

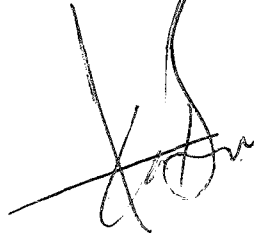
16724

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

TEKRARLAYAN DÜŞÜKLERDE LUPUS
ANTİKOAGULAN (LAC), ANTI-NÜKLEER
ANTİKOR (ANA), ANTI-DEOKSİRİBONÜKLEİK
ASİT ANTİKOR (ANTI-DNA), ANTİKARDİYOLİPİN
ANTİKORLARININ (ACA) VARLIĞI VE
TEDAVİDE KORTİKOSTEROİD + ASPİRİN
KULLANIMININ YERİ

W G
Yükseköğretim Bakanlığı

(Uzmanlık Tezi)



Dr.T.Tugan BEŞE

İstanbul - 1991

Ö N S Ö Z

Uzmanlık eğitimi aldığım Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yetişmemi sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanı Sn.-Prof.Dr.Aykut KAZANCIGİL'e, önceki kürsü başkanları Sn.Prof.Dr.Turgay ATASÜ'ye, Sn.Prof.Dr.Şahap KARAALİLER'e, Sn.Prof.Dr.Necati TOLUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında ve yetişmemde büyük destek ve emeği olan Perinatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn.Prof.Dr.Vildan OCAK başta olmak üzere, tezimin her satırında ve sonuçlanmasında büyük emeği geçen, uzmanlık eğitimim sırasında destek ve ilgisini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli büyüğüm Sn.Doç.Dr.Fahri ÖÇER'e ve tez çalışmalarımın büyük destek veren Sn.Doç.Dr.Nezih HEKİM'e minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden çok değerli bilgiler öğrendiğim kıymetli hocalarım; Sn.Prof.Dr.Suavi TOPÇUOĞLU'na, Sn.Prof.Dr.Selçuk EREZ'e, Sn.Prof.Dr.Oktay SAYDAM'a, Sn.Prof.Dr.Engin ERKÜN'e, Sn.Prof.Dr.Derin KÖSEBAY'a, Sn.Prof.Dr.Erdoğan ERTÜNGELAP'e, Sn.Prof.Dr.Feridun AKSU'ya, Sn.Prof.Dr.Deniz TOPÇUOĞLU'na, Sn.Prof.Dr.Halûk İŞİLOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında kendileri ile daha yakından çalışma olanağı bulduğum ve yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım ve ağabeylerim Sn.Doç.Dr.Mehmet İDİL'e, Sn.Doç.Dr.Cevdet ŞANIOĞLU'na, Sn.Doç.Dr.Umur ÇOLGAR'a, Sn.Doç.Dr.Veli YEDİGÖZ'e, Sn.Doç.Dr.Sezai ŞAHMAY'a Sn.Doç.Dr.Macit ARVAS'a, Sn.Doç.Dr.Kılıç AYDINLI'ya, Sn.Uz.Dr.Cihat ŞEN'e, Sn.Uz.Dr. Hakan SEYİSOĞLU'na, Sn.Uz.Dr.Fuat Demirkıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Kendileri ile her zaman zevkle çalıştığım değerli asistan, ebe, hemşire, laboratuvar görevlisi ve sekreter arkadaşlarıma, ayrıca bu çalışmamda gösterdikleri yakınlık ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ _____	1
GENEL BİLGİLER _____	2
MATERYAL VE METOD _____	26
BULGULAR _____	29
TARTIŞMA VE SONUÇ _____	41
KAYNAKLAR _____	45

G İ R İ Ő

Gebeliklerin ardarda başarısızlıkla sonuçlanması, çocuk sahibi olmayı arzulayan çiftlerde infertilite nedeni olmasının yanısıra ciddi ruhsal sorunlar da yaratmaktadır.

Günümüzde tekrarlayan düşük nedenine yönelik araştırmalara ikinci düşük sonrasında başlama eğilimi giderek yaygınlaşmaktadır(7,17). Bu yaklaşımda amaç; anne adayını bir diğer düşüğün yol açacağı psişik travmadan korumak ve uzun süreli, geniş kapsamlı tetkiklere moral desteğini tamamen yitirmeden bir an önce başlamaktır.

Yakın geçmişte otoimmünitenin tekrarlayan düşük etyolojisinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Fetal kayıp, antifosfolipid antikorlar olarak adlandırılan lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikor varlığına bağlanmaktadır. Otoimmuniteye bağlı düşüklerin tedavisinde çeşitli yöntemler uygulanmakta olup bunlara ilişkin farklı veriler ileri sürülmektedir.

Çalışmamız, kliniğimize tekrarlayan düşük nedeni ile başvuran çiftlerde otoimmun faktör oranını belirlemeyi, yalnız otoimmünitenin sorumlu olduğu saptanan olgularda aspirin ve kortikosteroid tedavisine alınan yanıtı irdelemeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Spontan düşük 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanmasıdır. Klinik olarak saptanmış gebeliklerde 20. gebelik haftasından önce spontan düşük oranı % 15-40 arasında değişmektedir(1,2,3,17).

Ardarda üç veya daha fazla düşük varlığı, tekrarlayan düşük (habituel abortus) olarak adlandırılmaktadır. Tekrarlayan düşük görülme sıklığının % 0.4-% 1 arasında değiştiği bildirilmektedir(4). Tekrarlayan düşük primer ve sekonder düşük olarak ikiye ayrılır. Primer tekrarlayan düşük; aynı eş ile evli iken ardarda üç veya daha fazla düşük varlığını tanımlamaktadır. Gebeliklerin % 0.7'de görülür(5,6,7). Sekonder tekrarlayan düşük tanımı ise; aynı eş ile evli iken canlı veya ölü bir doğumu takiben üç veya daha fazla spontan düşüğü belirler ve gebeliklerin yaklaşık % 0.2'de görülür(5,6).

Gerçek düşük sıklığını belirlemede karşılaşılan güçlük, erken gebelik kayıplarının farkına varılamamasından kaynaklanmaktadır. Pek çok araştırmacı tarafından implantasyon sonrası β -hCG ölçümü ile kaydedilen erken gebelik kayıplarının % 22-% 50 arasında değiştiği öne sürülmektedir(8,9,10). Her siklus serum β -hCG ölçümleri ile izlenecek olursa, kadınlarda tekrarlayan düşük oranı beklenenden çok daha fazla olarak karşımıza çıkabilir(4). Beklenen menstrasyon gününü kısa bir süre geçen ve daha sonra vajinal kanaması olan kadınlarda eğer β -hCG ölçümleri ile

gebelik tesbiti yapılmamışsa, kadınlar bunu mensturasyon düzensizliği olarak algılayabilirler. Zaman zaman bu gibi kadınlar hekime tekrarlayan düşük nedeni ile değil, infertilite problemi ile başvururlar(10,11).

İnvitro Fertilizasyon (IVF) çalışmalarından elde edilen verilere göre normal yumurtaların % 10-15 kadarı sperm tarafından fertilize edilememektedir. Diğer % 10-15 kadarında ise fertilizasyon gerçekleşse bile implantasyon oluşmamaktadır. Genelde fertilize ovumun 20. haftaya erişme şansı % 60 dolayındadır. IVF sonrasında belirlenen düşük oranı % 25-30 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oranın normal populyasyondan yüksek olması IVF olgularının serum β -hCG ölçümleri ile izlenmesi, dolayısı ile kimyasal gebeliklerin ve erken gebelik kayıplarının belirlenebilmesinden kaynaklanmaktadır(7).

