinen bir gerçektir. Otoantikör pozitif gruptaki hastaların ortalama yaşının 2,5 yaş fazla olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda otoantikör pozitif olan grupta obstetrik hikayede tekrarlayan gebelik kaybı, abortus, *blighted ovum* ve intrauterin exitus anlamlı olarak fazla görüldü. Literatürde tek tek pek çok otoantikör için fetal kayıplar ve gebelik komplikasyonları ilişkisi araştırılmıştır. Ancak herhangi bir otoantikör varlığı ile obstetrik hikaye ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızın sonuçları erken veya geç gebelik kayıplarıyla herhangi bir otoantikör varlığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı oranı, otoantikör pozitif grupta 2 kat daha sık gözlenmiştir (%28,3 vs %14,5). Obstetrik komplikasyonlar açısından bakıldığında otoantikör varlığında erken gebelik döneminde düşük tehdidi ve perinatal mortalite (intrauterin ex, ölü doğum) daha sık gözlendi (Bkz. Tablo 4.7). Bulgular, otoantikör varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları için bir risk faktörü olabileceği hipotezini destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda fetal kayıp sayısı arttıkça otoantikör prevalansının arttığı gözlendi (Bkz. Tablo 4.8). Bir gebelik kaybı olan hastalarda, gebelik kaybı olmayan hastalara göre otoantikör varlığı ihtimali 1,8 kat artarken fetal kayıp sayısı üç ve

üzeri olan hastalarda bu oran 3,1 kat artmış olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalarda bu açıdan yapılmış bir değerlendirme saptanmadı.

Otoantikörlerin etkisini tek tek irdelediğimizde; Tekrarlayan erken gebelik kaybı olan hastalarda, olmayanlara göre ANA, ENA, Anti-dsDNA, APA, ASMA, Anti TPO antikörleri açısından bir fark saptanmadı (Bkz. Tablo 4.9).

Antinükleer antikör; nonspesifik, sistemik bir otoantikördür. Normal toplumda yaş ile birlikte prevalansı %15'e kadar çıkmaktadır. ANA literatürde gebelik kayıpları ile ilişkisi incelenen ilk otoantikörlerden biridir. Xu ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 30 hastadaki ANA prevalansını, 61 sağlıklı gebe ve 61 sağlıklı gebe olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta %40, gebe olan kontrol grubunda %8,2, gebe olmayan grupta %5,6 ANA pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada ANA titresi, bizim çalışmamızda olduğu gibi 1/40 üzerinde pozitif kabul edilmiştir [147]. Buna karşın Bustos ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 118 hasta ile sağlıklı 125 kadında çeşitli otoantikör prevalanslarına bakmışlardır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan grup ile kontrol grubu arasında ANA açısından anlamlı fark bulamamışlardır (%13,5'e %11,2). Bu çalışmada ise ANA titresi 1/20 üzerinde pozitif kabul edilmiştir [146]. Shoenfeld ve ark. çalışmalarında çeşitli otoantikörlerin, otoimmün hastalık grubundaki (n=24), infertil hasta grubundaki (n=69), tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta grubundaki (n=109) sıklıklarını kontrol grubuyla kıyaslamışlardır [114]. ANA prevalansını, otoimmün hastalık grubunda (%40) kontrol grubuna (%5) göre anlamlı derecede yüksek bulmuşken, infertil grupta ve tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta ANA prevalansı açısından fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları literatürdeki son iki çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızda, tekrarlayan gebelik kaybı olan ve olmayan gruplarda, ANA prevalansı açısından fark saptanmamıştır (%25,0' e %17,8, p=0,09). Ancak dikkat edilmesi gereken bir nokta tüm bu çalışmalarda düşük ANA titreleri (1/20, 1/40) pozitif olarak kabul edilmiştir. Titre bağımlı bir etkileşim araştırılmamıştır. Çalışmamızda bu açıdan yaptığımız incelemede ANA titresi ile tekrarlayan gebelik kaybı oranı arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak hastaların ANA titresi ile fetal kayıp sayıları arasında zayıf (%8') bir ilişki saptanmıştır. Bu açıdan gebelik kayıplarıyla ANA'nın titre bağımlı ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bağ dokusu hastalıkları için bir otoantikör tarama testi olan ENA, literatürde çok az çalışmada gebelik kayıplarıyla olan ilişkisi açısından araştırılmıştır. Mavragani ve ark. yapmış oldukları çalışmada, ENA (üç alt tipi için) otoantikörü pozitif olan 70 hastanın gebelik sonuçlarını, yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. ENA otoantikörleri pozitif olan hastalarda bağımsız olarak 3-5 kat daha sık tekrarlayan gebelik kaybı oranı ve ölü doğum oranı saptamışlardır [148]. Buna karşın Marai ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 41 hasta ile 28 kontrol hastasını karşılaştırmışlardır. İki grup arasında ENA prevalansı açısından fark bulamamışlardır. Ancak aynı çalışmada ENA ile anti-tiroid antikörü kombinasyonu varlığında tekrarlayan gebelik kaybı ile güçlü ilişki saptamışlardır [3]. Çalışmamızın sonuçları, Marai ve ark. çalışmasına benzerdir (Bkz. Tablo 4.10). Ancak, her iki çalışmadaki ENA otoantikörü pozitif hasta sayısı Mavragani ve ark. çalışmasına göre çok azdır. Bu nedenle ENA ile tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisini netleştirebilmek için otoantikör pozitif hastaların daha fazla sayıda olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatüre ilaveten çalışmamızın sonuçları, ENA'nın tekrarlayan gebelik kaybı ile titre bağımlı bir ilişkisinin olmadığını gösterdi.