Ardarda üç düşük sonrasında, dördüncü gebeliğin düşük ile sonlanma olasılığının % 11-84 arasında değiştiği bildirilmektedir(12). Bir düşüktan sonra ikinci düşük olasılığı % 24, iki düşüktan sonra üçüncü düşük olasılığı % 26, üç düşüktan sonraki dördüncü düşük olasılığı % 32 olarak bildirilmektedir(13). Primer tekrarlayan düşükte tedavi edilmeksizin saptanan canlı doğum oranı % 40-50 arasında değişmektedir. Sekonder tekrarlayan düşük olgularında ise bu oran % 48-70 olarak bildirilmektedir(12,14).

Tekrarlayan düşük olgularından sonraki gebeliklerde obstetrik komplikasyon riskinin yüksek olduğu üzerinde durulmaktadır. Erken doğum oranı % 14-21 arasında değişkenlik göstermektedir(15). Perinatal mortalite artışı diğer bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle intrauterin gelişme geriliğine (IUGG) bağlı olan perinatal mortalite oranı % 14-25 arasında bildirilmektedir(12).

Tekrarlayan düşüklerin; missed abortion, canlı embriyo düşüğü ve blighted-ovum şeklinde sınıflandırıldığı prospektif bir çalışmada % 11 yaşayan embriyo düşüğü, % 12 missed abortion ve % 77 blighted-ovum tesbit edilmiştir(16).

İmmünolojinin irdelenmediği, klasik yöntemler ile tekrarlayan düşüklerin % 40-68 kadarının nedeni bulunabilmektedir(18,25). Günümüzde, daha önce nedeni açıklanamayan grup olarak adlandırılanların bir bölümünün etyolojisinden immunoloji sorumlu tutulmaktadır.

Tekrarlayan düşüklerin nedenini 1) Anatomik Faktörler, 2) Endokrin Faktörler, 3) Enfeksiyöz Faktörler, 4) Genetik Faktörler, 5) İmmunolojik Faktörler, 6) Nedeni açıklanmayan grup olarak sınıflayabiliriz. Enfeksiyöz nedenlerin tekrarlayan düşük etyolojisindeki rolü tartışmalıdır. Beslenme bozukluğu, ABO uygunsuzluğu, tiroid fonksiyon bozukluğu, kontrollü diabetes mellitus'un tekrarlayan düşük etyolojisindeki rolünün ihmal edilebilir düzeyde olduğu saptanmıştır.

1- Anatomik Faktörler

A) Servikal Yetmezlik: Servikal yetmezlik, genellikle ikinci trimestrede ağrı olmaksızın servikal kanalın açılması ve canlı gebelik ürününün dışarı atılması olarak tanımlanmaktadır.

Servikal yetmezlik ilk kez 1865 yılında Gream tarafından bildirilmiştir. Servikal yetmezlik tanımı ise Lash ve Lash tarafından 1950 yılında terminolojiye sokulmuştur. Shirodkar usulü servikal serklaj 1955, McDonald usulü servikal serklaj ise 1957 yılında yayınlanarak terminolojiye girmiştir(7).

Gebelikte servikal yetmezlik tanısı, vajinal muayenede servikal kanal açıklığının saptanması veya ultrasonografide servikal kanal açıklığının ve kılmanın gözlenmesi ile koyulmaktadır(19). Normal gebelerde servikal kanalın uzunluğu ortalama 3,7 cm'dir(20). 28-32. haftalar arasında normal gebeliğin % 27'inde servikal kanal açıklığının 2-3 cm arasında değiştiği bildirilmektedir(21,22).

Gebe olmayan kadınlarda ise tanı kriterleri 6-8 no'lu hegar bujisinin servikal kanalın iç orifisinden zorlanmadan geçmesi ve histerosalpingografide (HSG) servikal kanal açıklığının yaklaşık 10 mm üzerinde olmasıdır. Ancak kesin tanı kriterleri konusunda halen tam görüş birliği yoktur.

Tekrarlayan düşüklerde servikal yetmezlik oranı % 13-20 arasında bildirilmektedir(7,18,23).

Servikal yetmezlik nedenleri; servikal travma, konjenital defekt ve hormonal nedenler olarak ayrılabilir. Servikal travma grubuna, servikal amputasyon, konizasyon, teşhis ve tedavi amacı ile yapılan küretaj ve doğum travmaları girer. İn utero Dietilstilbestrol (DES)'e maruz kalma, konjenital servikal yetmezlik nedeni olarak suçlanmaktadır(24).

Tedavide çeşitli metodlar önerilmiştir. İnternal os'un elektrokoaterizasyonu veya kimyasal ajanlar ile nedbe oluşturulması denenmiştir(25). Günümüzde geçerli olan tedavi, cerrahi girişimdir. Kullanılan yöntemlerin başlıcaları; Shirodkar, Mc Donald ve transabdominal servikoistmik serklajdır. Gebelikten önce Lash ve Lash operasyonu yapılmaktadır. Tanı koyulan vakalarda gebelik öncesi serklaj yapılmasının fertilitiyi % 50'ye varan oranda azalttığı bildirilmektedir(26). Bu yüzden bu işlemin gebelik sırasında yapılması daha akla yakın gelmektedir.

Servikal serklaj işleminin kontrendike olduğu durumlar ise, aktif vajinal kanama, erken doğum ağrılarının mevcut olması, su kesesinin açılması, koryoamnionit, polihidroamnios ve fetal anomalilerin tesbit edilmiş olmasıdır(27).

Operasyon öncesi ve sonrasında tokoliz ve proflaktik antibiyotik uygulaması konusunda görüş birliği yoktur(17,27).

Shirodkar usulu servikal serklaj işleminde % 21-76, McDonald usulu servikal serklajda % 23-74 ve transabdominal servikoistmik serklaj işleminde % 24-86 oranında başarılı gebelik bildirilmektedir(7,147).

Ancak, literatürde servikal yetmezlik tanısı koyulan ve iki ya da daha fazla kayıp tanımlayan olgularda hiçbir girişimde bulunmaksızın % 79'luk başarılı gebelik oranı da bildirilmiştir(28).

B) Uterus anomalileri:

Uterus anomalileri; Müller kanalının oluşumunda, birleşmesinde veya kanalizasyonunda meydana gelen bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Yaklaşık olarak görülme sıklığının % 0.1-1 arasında olduğu kabul edilmektedir(4,29).

Uterus anomalilerine yol açan faktörler maternal DES kullanımı bir tarafa bırakılacak olursa, bilinmemektedir. Multifaktöriyel ve poligenetik etyoloji sorumlu tutulmaktadır.

Uterus anomalilerinin tekrarlayan düşüklerde görülme oranı yaklaşık % 15-30 arasındadır(17,18). Uterus bikorniste % 34, uterus septusta % 22, uterus unikorniste % 34 tekrarlayan düşük oranları bildirilmektedir(30,31). Düşüklerin nedeni olarak yetersiz uterus hacmi, septum üzerinde yetersiz beslenme ve luteal faz yetersizliği suçlanmaktadır(4).