Anti-dsDNA antikörü, gebelik kayıpları ile ilişkisi açısından literatürde subklinik otoimmün hastalık çerçevesinde değerlendirilmemiştir. Genellikle Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) hastalarında antikör düzeyleri ve gebelik sonuçları üzerine olan etkisi incelenmiştir. Tomer ve ark. 46 SLE hastasında, anti-dsDNA ve anti-kardiyolipin düzeyine bakmışlardır. Anti-dsDNA'sı yüksek olan 8 hastada fetal kayıp oranını ve preterm doğum riskini daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca anti-kardiyolipin antiköründe kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirmişlerdir. Diğer yandan, bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan ve olmayan hastalarda anti-dsDNA prevalansı açısından bir farklılık saptanmadı. Ancak burada hasta sayısının azlığı nedeniyle sonuçlardaki herhangi bir farklılığın maskelenebileceği unutulmamalıdır. Bizim çalışma grubumuzdaki anti-dsDNA(+) beş hastanın üçü SLE tanısı olmayan, ikisi ise geçmişte SLE tanısı olan ama gebeliklerini aktif hastalık döneminde geçirmeyen hastalardı. Obstetrik hikayedeki komplikasyonlar açısından anti-dsDNA(+) hastalarda, preeklampsi ve polihidramnios sınırda anlamlı olacak şekilde fazla saptandı ( $p=0,05$ ). Ancak hasta sayısının az olması, üstelik anti-



dsDNA(+) 5 hastanın birinde tip 1 DM, bir tanesinde de gestasyonel diabetin eşlik etmesi bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Anti parietal antikor (APA) gastrik parietal hücelere karşı gelişen bir oto antikor olup normal toplumda da %2-5'sıklığında pozitif saptanır. Çalışma grubumuzda literatürle uyumlu şekilde prevalansı %2,7 (14/515) bulundu. Tekrarlayan gebelik kaybı olan ve olmayan hastalarda APA prevalansı açısından bir farklılık saptanmadı (Bkz. Tablo 4.10). Bustos ve ark.' da yapmış oldukları çalışmada APA prevalansını tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta %7,6, kontrol grubunda %2,4 bulmuşlar ve istatistiksel bir fark saptamamışlardır [146]. Araştırmacılar aynı çalışmada, Çölyak hastalığı antikorları olan anti-gliadin ve anti-transglutaminaz antikorları tekrarlayan gebelik kaybı grubunda anlamlı derecede fazla saptamışlardır. Bu antikorlar açısından bizim çalışmamızda bir inceleme yapılmamıştır. Ancak çalışmamızda literatüre ilave olarak APA için titre bağımlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı ve fark bulunmadı.

Anti-*smooth muscle* antikor (ASMA), tip 1 otoimmün hepatit için spesifik bir otoantikordur. Otoimmün tiroidit gibi diğer immünolojik hastalıklarlada %15-20'ye varan oranlarda pozitif olabilir. Bustos ve ark. yapmış oldukları çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan 118 hastada ASMA prevalansını %10,1, kontrol grubunda %5,6 bulmuşlardır. Aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda gebelik kaybı olan hastalarda % 5,8, olmayanlarda %3,6 olarak bulundu ve farklılık saptanmadı. Literatürde ASMA ile tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisini karşılaştıran başka bir çalışma daha yoktur. Fetal kayıp sayısı ile titre bağımlı bir ilişki araştırılmadı, çünkü hastaların büyük çoğunluğu 1/80 titrede pozitifdi.

Anti-mitokondrial antikor (AMA); primer bilier siroz tanısında serolojik bir belirteçdir ve 9 tane alt tipi vardır. Literatürde gebelikle ilişkisi açısından yoğun araştırılmış bir otoantikordur. Özellikle de AMA M5 tipi üzerinde durulmuştur. Buskes ve ark. çalışmalarında, tekrarlayan gebelik kaybı ve kontrol grubunda AMA sonucu pozitif olan hasta saptamamışlar ve değerlendirme yapamamışlardır. La Rosa ve ark. ise antikor spesifiklerini araştırdıkları çalışmalarında, 58 AMA M5 pozitif hastanın serolojik bulguları ile klinik bulgularını incelemişlerdir. Çalışmada AMA M5, %50 SLE ile birlikte sekonder antifosfolipid sendromu ile, %24 primer

antifosfolipid sendromu ile birliktelik göstermiştir. AMA'ya %50-80 oranında anti-kardiyolipin, anti-beta2-glikoprotein-I, lupus antikoagulanı gibi otoantikolar eşlik etmiştir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde AMA M5 varlığı tekrarlayan gebelik kaybı ve trombositopeni arasında güçlü ilişkili bulmuşlardır [149]. Andrejevic ve ark. çalışmalarında 71 tane AMA M5 antikoru pozitif hastayı 8 yıl izlemişlerdir. Hastaların %40'nın diğer antifosfolipid antikoları (lupus-antikoagulanı, antikardiyolipin) yokluğunda dahi klinik açıdan antifosfolipid antikor sendromu tanı kriterlerini yakaladıklarını saptamışlardır [150]. Literatüre bu gözle bakıldığında; AMA'yı antifosfolipid antikor sendromu için bir serolojik belirteç olarak önermektedir [151-153]. Dolayısıyla AMA açık şekilde tekrarlayan gebelik kayıplarıyla suçlanmaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürü destekler niteliktedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda %4,8 AMA prevelansı, kontrol grubunda ise AMA prevelansı sadece %0,5 saptandı (p=0,001). AMA'nın tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda görülme riski 10,3 kat daha fazla bulundu (Bkz. Tablo 4.10). Bu bulgular ışığında tüm açıklanmamış tekrarlayan gebelik kayıplı olgularda taranması, yerinde bir karar olacaktır.

Antifosfolipid antikor sendromu (APAS), tekrarlayan gebelik kayıplarıyla karakterize, tanı için klinik ve laboratuvar parametreleri olan, literatürde, obstetrisyenler ve jinekologlar arasında yaygın kabul görmüş bir antitedir. Tüm tekrarlayan gebelik kayıplarının %7 - %25'nin APAS' bağlı olduğu düşünülmektedir [154]. Anti-kardiyolipin, lupus antikoagulanı ve anti-beta-2 glikoprotein-1 bu sendrom içinde en çok adı geçen otoantikolardır. Hayvan deneylerinde bu otoantikoların her birinin gebelik sonuçları üzerinde patojenik etkili oldukları gösterilmiştir [155]. Gebelik kayıpları, antifosfolipid antikorlu olgularda her safhada olabilmektedir. Bu otoantikoların, fetal trofoblast, damar endoteli, maternal desidual hücreleri etkileyerek implantasyonu bozdukları, kompleman ilişkili plasental inflamasyon ve sitokin aktivasyonu yaptıkları ve ayrıca trombojenik etki ile plasental infarktlara yol açtıkları gösterilmiştir [156]. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda anti-kardiyolipin prevelansını %5 - %51, lupus antikouglanını ise %0 - %20 arasında rapor eden çalışmalar vardır [157]. Literatürdeki çalışmalarda genellikle her bir antikor için ayrı ayrı sonuç verilmiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak anti-kardiyolipin veya lupus antikoagulanlarından herhangi birinin pozitif

olması kriter olarak alındı. Opatrny ve ark. bilinen otoimmün hastalığı olmayan kadınlarda, tekrarlayan gebelik kayıpları ile antifosfolipid antikor ilişkisi araştırmak için 25 farklı çalışmayı incelemişlerdir. Metaanalizlerinin sonucunda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda anti-kardiyolipin ve lupus antikoagülanını anlamlı derecede yüksek bulmuşlar anti beta-2 glikoprotein için fark saptamamışlardır [158].

Çalışmamızda da, anti-fosfolipid antikor prevelansı, tekrarlayan gebelik kaybı grubunda %18,3 ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (kontrol grubu %5,6  $p<0,001$ ). Ayrıca erken gebelik komplikasyonu olan abortus imminens hikayesi anti-fosfolipid antikor pozitif olan hastalarda daha sık saptandı. Shoenfeld ve ark. 269 hasta üzerinde, otoantikorların üreme problemleri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda anti-fosfolipid antikorları kontrol grubuna göre artmış prevelansta bulmuşlardır (%11'e karşı %2,5). Ayrıca çalışmalarında, ölü doğum, intrauterin exitus gibi geç gebelik komplikasyonlarını anti-fosfolipid antikor pozitif grupta daha fazla saptamışlardır [114]. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bulguyu desteklemektedir. Herhangi bir anti-fosfolipid antikor pozitif hastaların obstetrik hikayelerinde İUGG, intrauterin ex, ölü doğum ve oligohidramnios anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10). Literatürde de anti-fosfolipid antikorlu olgularda herhangi bir trimester düşüğüne özel bir eğilim bulunamamıştır, fetal kayıp birinci, ikinci, üçüncü trimesterde dahi olabilmektedir. Bu otoantikor grubu daha pek çok çalışmada tekrarlayan gebelik kayıpları, geç gebelik komplikasyonları ve infertilite ile ilişkilendirilmiştir [146]. Literatürde az da olsa ilişki bulmayan yazılar vardır. Marai ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 38 olguda anti-fosfolipid antikor prevelansları açısından kontrol grubu ile fark bulmamışlardır [3]. Yine de bu çalışma için denek sayısının az olması farklılığın ortaya çıkmasına engel olmuş olabilir. Ayrıca anti-fosfolipid antikorlar %2-5 oranında normal sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir. Bu açıdan bu antikorların tekrarlayan gebelik kaybı için patognomonik olduğunu söylemek güçtür. Ancak aralarında yüksek bir ilişki olduğu aşıkardır. Bu açıdan, tüm açıklanmamış tekrarlayan gebelik kayıplı olgularda bir biyolojik belirteç olarak araştırılması, uygun bir karar olacaktır.

Son on yıl içinde, anti-tiroid antikorları (ATA) ile tekrarlayan gebelik kayıplarını ilişkilendiren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Hatta anti-tiroid antikorlar, risk altındaki gebeler için bağımsız bir gösterge olarak öne sürülmüştür [157, 159]. Ancak günümüzde mekanizma halen açık değildir. Tiroid oto-antikorların varlığının, immün sistemin jeneralize şekilde aktivasyonuna yol açtığı ve sonuçta fetoplasental yatağa karşı artmış otoimmün bir reaktivite oluştuğu ileri sürülmektedir [159]. İlk kez 1990 yılında Stagnaro- Gereen ve ark. 552 tane ilk trimester gebe üzerinde ATA varlığında, titreden, yaştan ve diğer etkenlerden bağımsız düşük riskinin iki kat arttığını göstermişlerdir (%17'ye %8,4, p=0,011) [160]. Glinoe ve ark. da ATA (+) ötiroid kadınlarda, negatif olanlara göre abortus oranının 4 kat arttığını göstermişlerdir (%13,3'e %3,3, p=0,001) [161]. Ancak Pratt ve ark. tekrarlayan gebelik kaybı olan 45 olguda ATA ve başka birçok otoantikoru kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. ATA için bir fark bulamamışlardır [162]. Literatürde ATA prevalansı normal gebelerde %15-20, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda %20-%25 civarı rapor edilmiştir [157]. Negro ve ark. 984 ötiroid gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ATA(+) grupta düşük oranını %13,8, ATA(-) grupta ise %2,4 bulmuşlardır [163]. Bizim çalışmamızda da büyük oranda literatürdeki çalışmalara paralel sonuçlar elde edildi, ATA(+) hastalarda tekrarlayan gebelik kaybı oranı, ATA(-) hastalara göre yaklaşık 2 kat yüksek bulundu (%29,5'e %18,1 p=0,013, OR:1,9).

Marai ve ark. 38 tekrarlayan gebelik kaybı olan olguda anti-TPO prevalansını %21, kontrol grubunda ise %0 bulmuşlardır [3]. Buna karşın Shoenfeld ve ark. daha geniş bir çalışmada genel olarak ATA varlığı ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında bir ilişki bulmamışken, alt grup otoantikoru olan anti-TG ile kuvvetli ilişki saptamışlardır [114]. Bizim çalışmamızda anti-tiroid antikorlar, grup olarak değil de tek tek analiz edildiğinde, Shoenfeld ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuçlar elde edildi. Tekrarlayan gebelik kaybı açısından anti-TPO riski arttırmazken, anti-TG'nin riski 3,8 kat, anti-mikrozomal antikoru 4,9 kat arttırdığı saptandı (Bkz. Tablo 4.10). Bizim çalışmamızda literatüre ilave olarak anti-tiroid antikorların gebelik kayıpları üzerine etkilerinin titre ile ilişkili olmadığı gözlemlendi (Bkz. Grafik7.). Literatür incelemesinden görüleceği üzere, tümünde olmasa da çalışmaların çoğunda ATA varlığı ile yüksek fetal kayıp oranı ilişkilidir. Ancak mekanizma hala açık değildir.