Uterus anomalilerinin tanısında başta HSG, laporoskopi, histeroskopi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR) kullanılabilir(32).

Uterus anomalilerine yaklaşık % 5.3 oranında uriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği bildirilmektedir(30). Tek taraflı renal agenezi olan vakaların % 15-20'inde major genital kanal anomalilerine rastlanmıştır(33).

Uterus anomalisi saptananlarda tedavi amacı ile cerrahi girişim diğer etyolojik faktörlerin tümü araştırıldıktan sonra uygulanmalıdır. Günümüzde kullanılan metroplasti yöntemleri; Strassman, Tompkins ve Jones operasyonlarıdır. Ayrıca histeroskopik septum rezeksiyonu da denebilir. Uygun vakalarda cerrahi girişim ile elde edilen başarı oranının ortalama % 70'e ulaştığı öne sürülmektedir(31).

C) Myoma Uteri

Myomların görülme sıklığı % 20-25 arasındadır. İki veya daha fazla tekrarlayan düşük yapanlarda % 18 oranında myom tesbit edilmiştir(34). Myomun büyüklüğü ve yerleşim yeri düşüğe yol açmada etken olabilir. İntramural ve submukozal myomlar vaskülarizasyonu bozarak gebelik ürününün beslenmesini engelleyebilir. Submukozal ve servikal yerleşimli myomlarda gelişebilen inflamatuvar reaksiyon implantasyonu önleyebilir. Myom, ancak tüm diğer tetkikleri normal bulunan olgularda tekrarlayan düşük nedeni olarak alınmalıdır.

Medikal tedavide, gestagenler ve GnRH analoglarının kullanımı önerilmektedir. Tedavi sonrasında ve gebelik sırasında myomun büyüme eğiliminde olması, cerrahi tedaviyi ön plana çıkarmaktadır. Myomektomi öncesi % 41 olan spontan düşük oranının, girişim sonrasında % 19'a indiği bildirilmiştir. Myomektomi sonrasında nüks oranının % 15 olduğu öne sürülmektedir(34). Submukozal myomlarda histeroskopik rezeksiyon faydalı olabilir.

D İntrauterin yapışıklık (Asherman Sendromu)

İntrauterin yapışıklıkların görülme sıklığının genel populasyondaki oranı % 2 dolayındadır(35). Genellikle intrauterin girişimler veya enfeksiyonlar sonucu meydana gelir. İntrauterin yapışıklıklar tekrarlayan düşük nedeni olabilir. İntrauterin yapışıklığa bağlı % 14 oranında tekrarlayan düşük oranı bildirilmiştir(35). Tanıda HSG ve histeroskopiden yararlanır. Tedavide dilatasyon küretaj ve sonrasında intrauterin araç veya foley sonda yerleştirilmesi önerilir. Histeroskopi yardımı ile mevcut yapışıklıkların açılması da denenebilir. İşlemden sonra yüksek doz östrojen uygulaması endometriumun rejenerasyonunu hızlandırır.

2- Hormonal Faktörler

A) Luteal Faz Yetmezliği: (LFY)

Corpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonun 7.-8. gebelik haftasına kadar gerekli olduğu gösterilmiştir(36). Antiprogesteron olan RU-486 (mifepriston) ile erken dönem gebeliklerinin sonlandırılması üzerine yapılan çalışmalar bu görüşü desteklemektedir(37).

Corpus luteumun yaşam süresi 11-16 gün arasındadır. Luteal faz yetmezliği, süre olarak normal fakat progesteron yapımının azalmış olduğu durumu tanımlamaktadır. Kısa luteal faz tanımı ise, progesteron salınım miktarının normal fakat ovulasyon ile mesturasyon arasındaki surenin 11 günden daha az olduğu durumu belirler(38).

Normal fertil popülasyonda sporadik LFY'nin görülme oranının % 6.6-20 arasında değiştiği bildirilmektedir(39). İnfertilite nedeni ile başvuran kadınlar arasında görülme sıklığı ise % 3-20 arasında değişiklik göstermektedir(40,41). LFY'nin tekrarlayan düşüklerdeki görülme sıklığı ise % 23-% 60 arasında değişmektedir(23,42,43).

LFY'nin fizyopatolojisi konusunda tek bir genel yaklaşım yoktur. LFY'i hipotalamik, hipofizer, ovaryel veya diğer endokrin faktörlerin etkileşimi sonucu karşımıza çıkabilir. Folikülogenezdeki sapmaların LFY'e yol açtığı öne sürülmektedir(44). Hiperprolaktineminin LFY'deki rolü tartışmalıdır(40,45). Serum progesteron düzeyi ile endometrial histoloji arasında uyumsuzluk saptanan olgularda reseptör veya postreseptör defekti suçlanmaktadır(12). LFY'i saptanan olgularda endometrial östrojen ve progesteron reseptörleri normalden az bulunmuştur. Uterus septus, Asherman sendromu, myom ve endometriozisde LFY nedeni olarak suçlanmaktadır(38).

Progesteronun immunosupresif ve/veya düz kas gevşetici etki ile gebeliğin devamına yardımcı olduğu öne sürülmektedir(47).

Tanıda serum progesteron ve premenstrüel endometrium biopsisinden yararlanılmaktadır. Fakat serum progesteron değerinin gün içinde dalgalanmalar göstermesinden ötürü tek bir ölçüm tanıda yanılığa yol açabilmektedir. LFY tanısı koyulabilmesi için ardarda iki kez premenstrüel dönemde alınan endometrium biopsisinde histolojik olarak 2 gün veya daha fazla uygunsuzluk saptanması gerekir(23,48).

Tedavide klomifen sitrat (cc), saf progesteron, human koryonik gonadotropin (HCG) önerilmektedir(12). Tedavideki amaç, folikülogenezi düzenlemek ve luteal fazı desteklemektir(49,50,52). Progesteron destek tedavisi ile % 22-92 arasında başarılı canlı doğum bildirilmiştir(42,142,143).

3) Enfeksiyöz Faktörler

Mycoplasma hominis, Ureaplasma ureolyticum, Chlamydia, Listeria monositogenes, Toxoplasma, Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Brucella düşük nedeni olarak suçlanmıştır. Bu etkenlerin tekrarlayan düşüğe yol açma olasılığı teorik olarak son derece düşüktür. Ancak herhangi bir faktör saptanmayanlarda enfeksiyöz faktörlerin araştırılmasının yararlı bulan yazarlar da mevcuttur.

Aktif seksüel yaşamı olmayanlarda yapılan vajen kültürlerinde % 5-6, aktif cinsel yaşam sürdürenlerde ise % 73 oranında ureaplasma saptanmıştır. Bu oran mycoplasma hoministe sırası ile % 1 ve % 17 olarak belirtilmektedir(53). Sezaryen sırasında endometriumdan alınan kültürlerde % 42 oranında ureaplasma veya mycoplasma tesbit edilmiştir(54).

Ureaplasma ve mycoplasma hominis'in tekrarlayan düşük olgularında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ileri sürülmüş, tedavide doksisiklin ile başarılı gebelikler bildirilmiştir(46,55,148).

HSV, Chlamydia ve Listeria monositogenezin tekrarlayan düşüğe yol açmadığı kabul edilmektedir(18,57,58). Toxoplasma, zorunlu intraselüler yaşam gösteren ve intrauterin anomalilere yol açabilen bir parazittir.

Her ne kadar Toxoplasmanın tekrarlayan düşüğe yol açabileceği ileri sürülmüşse de, günümüzde kabul edilen görüş Toxoplasmanın sporadik düşük yapılabilirdiği fakat daha sonra bu parazite karşı gelişen antikorlar sayesinde tekrarlayan düşüğe neden olmadığı yönündedir(12,18,59).

Günümüzde, tekrarlayan düşüklere enfeksiyöz faktörlerin rolünü inceleyen prospektif kontrollü çalışma sayısı yetersiz olduğundan bu konu halen tartışılmaktadır.

4- Genetik Faktörler

İlk trimestre spontan düşüklere kromozomal anomali görülme oranı % 50-60 arasında değişmektedir. Öte yandan isteğe bağlı kürtaj olgularında bu oranın % 9.7 - 14 arasında değiştiği belirlenmiştir(60).

Bununla beraber, düşük materyalinde karyotip tayini problemlidir. Çünkü kürtaj materyali çoğu kez maternal materyal ile bulaşmaktadır. Missed abortuslarda ise nekrotik düşük materyalinden kültürde üreme elde etmek çok zordur. Bu nedenle bildirilen % 50-60 oranı, missed abortuslarda karyotip tayini tam olarak yapılabilseydi daha yüksek olabilirdi(12).

Gebelik haftası ilerledikçe kromozomal anomali saptama oranı azalır(60,61). Bu farklılık, kromozomal anomalilerin yaşam ile bağdaşma oranlarındaki değişkenlikten kaynaklanmaktadır. Ağır kromozom anomalileri embriyonun implantasyon evresinden daha ileri gitmesini engellemektedir(62).

Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal olarak iki ana gruba ayrılır. Sayısal anomaliler anöploidi ve poliploidi olarak, yapısal anomaliler ise delesyon, translokasyon, inversiyon, duplikasyon olarak dört alt gruba ayrılırlar.

Spontan düşüklere en sık karşılaşılan kromozom anomalisi otozomal trisomidir. Oran % 31-% 49 arasında değişkenlik gösterir(12). Triso-

mi 21 (Down Send)'in % 23-67'i, trisomi 13'ün % 4-50'si, trisomi 18'in % 6-33'ünün spontan düşük ile sonuçlandığı saptanmıştır(62). Spontan düşüklere ikinci sırayı monozomi-x almaktadır. Oranı % 9-19 arasındadır. Yapısal anomalilerin spontan düşükleredeki oranı ise % 2-3,8 arasındadır(12,60). Teorik olarak spontan düşüklere karşılaşılan kromozom bozukluklarının sonraki gebelikte tekrarlama şansı bulunmasına karşın, bu durum kesin olarak kanıtlanamamıştır. Spontan düşükle saptanan trisomi 21 dışındaki trisomilerin sonraki gebeliklerde trisomik düşük şansını artırmadığı gösterilmiştir(63,64).

Tekrarlayan düşüklere kromozom anomalilerinin oranı % 4 - 8 arasında değişmektedir(25). Tekrarlayan düşük olgularında, eşlerden birinde veya her ikisinde dengeli translokasyon varlığı en sık görülen kromozomal anomalidir. Görülme oranı % 4 - 6 arasındadır(60). Özellikle Robertsonian tipte translokasyon sık rastlanmaktadır.

İki veya daha fazla düşük tanımayan çiftlerden birinde yapısal kromozomal bozukluk saptanma olasılığı % 2 kadardır. Bu genel popülasyona göre 10 misli fazladır(65).

Ebeveynlerde kromozomal anomali varlığında, gebelikte uygun haftalarda servikal kanal yolu ile villus biopsisi (CVS) veya amniosentez önerilir. Sonuçlara göre gebeliğin devamına veya sonlandırılmasına karar verilir.

5) İmmunolojik Faktörler

Tekrarlayan düşüklere sorumlu olabilen immünolojiyi iki başlık altında incelememiz gerekir. A) Otoimmünite, b) Alloimmünite

A) Otoimmünite

Otoimmünite, bireyin kendi antijenlerine karşı oluşturduğu hücresel veya humoral yanıtıdır(68).

Otoimmuniteden sorumlu tutulan faktörler, klinik olarak belirgin Sistemik lupus erytematosus (SLE) ve subklinik otoimmün hastalıklardır. Subklinik otoimmün hastalık başlığı altında, Harris tarafından ortaya atılan ve antifosfolipid antikör + tromboz + trombositopeni + tekrarlayan gebelik kaybından oluşan antifosfolipid sendromu bulunur.

Doğurganlık çağındaki kadınlarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığı en üst düzeydedir(66). Otoimmün hastalıkların gebelik üzerine olan etkileri birçok araştırmaya konu olmaktadır. Otoimmün hastalıklar arasında SLE bir prototiptir ve çoğunlukla doğurganlık yaşında bulunan kadınlarda görülür. SLE'li hastaların plazmalarında pek çok belirleyici faktör bulunur. Bunlar, ANA, anti-DNA, nadiren lupus antikoagulan (LAC), Romatoid faktör (RF), yalancı pozitif sfiliz testi, kompleman düzeylerinde düşüklük, ANA'un doku spesifik tipi olan anti-RO/SS-A'dır(67).

Gebeliğin SLE üzerine olan etkileri araştırıldığında, olguların % 50'sinde klinik tabloda herhangi bir değişiklik olmadığı, % 35 olguda SLE kliniğinde iyileşme, geri kalan % 15'lik grupta ise klinik tabloda ağırlaşma meydana geldiği kabul edilmektedir.

SLE'nin gebelik üzerine olan etkileri ise değişiklik göstermektedir. Spontan düşük, ölü doğum, prematürite, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), preeklampsi, tromboza eğilim sıklığı artmıştır. Spontan düşük oranı % 20-30, ölü doğum % 8-12, prematürite % 15-36, preeklampsi % 15-25 arasında bildirilmektedir. Bu gibi durumlar daha çok renal tutulumu olan vakalarda karşımıza çıkar. Doğum sonrası neonatal dönemde bebekte trombositopeni, anemi, konjenital kalp bloğu görülebilir(67).

Görüldüğü gibi SLE'de sadece düşük oranı değil, 20. gebelik haftasından sonra inutero mort de fetus oranında artmıştır. Düşükleri ve inutero mort de fetusları fetal kayıp olarak belirtirsek, bu oran SLE'de % 8-40 arasında değişiklik göstermektedir(67). Normalde birinci trimestre sonrası fetal kayıp oranı % 5'den azdır(68).

Gebelik sırasında SLE ataklarının varlığı gebeliğin prognozunu olumsuz yönde etkilmektedir. Bu nedenle SLE'li olduğu bilinen gebelerde gebelik öncesi uygulanan tedaviye devam edilmesi gerekmektedir. Kortikosteroidler fetusta belirli bir yan etki oluşturmadıklarından gerektiğinde kullanılabilirler. Gebelikte güvenirliliği kanıtlanmış immunosupresif ajan Azothiopürin'dir ve yalnız kortikosteroidlere cevap alınamayan olgularda kullanılması görüşü hakimdir(67).