Düşükleri önlemek için ötiroid, ATA (+) kadınlarda gebeliğin erken döneminde tiroksin kullanımı etkili olabilir [163]. Ancak kesin kanıya varmak için daha geniş hasta serileri üzerinde plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatüre ilave olarak çalışmamızın özgün sorularından biri: “Acaba otoantikörler tek yerine kombine olduklarında veya sayıları arttığında gebelik kayıpları ile ilişkisi nasıldır?”. Çalışmamızda, pozitif olan otoantikör sayısı arttıkça gebelik kaybı oranının da arttığı bulundu (Bkz. Grafik 10).

Çalışmamızdaki otoantikör kombinasyonları ve bunların gebelik kayıpları ile olan ilişkisi araştırıldığında, üçlü kombinasyonların nadir ama yüksek riskli olduğu, daha çok ikili kombinasyonların olduğu gözlemlendi (Bkz. Tablo 4.12). En yüksek riskli ikili kombinasyon %66’lık tekrarlayan gebelik kaybı oranı ile antiTG + anti-fosfolipid antikör birlikteliği oldu. Yine tekrarlayan gebelik kaybı için karar ağacı analizi yaptığımızda en güçlü ilişki bu iki otoantikör için olmuştur (Bkz. Şekil 1). Literatürde otoantikör kombinasyonu etkisini araştıran bir çalışma vardır. Marai ve ark. 38 tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta üzerinde antiTG + antiTPO + ENA kombinasyonunu en yüksek riskli olarak bulmuşlardır[3]. Neticede, genellikle otoantikörlerin birden çok olması riski arttırmaktadır. Bu açıdan risk altındaki hastalarda otoantikörlerin serolojik bir gösterge olarak çoklu bakılmaları uygun olabilir.

Literatürde tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde en sık kullanılan ajanlar, düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin olmuştur. Empson ve ark. 2002 yılında yapmış oldukları literatür derlemesinde, APAS’da aspirinin tek başına gebelik kayıplarını azaltmadığı, oysa heparin ile beraber aspirin kullanmanın gebelik kaybı riskini yarıya düşürdüğünü saptamışlardır [136]. Noble ve ark. 50 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında UFH + düşük doz aspirin tedavisi ile LMWH + düşük doz aspirin tedavisi arasında fark bulmamışlardır [138]. Rai ve ark. aspirin (81mg/gün) ile UFH (10000 Ü/gün) + aspirin tedavisini kıyaslamışlar ve heparinle kombine grubda tedaviyi daha etkin bulmuşlardır (Term sağlıklı çocuk oranını %71’e %42) [139]. APAS’da LMWH + düşük doz aspirin tedavisinin etkinliğinden yola çıkarak, Carp ve ark. TEGK ve trombofilisi olan 85 hastada LMWH tedavisinin hiç tedavi verilmemesine göre etkinliğini göstermişlerdir (Term sağlıklı çocuk oranı %70,2’ye %43,8). İlk kez Tzafettas ve ark. TEGK’ sı olan

38 kadın üzerinde LMWH+düşük doz aspirin tedavisinin trombofilisi olan grup ile nedeni açıklanamayan grupta benzer derecede etkin olduğunu göstermişlerdir [143]. Daha pek çok çalışmada, APAS veya APAS olmayan tekrarlayan gebelik kayıplarında düşük molekül ağırlıklı heparin ile beraber aspirin kullanmanın yararı gösterilmiştir [138]. Ayrıca literatürde kompleks ve büyük bir molekül olan heparinin, fetusa geçmediği ve herhangi bir zararının olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir [164]. Heparin + aspirin kullanmanın faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır [116]. Ancak yine de tekrarlayan gebelik kaybı gibi yönetimi, takibi zor olan hastalarda dünyada yaygın kullanılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında literatürde faydalı olduğunu gösteren çalışmalar varken, çalışma amaçlı hastaları randomize edip bir kısmına tedavi vermemenin etik yönlerinin de tartışılması gereklidir. Biz çalışmamızda tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için tedavi almamış bir hasta grubu oluşturmadık, ancak hastaların hikayelerinden çalışma grubumuz içinde çeşitli nedenlerle (ihmal, geç başvuru, takipsizlik dış merkezden sevk...) hastaların bir kısmının tedavi olmadığını saptadık. Bu durum bize küçük de olsa (n=20) tedavi etkinliğini kıyaslama olanağı sağladı. Tedavi alan ve alamayan hastaların yaş, gebelik sayısı ve tekrarlayan gebelik kaybı oranı açısından farklı olmaması da karşılaştırmayı daha olanaklı kıldı. Neticede birincil sonuç olarak term, sağlıklı çocuk doğurma oranı alındığında tedavi alan grupta %88 tedavi alamayan grupta ise %55 olarak bulundu. Ayrıca tedavi almayan grupta ortalama doğum haftası tedavi alanlara göre anlamlı derecede küçük bulundu (Bkz. Tablo 4.15).

Çalışmamız literatürde sadece otoantikoru pozitifliği olan hastalarda aspirin + heparin tedavisinin etkinliğini kıyaslayan ilk çalışma olma özelliğindedir.

Literatür ve çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak fetal kayıp eğer otoimmün problem birlikteliğinde ise profilaktik doz LMWH ve düşük doz aspirin tedavisinin faydalı olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak daha kesin sonuçlar için prospektif randomize kontrollü, çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızda birkaç önemli sınırlılık bulunmaktadır. Bunlardan ilki çalışmanın prospektif, randomize olmaması ve retrospektif çalışmaların doğası gereği yanlılığa açık olmasıdır. Hastaların randomize edilmemesi nedeniyle daha yüksek oranda, refere edilen riskli gebeler çalışma grubunu oluşturmuştur. Otoantikör pozitif ve negatif gruplardaki hastaların ortalama gebelik sayıları farklıdır. Düşük riskli hastalar çalışma grubunda, daha az sayıda kalmıştır. Bu nedenle otoantikör düzeylerinin görülme sıklığı ile ilgili tüm gebeler için doğrudan yorum yapılamayacaktır.