Subklinik otoimmün hastalık grubuna giren olgular karşımıza tekrarlayan düşükler, arterio-venöz tromboz atakları, trombositopeni ile çıkabilir(68,69,70). Bu grupta ANA, anti-DNA, yalancı pozitif sfiliz test mevcudiyeti, antikardiyolipin antikor (ACA) ve lupus antikoagulan (LAC) pozitifliği saptanabilirse de daha çok antifosfolipid antikorlar olarak adlandırılan LAC ve ACA pozitifliği ön plandadır.

LAC ve ACA edinsel olup IgG ve IgM yapısında antikorlardır(20,68). LAC, otoimmün hastalıklar dışında bazı neoplazmlarda ve fenotiazin kullanılan kişilerde de pozitif tesbit edilebilir(71).

1952 yılında Conley ve Hartmann, SLE'li 2 hastanın plazmalarını normal hasta kanı ile karıştırınca pıhtılaşma parametrelerinin uzadığını tesbit etmişlerdir. Daha sonra Rappaport ve Feinstein normal pıhtılaşma testlerinin uzamasına yol açan edinsel ajanları tanımlamak için lupus antikoagulan terimini kullanmışlardır(72).

İntrensek pıhtılaşmada, pıhtılaşma faktörlerinin yanısıra fosfolipidlere de gereksinim vardır. Protrombinin trombine dönüşmesi için aktif faktör X, aktif faktör V, Ca^{++} iyonu ve trombosit faktör III'ün oluşturduğu protrombin aktivatör kompleksi (protrombinaz) gereklidir. Lupus antikoagulan bu kompleksin fosfolipid bölümüne bağlanarak fosfolipide bağımlı tüm koagülasyon testlerinde uzamaya yol açar(68,72,73).

Lupus antikoagulanı tesbit için en doğru yöntem konusu tartışmalıdır. Bunun için aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), koalin pıhtı-

laşma zamanı, Russell viper venom zamanı, dilue tromboplastin inhibisyon testi ve trombosit nötralizasyon testleri önerilmektedir. Klinikte en sıklıkla kullanılanı aPTT'dir. Piyasada mevcut bulunan aPTT kitlerinin çoğu prokoagulan fosfolipid içerdikleri için duyarlı değildir(68). Günümüzde LAC tayininde kullanılan testlerden en duyarlı olanları fosfolipid miktarı azaltılmış olanlarıdır(71).

Bu testlerdeki uzama, pıhtılaşma faktör eksikliğine de bağlı olabilir. Ancak, aPTT değeri uzamış ve lupus antikoagulan varlığından şüphelenilen hasta plazmasına eş oranda pıhtılaşma fonksiyonu normal plazma eklenmesi durumunda, aPTT değerinin normale dönmesi LAC varlığını ekarte ettirir ve baştaki aPTT değerindeki uzama pıhtılaşma faktör eksikliğine bağlanır. Öte yandan seyreltilmiş hasta plazmasında aPTT değerinin yüksekliğinin devamı, lupus antikoagulan varlığı lehinedir. Fakat bu durumda LAC için özgün değildir ve çok nadir bir durum olan faktör VIII inhibitörlerinin varlığında veya faktör VIII eksikliğinde, aPTT değeri hala uzamış olarak bulunabilir. Diğer taraftan faktör VIII eksikliğinde çoğu kez anamnezde kanama eğilimi vardır. Oysaki LAC pozitif olanlarda tromboz eğilimi sözkonusudur. IgM yapısında bir paraprotein de aPTT değeri uzamaya yol açar ve yanlış pozitif sonuç verir(73).

1/1 seyreltilmiş aPTT değerinin belirlenmesinden sonra, LAC varlığını teyit etmek için yapılan trombosit nötralizasyon işlemi, plazmaya trombosit fosfolipidleri eklenir ve aPTT değerinin tekrar kısalması sağlanır. aPTT değerinde en az 8 sn'lik kısalma LAC pozitifliğini gösterir(74). Bu sonuçlara göre lupus antikoagulanın fosfolipid için özgün olduğu ve trombosit varlığında aktivitesi olmadığı söylenebilir(75). Koalin pıhtılaşma zamanı ve Russell viper venom zamanı da oldukça özgün ve duyarlı yöntemlerdir(76,77).

LAC sonuçları farklı laboratuvarlarda değişik sonuçlar verir. Hafif LAC pozitifliği çoğu vakalarda saptanamamaktadır. Kullanılan yöntemlerdeki özgünlük ve duyarlılığın farklılığı şu şekilde açıklanabilir.

1- Kullanılan yöntem fonksiyonel bir işlemdir. Testin bitiş zamanı fibrin pıhtısının saptanması ile belirlenir.

2- Pıhtılaşma tetkikleri; plazma örneğinin alınma zamanı, örnek içindeki trombosit miktarı ve örnek içinde koagülasyon faktörlerinin durumu gibi faktörlerden etkilenir. Taze, travmatize edilmeden alınmış, trombositlerden fakir plazma LAC tesbiti için en uygun olanıdır.

3- Pıhtılaşma testlerindeki fosfolipid miktarının azlığı testin daha duyarlı olmasını sağlar. Fakat çoğu laboratuvar bu konuyu gözardı eder.

4- Pıhtılaşma testleri LAC için özgün değildir. Antikoagulan ilaçlar ve faktör eksikliği gibi durumlar sonucu etkiler.

Her ne kadar LAC için kullanılan antikoagulan terimi heparin benzeri etkileri çağrıştırırsa da LAC pozitif olan olgularda invivo damar içi pıhtılaşma eğilimi söz konusudur.

İlk kez 1963 yılında Bowie ve ark. LAC ve vasküler tromboz arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. LAC saptanan olguların % 15-69'unda vasküler tromboz görüldüğü bildirilmektedir(68,75). Daha çok alt ekstremiteelerde ve derin ven trombozu şeklinde ortaya çıkar. Bunun yanında renal ven trombozu, serebral infarkt, pulmoner hipertansiyon görülebilir(71,80,103,139,140,141).

LAC'nın damar içi pıhtılaşmayı artırmadaki rolü açıklığa kavuşturulamamıştır. En çok desteklenen görüş, vasküler endotel hücrelerinde prostasiklin (PGI_2) yapımındaki azalma sonucu olan tromboza eğilimlidir. PGI_2 vasküler dokuda bulunan vazodilatatör, antiagregan bir prostanoiddir. PGI_2 'nin doğal antogonisti, vasokonstrüktör, trombosit agregasyonunu artıran Tromboksan (TXA_2)'dir.

LAC pozitif olan olgulardan elde edilen plazma, damar endotelinde PGI_2 yapımını baskılayarak TXA_2 hakimiyetine ve böylelikle damar içi tromboz eğilimine yol açar. LAC'nın bu etkiyi, damar endotel hücrelerinin fosfolipid bölümüne bağlanarak ve araşidonik asit salınımı engelleyerek yaptığı, sonuçta TXA_2 'nin rölatif olarak PGI_2 'e oranla arttığı ileri sürülmektedir. Ancak karşıt görüşte olan araştırmacılar da mevcuttur(78,79).

Diğer bir görüş, LAC'nın trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanarak, trombosit harabiyetine ve adhesivite artışına neden olmasıdır. Ancak LAC'nın, trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanabilmesi, trombositin zedelenmesi halinde gerçekleşir. Sağlam trombositlerde bu işlem gerçekleşmez. LAC saptanan olgularda trombositopeni sık görülen bir durumdur(80).

İleri sürülen üçüncü mekanizma ise; LAC'nın plazminojen aktivatörünün salınımı engelleyerek, plazminojenin plazmine dönüşünü engellemesi ve sonuçta damar içi fibrinolizin azalmasına yol açmasıdır(81). LAC, fosfolipidlerle reaksiyona girdiği gibi prekalikrein (Fletcher faktör) ile reaksiyon vererek prekallikrein aktivasyonunda azalmaya neden olabilir. Prekallikrein, plazminojen aktivasyonunda rol alan bir kofaktördür. Prekallikrein inhibisyonunda fibrinolitik sistem bozulur, oluşan fibrin temizlenemez ve sonuçta tromboz tablosu ortaya çıkar(82).

Ayrıca, LAC'nın antitrombin III aktivitesini azaltarak tromboza yol açabileceği de ileri sürülmektedir(127).

Bir diğer varsayım ise, LAC'nın koagülasyon faktörlerinin doğal inhibitörü olan, dolaşımda inaktif formda bulunan Protein C düzeyinde azalmaya yol açmasıdır. Aktif protein C faktör V, faktör VII gibi belirli faktörleri inhibe ederek lokal antikoagulan etki yaratır. LAC ise Protein C aktivasyonunu engelleyerek lokal tromboza yol açabilir(83).

Diğer bir antifosfolipid antikor alan ACA düzeyi, ELISA veya

RIA yöntemleri ile saptanabilmektedir. En çok kullanılan yöntem ELİSA'dır. ACA IgG ve/veya IgM yapısında bir immunglobulindir. Kardiyolipin bir fosfolipittir ve çoğu test materyalinde antijen olarak kullanılır. Bu antijene karşı oluşan antikolar diğer tüm negatif yüklü fosfolipidlerde bağlanırlar(85). Hücre zarında bulunan esas fosfolipid fosfogliseriddir. Kardiyolipin ve fosfotidilserin nötral pH'da negatif yüklüdür, oysa nötral pH'da fosfotidiletanolamine ve fosfotidilkolin (lesitin) nötrdür(86,87).

ACA IgG ve IgM için hazır kitler hazırlanmıştır. Sonuçlar uluslararası IgG ve IgM üniteleri olarak verilir. Bu sayısal değerler bazı laboratuvarlarda negatif, düşük pozitif, orta pozitif ve yüksek pozitif olarakta rapor edilebilir. Ancak bu tür değerlendirme karışıklıklara yol açabilir. Bu konuda deneyimli klinisyenler düşük ACA düzeyinin klinik bir önemi olmadığını ileri sürerler(88). Özellikle düşük düzeylerde geçici pozitiflikler olabilir, bu yüzden ikinci bir testin yapılması gerekebilir.

Bazı yazarlar, LAC'ı belirlemede kullanılan pıhtılaşma testlerinin uzaması ile ACA düzeyleri arasında yakın ilişki bulunduğu, LAC ve ACA'nın farklı yöntemler ile ölçülen aynı yapıda immunglobulinler olduğunu ileri sürmüşlerdir(89). Öte yandan pıhtılaşma testlerindeki uzama ile ACA düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığı ileri sürülmüştür(90). Eğer LAC ve ACA aynı immunglobulin olmuş olsa idi, her vakada LAC ve ACA'nın birlikte saptanması gerekirdi(91).

Antifosfolipid antikoların pozitifliğinde görülen tekrarlayan fetal kayıplar, yukarıda açıklanmaya çalışılan mekanizmalar sonucu plasenta damarlarında gelişen tromboembolik hadiseler neticesinde dolaşım yetersizliği ile açıklanmaktadır(92).

Fetal kayıp gebeliğin herhangi bir döneminde olabilir. Fetal kayıpların % 50-60 kadarının ilk trimestrede, % 30'nun ikinci trimestrede ve % 10-30 kadarının üçüncü trimestrede olduğunu belirtilmiştir(12).

Fetal kayıp olgularında, plasentaların histolojik tetkikinde desi-

dual damarlarda intimal kalınlaşma, fibrinoid nekroz, perivasküler alanda mono ve polimorf nüveli hücre infiltrasyonu, intramural tromboz gözlenebilir(93). Fakat bu durum, antifosfolipid antikorları pozitif olan tüm vakalarda gösterilememiştir(94). Bazen de plasenter infarktlar fetal ölümü açıklayacak kadar yaygın değildir(26). Preeklampsi ve IUGG saptanan vakalarda da plasentanın histolojik incelemesinde, yukarıdaki özelliklere benzer bulgular saptanabilmektedir(95,96,97). Aynı zamanda preeklampitik olguların plasenta ve plazmalarında da PGI_2/TXA_2 oranı TXA_2 lehine değişiklik göstermektedir(98,99).

Otoimmün hastalıklarda genel tedavi prensibi patolojiden sorumlu tutulan antikorları baskılamaktır. Bunun için kortikosteroidler ve immunosupresif ajanlar kullanılmaktadır. Fakat immunosupresif ajanlardan Azothiopürin dışındakilerin gebelikte kullanım güvenirlikleri gösterilememiştir.

İlk olarak Lubbe ve ark.'ı LAC pozitif olan vakalarda 40-60 mg/gün prednizolon ve 80 mg/gün düşük doz aspirin ile başarılı sonuçlar bildirmiştir(100). Kortikosteroidler antikor yapımını veya aktivitesini baskılayarak pıhtılaşma testlerinin normale dönmesini ve antikor titrasyonunda azalmayı sağlar(101). Düşük doz aspirin, antitrombotik özelliği nedeni ile kullanılmaktadır. Aspirin; trombositlerde araşidonik asidi siklik endoperoksidazlara dönüştüren siklooksigenaz'ı bloke ederek, daha sonraki aşamalarda oluşan TXA_2 'ı inhibe eder. Fakat 300-1500 mg/gün arasında aspirin vasküler dokuda vazodilatatör etkisi olan PGI_2 inhibisyonuna da yol açar. Dolayısı ile yüksek dozlarda antitrombotik etkide azalma tesbit edilir. Bu yüzden antitrombotik etki elde etmek için düşük doz aspirin kullanılmalıdır. Aspirin, trombosit fonksiyonunu bozan ajanlar içinde trombositleri yaşamları boyunca dönüşümsüz etkileyen tek drogdur. Bu etkisi birikici ve doza bağlıdır. 100 mg/gün altında düşük doz aspirin trombosit TXA_2 yapımını inhibe eder(102,146). Düşük doz aspirin kullanımının bugüne kadar bildirilen bir yan etkisi yoktur.

Tedavide genellikle düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılır.

makla birlikte ACA pozitifliği saptanan olgularda (n:4) 30 mg/prednizon + 125-250 mg/gün aspirin kullanıp başarılı sonuç alındığı da bildirilmiştir(86).

Kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkiler sık görölmektedir. Preeklampsi en sık karşılaşılan durumdur. Akne, tüylenmede artma, kuşhingoid görünüm, osteoporoz, pnömoni ve bebekte doğum sonrası adrenal yetersizlik görülebilir(103,104).