Geçmiş klinik tecrübeler ve literatürde faydalı olduğunu gösteren yazılara dayanarak otoantikör pozitifliği olan gebeler genellikle tedavi almışlardır. Bununla beraber çalışma grubunun içinde otoantikör pozitifliği olan; ancak çeşitli nedenlerle tedavi almamış hastalar tespit edilmiştir. Bu nedenle, tedavi etkinliğini değerlendirmek için yanlılık riski olan küçük, nonrandomize bir kontrol grubu olmuştur. Kontrol grubundaki hastalar kötü gebelik komplikasyonları nedeniyle başvurmuş, daha yüksek riskli bir grup olabilir. Bu da tedavi etkinliğinin çok üstün çıkmış olmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle tedavinin etkinliği hakkında kesin bir yargıya varmak güçtür. Yine de üreme tıbbının yönetimi zor, pek çok soru işaretleriyle dolu olan tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisi hakkında bir fikir vermektedir.

Çalışmanın tasarımı nedeniyle neden – sonuç ilişkileri kurmak olanaklı değildir. Sadece saptanan bulgular arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır.

## 7. SONUÇLAR

- Otoantikör varlığı olan hastaların obstetrik özgeçmişlerinde abortus, *blighted ovum*, intrauterin exitus istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir. Literatürde tek tek pek çok otoantikör için fetal kayıplar ve gebelik komplikasyonları ilişkisi araştırılmıştır. Ancak herhangi bir otoantikör varlığı ile obstetrik hikaye ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızın sonuçları erken veya geç gebelik kayıplarıyla herhangi bir otoantikör varlığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Otoantikör varlığında tekrarlayan gebelik kaybı prevelansının iki kat fazla olduğu saptanmıştır. (%28,3'e %14,5). Bulgular, otoantikör varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları için bir risk faktörü olabileceği hipotezini destekler niteliktedir.
- Fetal kayıp sayısı arttıkça, otoantikör varlığı prevelansının artmış olduğu saptanmıştır.
- ANA, ENA, anti-dsDNA, APA, ASMA, anti-TPO antikörleri varlığı ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak ENA, anti-dsDNA gibi otoantikör açısından hasta sayılarının az olması nedeniyle olası bir ilişki maskelenmiş olabilir.
- Anti-fosfolipid antikörler, anti-tiroid antikörler (anti-TG, anti-mikrozomal), anti-mitokondrial antikör (AMA) tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur.
- Mekanizma hala net bilinmese de gebelik kayıpları ile anti-tiroid antikörler (ATA) arasında literatüre paralel olarak ilişkili bulunmuştur.
- Özellikle ikinci trimester, yani perinatal dönem kayıpların anti-fosfolipid antikör grubu hastalarda daha fazla olduğu ve antifosfolipid antikörlerin kötü perinatal gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Pozitif otoantikör sayısı arttıkça, gebelik kaybı oranının da arttığı gözlenmiştir.
- Literatüre ilave olarak otoantikör ile fetal kayıplar arasındaki ilişkinin, antikör titresine bağımlı olmadığı gözlenmiştir.



- Otoantikörlerin tek tek pozitifliklerinden çok kombine şekilde pozitif olmalarının gebelik kayıpları ile daha kuvvetli bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. En riskli kombinasyon anti-TG + anti-fosfolipid kombinasyonu olarak bulunmuştur. Bu açıdan risk altındaki hastalarda, otoantikörlerin serolojik bir belirteç olarak çoklu bakılmaları uygun olabilir.
- Literatüre ilave olarak çalışmamız, otoantikör pozitifliği olan hastalarda, düşük doz aspirin + düşük doz LMWH tedavisinin etkinliğini kıyaslayan, ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmanın sonuçları, fetal kayıp eğer otoimmün problem ile birlikte ise profilaktik doz LMWH ve düşük doz aspirin tedavisinin faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hasta üzerinde prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Christiansen, O.B., *Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006. **18**(3): p. 304-12.
2. Ogasawara, M., et al., *Prevalence of autoantibodies in patients with recurrent miscarriages*. Am J Reprod Immunol, 1999. **41**(1): p. 86-90.
3. Marai, I., et al., *Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages*. Am J Reprod Immunol, 2004. **51**(3): p. 235-40.
4. Blank, M., et al., *Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(8): p. 3069-73.
5. P, M., *A study of abortion sequences*. J obstet Gynaecol Br Emp, 1938. **45**(932).
6. Warburton, D. and F.C. Fraser, *Spontaneous Abortion Risks in Man: Data from Reproductive Histories Collected in a Medical Genetics Unit*. Am J Hum Genet, 1964. **16**: p. 1-25.
7. Poland, B.J., et al., *Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion*. Am J Obstet Gynecol, 1977. **127**(7): p. 685-91.
8. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S60.
9. Clifford, K., R. Rai, and L. Regan, *Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage*. Hum Reprod, 1997. **12**(2): p. 387-9.
10. Toth, B., et al., *Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment*. J Reprod Immunol. **85**(1): p. 25-32.
11. Cook, C.L. and D.D. Pridham, *Recurrent pregnancy loss*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1995. **7**(5): p. 357-66.
12. Abramson, J. and A. Stagnaro-Green, *Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story*. Thyroid, 2001. **11**(1): p. 57-63.
13. Kutteh, W.H., *Recurrent pregnancy loss: an update*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1999. **11**(5): p. 435-9.
14. Kwak-Kim, J., K.M. Yang, and A. Gilman-Sachs, *Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation*. J Obstet Gynaecol Res, 2009. **35**(4): p. 609-22.
15. Stirrat, G.M., *Recurrent miscarriage*. Lancet, 1990. **336**(8716): p. 673-5.
16. Hatasaka, H.H., *Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence*. Clin Obstet Gynecol, 1994. **37**(3): p. 625-34.
17. Regan, L., P.R. Braude, and P.L. Trembath, *Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion*. BMJ, 1989. **299**(6698): p. 541-5.
18. Nybo Andersen, A.M., et al., *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study*. BMJ, 2000. **320**(7251): p. 1708-12.
19. Porcu, G., et al., *Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **88**(1): p. 81-4.
20. Makino, T., et al., *Survey of 1120 Japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992. **44**(2): p. 123-30.

21. Troiano, R.N., *Magnetic resonance imaging of mullerian duct anomalies of the uterus*. Top Magn Reson Imaging, 2003. **14**(4): p. 269-79.
22. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome*. Fertil Steril, 2000. **73**(1): p. 1-14.
23. Devi Wold, A.S., N. Pham, and A. Arici, *Anatomic factors in recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med, 2006. **24**(1): p. 25-32.
24. Salim, R., et al., *A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage*. Hum Reprod, 2003. **18**(1): p. 162-6.
25. Grimbizis, G.F., et al., *Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(2): p. 161-74.
26. Rackow, B.W. and A. Arici, *Reproductive performance of women with mullerian anomalies*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(3): p. 229-37.
27. Reichman, D., M.R. Laufer, and B.K. Robinson, *Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review*. Fertil Steril, 2009. **91**(5): p. 1886-94.
28. Acien, P., M. Acien, and M. Sanchez-Ferrer, *Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification*. Hum Reprod, 2004. **19**(10): p. 2377-84.
29. Strassmann, E.O., *Fertility and unification of double uterus*. Fertil Steril, 1966. **17**(2): p. 165-76.
30. Acien, P., *Reproductive performance of women with uterine malformations*. Hum Reprod, 1993. **8**(1): p. 122-6.
31. Raga, F., et al., *Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies*. Hum Reprod, 1997. **12**(10): p. 2277-81.
32. Kaufman, R.H., et al., *Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **137**(3): p. 299-308.
33. Goldberg, J.M. and T. Falcone, *Effect of diethylstilbestrol on reproductive function*. Fertil Steril, 1999. **72**(1): p. 1-7.
34. Propst, A.M. and J.A. Hill, 3rd, *Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med, 2000. **18**(4): p. 341-50.
35. Schenker, J.G. and E.J. Margalioth, *Intrauterine adhesions: an updated appraisal*. Fertil Steril, 1982. **37**(5): p. 593-610.
36. Hart, R., et al., *A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception*. Hum Reprod, 2001. **16**(11): p. 2411-7.
37. Surrey, E.S., A.K. Lietz, and W.B. Schoolcraft, *Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome*. Fertil Steril, 2001. **75**(2): p. 405-10.
38. Taylor, H.S., *The role of HOX genes in human implantation*. Hum Reprod Update, 2000. **6**(1): p. 75-9.
39. Rackow, B.W. and H.S. Taylor, *Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity*. Fertil Steril. **93**(6): p. 2027-34.
40. Horne, A.W. and H.O. Critchley, *The effect of uterine fibroids on embryo implantation*. Semin Reprod Med, 2007. **25**(6): p. 483-9.

41. *ACOG practice bulletin. Cervical insufficiency.* Int J Gynaecol Obstet, 2004. **85**(1): p. 81-9.
42. Williams, M. and J.D. Iams, *Cervical length measurement and cervical cerclage to prevent preterm birth.* Clin Obstet Gynecol, 2004. **47**(4): p. 775-83; discussion 881-2.
43. Drakeley, A.J., D. Roberts, and Z. Alfirevic, *Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD003253.
44. Althuisius, S.M., et al., *Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone.* Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(4): p. 907-10.
45. Ohno, M., T. Maeda, and A. Matsunobu, *A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi.* Obstet Gynecol, 1991. **77**(3): p. 394-8.
46. Warren, J.E. and R.M. Silver, *Genetics of pregnancy loss.* Clin Obstet Gynecol, 2008. **51**(1): p. 84-95.
47. Jacobs, P.A., *The role of chromosome abnormalities in reproductive failure.* Reprod Nutr Dev, 1990. **Suppl 1**: p. 63s-74s.
48. Simpson, J.L., *Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis.* Am J Med Genet, 1990. **35**(2): p. 165-73.
49. Nielsen, J. and M. Wohler, *Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark.* Hum Genet, 1991. **87**(1): p. 81-3.
50. Robinson, W.P., et al., *Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment.* Am J Med Genet, 1999. **84**(1): p. 34-42.
51. Warburton, D., *The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in utero selection?* Prog Clin Biol Res, 1989. **311**: p. 165-81.
52. Kline, J., et al., *Trisomic pregnancy and earlier age at menopause.* Am J Hum Genet, 2000. **67**(2): p. 395-404.
53. Stephenson, M.D., K.A. Awartani, and W.P. Robinson, *Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study.* Hum Reprod, 2002. **17**(2): p. 446-51.
54. Rubio, C., et al., *Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples.* Hum Reprod, 2003. **18**(1): p. 182-8.
55. Sierra, S. and M. Stephenson, *Genetics of recurrent pregnancy loss.* Semin Reprod Med, 2006. **24**(1): p. 17-24.
56. Hassold, T., et al., *A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions.* Ann Hum Genet, 1980. **44**(Pt 2): p. 151-78.
57. Stephenson, M.D., *Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples.* Fertil Steril, 1996. **66**(1): p. 24-9.
58. Sugiura-Ogasawara, M., et al., *Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations.* Fertil Steril, 2004. **81**(2): p. 367-73.
59. Carp, H., et al., *Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage.* Fertil Steril, 2004. **81**(5): p. 1296-301.