Kortikosteroid kullanımı sonucu fetusta yan etkilerin görülüp görülmediği halen tartışılan bir konudur. Kortikosteroidlerin görölen yan etkileri daha çok hayvan deneylerinde saptanmıştır. Yüksek doz prednizon ve azotiopürin kullanımına bağlı yenidoğan döneminde lenfopeni ve immunglobulin G ve M düzeylerinde azalma görülebildiği öne sürölmektedir. Prednizon ve hidrokortizon plasentada 11-beta dehidrogenaz enzimi tarafından inaktive edilir. Buna karşın betametazon ve deksametazon aynı enzim tarafından sınırlı oranda metabolize edilir. Genel kanı prednizonun gelişen fetus için risk oluşturmadığı yönündedir ve endikasyon varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir(105).

Kortikosteroidlerin maternal yan etkileri ve fetal kayıpların tromboza bağlı olması gözönüne alınarak, heparin tedavisi denenmiştir(106). Heparin büyük moleküllü (15.000 dalton) ve plasentadan geçmeyen bir mukopolisakkariddir. Büyük moleküllü heparin, faktör X ve trombinin doğal inhibitörü olan antitrombin III (AT III)'ün etkisini potansiyelize ederek etki gösterir. Heparinin AT III etkisini potansiyelize etmesi için küçük dozlarda kullanılması gerekir. Heparin kullanımının anomaliye neden olmadığı öne sürölmektedir. Uzun süreli kullanımı sonucu anne adayının kemiklerde deminerilizasyona yol açabilir(105).

Antifosfolipid antikorun, özellikle ACA, pozitif olduğu vakalarda heparin tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Genellikle 15.000-20.000 ünite/gün subkutan olarak kullanılır(106).

Heparin dozunu ayarlamada koagulasyon testlerini kullananlar olduğu kadar bunu önermeyenlerde vardır(106,107).

Diğer bir tedavi metoduda, yüksek doz introvenöz immunglobulin tedavisidir. Bu yöntemde yan etki bulunmamakla beraber, pahalı oluğu bir sorun teşkil etmektedir. Ayrıca başarı şansının diğer yöntemlere belirgin bir üstünlüğü bulunmadığı da belirtilmektedir(108).

B. Tekrarlayan düşüklerde alloimmünite

Allojenite, aynı tür arasında genetik farklılıkları belirleyen bir terimdir.

İmmun yanıt, birçok değişik hücre ve eriyebilir faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucunda, kişinin kendine yabancı olan antijenik yapıya karşı kendini korumasıdır. İmmün cevap hücrel ve humoral yanıt olmak üzere iki grup altında incelenir. Hücrel yanıtta T lenfositleri, humoral yanıtta ise B lenfositleri sorumludur. Hücrel bağışıklıkta, antijen ile T lenfositleri arasında hem direk hem de T lenfositleri tarafından salgılanan lenfokinler aracılığı ile dolaylı bir etkileşim vardır. Humoral bağışıklıkta ise B lenfositleri yardımcı (helper) T hücrelerinin kontrolü altında, anti-kor oluşturarak olaya katılırlar(109).

Kemik iliğindeki ana hücrelerin hem hematopoetik hem de bağışıklık sisteminden sorumlu hücrelere dönüşme yeteneği vardır. Ana hücrelerden kaynaklanan lenfoid hücrelerden bir kısmı timusa göç eder ve T lenfositleri adını alırlar. Bir kısmı ise ya kemik iliğinde ya da dalakta B lenfositlerine dönüşürler. Antijenlerin T lenfositlerince tanımlanması makrofajlar tarafından sağlanır. Antijen ile teması geçen T lenfositleri öldürücü (killer) T hücreleri, hafıza T hücreleri, yardımcı T hücreleri, baskılayıcı T hücreleri ve aktif (efektör) T hücreleri halini alırlar. Aktif T hücreleri hem direk hem de salgılamış oldukları lenfokinler aracılığı ile antijen ile savaşırlar. Antijen ile teması geçen B lenfositlerinin bir kısmı hafıza B hücrelerine dönüşürken bir kısmı ise anti-kor salgılayan plazma hücreleri

halini alırlar(109).

Yabancı bir antijen ile ilk karşılaşmada, humoral ve hücresele yanıtın ortaya çıkması için belli bir süreye ihtiyaç vardır. Buna birincil immun yanıt adı verilir. İkinci kez aynı antijen ile uyarılma durumunda hücresele ve humoral yanıt daha kısa zamanda ortaya çıkar ve buna da ikincil immun yanıt adı verilir.

İmmun tolerans, aktif fizyolojik bir işlemdir ve normalde immun yanıtı yol açacak olan antijenlere karşı oluşan immun yanıtı yokluğudur. Baskılayıcı T hücrelerinin uyarılması her iki immun yanıtı da engeller(109).

Paternal kalıtımsal gen ürünleri ve dokuya özgü antijenleri taşıyan embriyo ile trofoblastik doku maternal bağışıklık sistemi için yabancıdır(110).

6. Kromozomun kısa kolu üzerindeki major histokompabilite kompleks (MHC) genleri immun cevabı düzenler. MHC antijenleri grup I, II, III olarak alt gruplara ayrılırlar. HLA-A, HLA-B, HLA-C, grup I antijenlerini, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, grup II antijenlerini ve C₄B, C₄A, C₂, BF ise grup III antijenlerini oluşturur. Bunlardan grup I ve grup II antijenleri immunolojik doku uygunluğunu belirler. Bu antijenlerin immunolojik tanınması doku reddine yol açar(110).

Normal gebelikte, anneden antijenik olarak farklı yapıya sahip fetoplasenter birim sinsityotrofoblast hücreleri aracılığı ile maternal immun sistem ile direk ilişkidedir. Bu direk temasa rağmen fetusun immunolojik olarak reddedilmemesi ve bazen gebeliklerin tekrarlayan düşük ve fetal kayıp ile sonuçlanması bazı görüşler ile açıklanmaya çalışılır(12,109).

Histokompabilite (Doku uygunluğu)

İmmünolojik cevapta antijenik özelliği olan HLA 6. kromozom

üzerinde bulunan MHC geninin denetimi altındadır. MHC geni içinde A-B-C-D/DR olmak üzere 4 ana lokus bulunur. Çiftler arasında HLA paylaşımı ve tekrarlayan düşükler arasındaki ilişki çelişkilidir. Primer ve sekonder tekrarlayan düşüklerdeki immunolojik farklılıklar belirlenmeden önce yapılan çalışmalarda, tekrarlayan düşük yapan çiftlerde HLA benzerliği sorumlu tutulmakta idi(111,112). Ancak tekrarlayan düşüklerde primer ve sekonder olguların ayrımı yapıldığında, sekonder tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde HLA benzerliğinin normal çiftlerden farklılık göstermediği ortaya koyulmuştur(113). Diğer taraftan primer tekrarlayan düşük yapan grupta, çiftlerin HLA benzerliğinin hem sekonder hemde normal gruptan fazla olduğu belirlenmiştir(113,114).

Günümüzde düşükleri olan çiftler arasında HLA benzerliğinin rolü kesin değildir. Bununla beraber doğurganlığın, 2'nin üzerinde HLA benzerliği olan çiftlerde, 2'nin altında HLA benzerliği olan çiftlerden daha az olduğu iddia edilmektedir(115). HLA benzerliğinin D/DR lokusunda olanlarda düşükler daha çarpıcı olarak karşımıza çıkmaktadır(116).