60. *ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 2002. 78(2): p. 179-90.*
61. Rubio, C., et al., *Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. Am J Reprod Immunol, 2005. 53(4): p. 159-65.*
62. Bagislar, S., et al., *Extremely skewed X-chromosome inactivation patterns in women with recurrent spontaneous abortion. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2006. 46(5): p. 384-7.*
63. Sullivan, A.E., et al., *Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. Obstet Gynecol, 2003. 101(6): p. 1236-42.*
64. Penzes, M., et al., *HLA-G gene polymorphism in the normal population and in recurrent spontaneous abortion in Hungary. Transplant Proc, 1999. 31(4): p. 1832-3.*
65. Karhukorpi, J., T. Laitinen, and A.S. Tiilikainen, *HLA-G polymorphism in Finnish couples with recurrent spontaneous miscarriage. Br J Obstet Gynaecol, 1997. 104(10): p. 1212-4.*
66. Abbas, A., et al., *Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions. Eur J Immunogenet, 2004. 31(6): p. 275-8.*
67. Hogge, W.A., et al., *Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association? Am J Obstet Gynecol, 2007. 196(4): p. 384 e1-6; discussion 384 e6-8.*
68. Rai, R. and L. Regan, *Recurrent miscarriage. Lancet, 2006. 368(9535): p. 601-11.*
69. Matovina, M., et al., *Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. Fertil Steril, 2004. 81(3): p. 662-9.*
70. Llahi-Camp, J.M., et al., *Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. Hum Reprod, 1996. 11(7): p. 1575-8.*
71. Ralph, S.G., A.J. Rutherford, and J.D. Wilson, *Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. BMJ, 1999. 319(7204): p. 220-3.*
72. Hay, P.E., et al., *Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. BMJ, 1994. 308(6924): p. 295-8.*
73. Ugwumadu, A., et al., *Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. Lancet, 2003. 361(9362): p. 983-8.*
74. Brocklehurst, P., M. Hannah, and H. McDonald, *Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000262.*
75. Arredondo, F. and L.S. Noble, *Endocrinology of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med, 2006. 24(1): p. 33-9.*
76. Szlachter, N., et al., *Myometrial inhibiting activity of relaxin-containing extracts of human corpora lutea of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1980. 136(5): p. 584-6.*

77. Csapo, A.I., M.O. Pulkkinen, and W.G. Wiest, *Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients*. Am J Obstet Gynecol, 1973. **115**(6): p. 759-65.
78. Insler, V., *Corpus luteum defects*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1992. **4**(2): p. 203-11.
79. Tuckerman, E., et al., *Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 196-205.
80. Phung Thi, T., J.R. Byrd, and P.G. McDonough, *Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion*. Fertil Steril, 1979. **32**(4): p. 389-95.
81. Karamardian, L.M. and D.A. Grimes, *Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(5): p. 1391-8.
82. Ogasawara, M., et al., *Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies?* Fertil Steril, 1997. **68**(5): p. 806-9.
83. Haas, D.M. and P.S. Ramsey, *Progestogen for preventing miscarriage*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD003511.
84. McNatty, K.P. and R.S. Sawers, *Relationship between the endocrine environment within the Graafian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro*. J Endocrinol, 1975. **66**(3): p. 391-400.
85. Hirahara, F., et al., *Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials*. Fertil Steril, 1998. **70**(2): p. 246-52.
86. Davis, L.E., et al., *Thyrotoxicosis complicating pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(1): p. 63-70.
87. Kriplani, A., et al., *Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1994. **54**(3): p. 159-63.
88. Wakim, A.N., et al., *Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells*. Fertil Steril, 1993. **59**(6): p. 1187-90.
89. Steinberger, E., et al., *Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normoprolactinemic patients with ovulatory dysfunction and its use for selection of candidates for bromocriptine therapy*. J Endocrinol Invest, 1990. **13**(8): p. 637-42.
90. Abalovich, M., et al., *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*. Thyroid, 2002. **12**(1): p. 63-8.
91. Casey, B.M., et al., *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 239-45.
92. Stephenson, M. and W. Kutteh, *Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss*. Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(1): p. 132-45.
93. Poppe, K., B. Velkeniers, and D. Glinde, *The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(7): p. 394-405.
94. Ford, H.B. and D.J. Schust, *Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy*. Rev Obstet Gynecol, 2009. **2**(2): p. 76-83.

95. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
96. Magaro, M., et al., *The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol, 1992. **10**(1): p. 67-70.
97. Santoro, N., *Research on the mechanisms of premature ovarian failure*. J Soc Gynecol Investig, 2001. **8**(1 Suppl Proceedings): p. S10-2.
98. Stewart-Akers, A.M., et al., *Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects*. Am J Reprod Immunol, 1998. **39**(1): p. 1-11.
99. Rai, R., et al., *Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal*. Hum Reprod, 2000. **15**(3): p. 612-5.
100. Glueck, C.J., et al., *Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss*. Metabolism, 2003. **52**(12): p. 1627-32.
101. Glueck, C.J., et al., *Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin*. Hum Reprod, 2002. **17**(11): p. 2858-64.
102. Isermann, B., et al., *The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy*. Nat Med, 2003. **9**(3): p. 331-7.
103. Dossenbach-Glaninger, A., et al., *Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss*. Clin Chem, 2003. **49**(7): p. 1081-6.
104. Lindbohm, M.L., M. Sallmen, and H. Taskinen, *Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health*. Scand J Work Environ Health, 2002. **28 Suppl 2**: p. 84-96.
105. Rasch, V., *Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. **82**(2): p. 182-8.
106. Thellin, O., et al., *Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months*. Curr Opin Immunol, 2000. **12**(6): p. 731-7.
107. Koopman, L.A., et al., *Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential*. J Exp Med, 2003. **198**(8): p. 1201-12.
108. Quenby, S., et al., *Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage*. Hum Reprod, 1999. **14**(9): p. 2386-91.
109. Raghupathy, R., et al., *Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion*. Hum Reprod, 2000. **15**(3): p. 713-8.
110. Ober, C., et al., *Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study*. Hum Reprod, 1998. **13**(1): p. 33-8.
111. Rand, J.H., et al., *Reduction of circulating annexin A5 levels and resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with recurrent spontaneous pregnancy losses*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(1): p. 182-8.
112. Derksen, R.H. and P.G. de Groot, *The obstetric antiphospholipid syndrome*. J Reprod Immunol, 2008. **77**(1): p. 41-50.
113. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.

114. Shoenfeld, Y., et al., *Autoantibodies and prediction of reproductive failure*. Am J Reprod Immunol, 2006. **56**(5-6): p. 337-44.
115. Cervera, R. and J. Balasch, *Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(4): p. 359-66.
116. Kaandorp, S.P., et al., *Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage*. N Engl J Med. **362**(17): p. 1586-96.
117. Kaandorp, S., et al., *Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD004734.
118. Reichlin, M. and F.C. Arnett, Jr., *Multiplicity of antibodies in myositis sera*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(10): p. 1150-6.
119. Rosenberg, A.M., *The clinical associations of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis*. Clin Immunol Immunopathol, 1988. **49**(1): p. 19-27.
120. Solomon, D.H., A.J. Kavanaugh, and P.H. Schur, *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(4): p. 434-44.
121. Petri, M., et al., *Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study*. J Rheumatol, 1991. **18**(10): p. 1529-31.
122. Uibo, R., et al., *The relationship of parietal cell, gastrin cell, and thyroid autoantibodies to the state of the gastric mucosa in a population sample*. Scand J Gastroenterol, 1984. **19**(8): p. 1075-80.
123. Kavanaugh, A.F. and D.H. Solomon, *Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(5): p. 546-55.
124. ter Borg, E.J., et al., *Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(5): p. 634-43.
125. Faria, A.C., K.S. Barcellos, and L.E. Andrade, *Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2005. **32**(7): p. 1267-72.
126. Granito, A., et al., *Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis*. J Clin Pathol, 2006. **59**(3): p. 280-4.
127. Nishio, A., et al., *The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2000. **14**(4): p. 535-47.
128. Kaplan, M.M. and M.E. Gershwin, *Primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med, 2005. **353**(12): p. 1261-73.
129. Levine, J.S., D.W. Branch, and J. Rauch, *The antiphospholipid syndrome*. N Engl J Med, 2002. **346**(10): p. 752-63.
130. Goodnight, S.H., *Antiphospholipid antibodies and thrombosis*. Curr Opin Hematol, 1994. **1**(5): p. 354-61.
131. Love, P.E. and S.A. Santoro, *Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance*. Ann Intern Med, 1990. **112**(9): p. 682-98.



132. Yasuda, S., [*Pathogenic roles of anti-beta2-GPI antibody in patients with antiphospholipid syndrome*]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2004. **27**(6): p. 373-8.
133. Tomer, Y. and T.F. Davies, *Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function*. *Endocr Rev*, 2003. **24**(5): p. 694-717.
134. Ragusa, A., et al., *Progesterone supplement in pregnancy: an immunologic therapy?* *Lupus*, 2004. **13**(9): p. 639-42.
135. Kozer, E., et al., *Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **187**(6): p. 1623-30.
136. Empson, M., et al., *Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(1): p. 135-44.
137. Shetty, S. and K. Ghosh, *Anti-phospholipid antibodies and other immunological causes of recurrent foetal loss--a review of literature of various therapeutic protocols*. *Am J Reprod Immunol*, 2009. **62**(1): p. 9-24.
138. Noble, L.S., et al., *Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin*. *Fertil Steril*, 2005. **83**(3): p. 684-90.
139. Rai, R., et al., *Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies)*. *BMJ*, 1997. **314**(7076): p. 253-7.
140. Kutteh, W.H. and L.D. Ermel, *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**(4): p. 402-7.
141. Granger, K.A. and R.G. Farquharson, *Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome*. *Lupus*, 1997. **6**(6): p. 509-13.
142. Carp, H., M. Dolitzky, and A. Inbal, *Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia*. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(3): p. 433-8.
143. Tzafettas, J., et al., *Thromboprophylaxis throughout pregnancy in women with previous history of recurrent miscarriages of unknown aetiology*. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2002. **29**(4): p. 267-70.
144. Dolitzky, M., et al., *A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages*. *Fertil Steril*, 2006. **86**(2): p. 362-6.
145. *Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group*. *Am J Reprod Immunol*, 1994. **32**(2): p. 55-72.
146. Bustos, D., et al., *Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss*. *Am J Reprod Immunol*, 2006. **55**(3): p. 201-7.
147. Xu, L., et al., *Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage*. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **163**(5 Pt 1): p. 1493-7.
148. Mavragani, C.P., et al., *Recurrent pregnancy loss and autoantibody profile in autoimmune diseases*. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. **38**(12): p. 1228-33.

149. La Rosa, L., et al., *Anti-mitochondrial M5 type antibody represents one of the serological markers for anti-phospholipid syndrome distinct from anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies*. Clin Exp Immunol, 1998. **112**(1): p. 144-51.
150. Andrejevic, S., et al., *Clinical and serological follow-up of 71 patients with anti-mitochondrial type 5 antibodies*. Lupus, 2007. **16**(10): p. 788-93.
151. Piette, J.C., *Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome*. Lupus, 1998. **7 Suppl 2**: p. S149-57.
152. Laperche, S., et al., *[Anti-mitochondrial antibodies type 5 are markers of antiphospholipid syndrome]*. Ann Biol Clin (Paris), 1994. **52**(5): p. 375-9.
153. Oliver-Minarro, D., et al., *Isolated type 5 antimitochondrial autoantibodies are associated with a history of thrombocytopenia and fetal loss*. Fertil Steril, 2007. **87**(4): p. 976 e17-8.
154. Khamashta, M.A. and C. Mackworth-Young, *Antiphospholipid (Hughes') syndrome*. BMJ, 1997. **314**(7076): p. 244.
155. Shoenfeld, Y., M. Blank, and Y. Sherer, *Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome--lessons from animal models*. Eur J Clin Invest, 2001. **31**(8): p. 736-40.
156. Meroni, P.L., et al., *Updating on the pathogenic mechanisms 5 of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss*. Clin Rev Allergy Immunol, 2008. **34**(3): p. 332-7.
157. Carp, H.J., P.L. Meroni, and Y. Shoenfeld, *Autoantibodies as predictors of pregnancy complications*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47 Suppl 3**: p. iii6-8.
158. Opatrny, L., et al., *Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis*. J Rheumatol, 2006. **33**(11): p. 2214-21.
159. Kaprara, A. and G.E. Krassas, *Thyroid autoimmunity and miscarriage*. Hormones (Athens), 2008. **7**(4): p. 294-302.
160. Stagnaro-Green, A., et al., *Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies*. JAMA, 1990. **264**(11): p. 1422-5.
161. Glinoeer, D., et al., *Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(2): p. 421-7.
162. Pratt, D., et al., *Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(3 Pt 1): p. 837-41.
163. Negro, R., et al., *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2587-91.
164. Bazzan, M. and V. Donvito, *Low-molecular-weight heparin during pregnancy*. Thromb Res, 2001. **101**(1): p. V175-86.