Ancak, HLA benzerliğinin tek başına önemli olmadığı, çiftlerde TLX antijenleri olarak adlandırılan minör histokompabilite kompleks benzerliğinin, tekrarlayan düşük nedeni olabileceği ileri sürülmektedir(117). TLX genlerinin, HLA genleri tarafından aktarıldığı ve HLA antijenlerindeki benzerliğin TLX benzerliğinin göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. TLX antijen benzerliği konusunda kesin değildir, çünkü hiçbir zaman net olarak ortaya koyulamamıştır.

Her ne kadar insan trofoblastlarında grup I veya grup II MHC antijenleri bulunmuyorsa da bugün için iki tip antijen tesbit edilmiştir. Bunlar trofoblast antijen I (TA-I) ve trofoblast antijen II (TA-II)'dir. TA-II'e karşı oluşan antikolar aynı zamanda periferik lenfositlere karşı sitotoksiktir. Periferik lenfositlerle reaksiyona giren bu antikoların oluşmasını sağlayan TA-II antijenlerine TLX (Trofoblast - lenfosit kros reaktif antijen) adı verilir. Bugün için TLX₁, TLX₂, TLX₃ olmak üzere üç adet TLX tanımlanmıştır. Normal gebelerde embriyonun reddedilmemesi şu şekilde açık-

lanmaktadır. Anne ve babadan gelen TLX allotipleri farklı ise blastosistin TLX'i anneden farklı olabilir. Bu durumda annenin B lenfositleri uyarılır ve gebelik ürününü koruyucu olan blokan antikörlerin sentezi başlar. Blokan antikörler, T lenfositlerinin aktivasyonunu bloke eder ve gebelik ürünü reddedilmez. Eğer anneden ve babadan gelen TLX allotipleri aynı ise gebelik ürününün TLX tipleri Mendel kanununa göre annenin TLX tipleri ile aynı olacaktır. Bu durumda annenin B lenfositleri uyarılmaz ve blokan antikör oluşmaz. Sonuçta allojenik tanımlama olur ve gebelik ürünü reddedilir(68). Blokan antikörler ya maternal T lenfositleri ile reaksiyona girerek bunların fetoplasenter dokulardaki reseptörleri ile birleşmesini engeller ya da direk olarak fetoplasenter doku üzerindeki reseptörlere bağlanarak, anne T lenfositlerinin kendisi için yabancı olan fetoplasenter yapıyı tanımlamasını önler(12,68).

Blokan antikörlerin varlığı invitro mixt lenfosit kültür reaksiyonu (MLC) adı verilen bir yöntem ile ortaya konulabilir. Maternal lenfositler, ışınlanarak üremesi engellenen ve uyarıcı etkisi olan paternal lenfositler ile maternal serum içinde kültüre edilir. Maternal serumun blokan antikör içermesi halinde lenfositlerde proliferasyon gerçekleşmez.

Primer tekrarlayan düşüğü olanlarda blokan antikörlerin olmadığı, sekonder tekrarlayan düşüğü olanlarda blokan antikörlerin tesbit edilebildiği bildirilmektedir(118,119). Bu bulguların yanısıra B lenfosit yetersizliği olan agamaglobulinemili kadınlarda normal canlı doğum olması blokan antikör teorisini reddeder niteliktedir(120). Aynı zamanda normal doğum yapanlarda bile her zaman blokan antikör saptanamamaktadır(121). Ayrıca, tekrarlayan düşüğü olanlarda da blokan antikör tesbit edilebilmektedir(144).

Günümüzde, kesin destekleyici bulgular olmadığı için HLA tiplemesi ve MLC ile blokan antikör aranması çalışmalarının yapılmasına gerek olmadığı yönünde görüşbildirenler de mevcuttur(136).

Lenfositotoksik Antikorlar

Düşük yapan kadınların bazılarının serumlarında eşlerinin lenfositlerine karşı antikor tesbit edilmektedir. Farklı kişilerin lenfositleri ile de reaksiyona giren bu antikora lenfositotoksik antikorlar denir. Bu antikorlar TLX antijenleri ile de reaksiyona girebildiklerinden, anti-TLX antikorlardır. Gebelerde de lenfositotoksik antikorlar tesbit edilir. Bir kez doğum yapanlarda % 20, birden fazla doğum yapanlarda % 30 oranında lenfositotoksik antikor tesbit edilmiştir(68). Bu antikorlar primer tekrarlayan düşük yapanlarda nadiren tesbit edilirken daha çok sekonder tekrarlayan düşük yapanlarda tesbit edilir(122). Genellikle bu antikorların pozitif bulunduğu sekonder tekrarlayan düşüğü olanlarda paternal veya donör lokosit infüzyonları yapılmaz(123). Lenfositotoksik antikorları tesbit için kompleman fiksasyon testleri veya antikora bağımlı hücrel sitotoksite testleri kullanılır.

Baskılayıcı Faktör Eksikliği

Baskılayıcı T hücreleri eriyebilir faktörler salgılayarak immun cevabı baskılar. İn vitro fertilizasyon (IVF) çalışmalarında, transfer sonrası kimyasal gebelik saptananların desidual biopsilerinde baskılayıcı hücrelerin eksikliği saptanmıştır. Normal insan desidual baskılayıcı hücreler ve baskılayıcı faktörler içermektedir. Normal gebelikte baskılanan makrofaj aktivasyonu ve fonksiyonu, spontan düşüğü olan kadınların desidualında artmış olarak tesbit edilmektedir. Fakat hali hazırda klinikte kullanılabilecek ve desidual baskılayıcı hücre eksikliğini gösterecek bir test yoktur(68,136).

Bu gibi vakalarda tedavinin çıkış noktası, normal bir gebeliğin devamı için annenin allojenik tanımlamayı yapmasına bağlanmıştır. Böyle bir algılama sonucu blokon antikorlar oluşur. İmmunoterapi ile allojenik tanımlamanın sağlanıp primer tekrarlayan düşüklerin önlenebileceği kabul edilir. Çiftler arasında en az iki HLA benzerliği olan, MLC ile blokon antikor saptanamayan ve lenfositotoksik antikorları olmayan olgularda immunoterapinin denenebileceği belirtilmiştir(68). Fakat son zamanlarda yapı-

lan çalışmalar, çiftler arasında HLA benzerliğinin önemini kaybettiğini ve immunoterapi uygulanacak hasta seçiminde blokan ve lenfositotoksik antikörlerin mevcut olup olmamasının ön plana çıktığı kabul görmektedir. Bu endikasyona uyarak yapılan immunoterapide ortalama % 75'e varan başarılı sonuçlar alınmıştır(12).

Blokan antikor oluşturmak için lökosit infüzyonları denenir. Bu işlem için paternal veya donör lökositleri kullanılabilir. Uygulama damar içi ve derialtı yolu ile olabilir. Ancak uygulamanın nasıl ve ne şekilde olmasına dair kesin bir protokol oluşturulamamıştır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın kontrolü çalışmalarda başarı şansı % 70-80 arasındadır(12,124,125). Lökosit infüzyonları ile tedavi edilen grupta ortalama % 78, tedavi edilmeyen grupta ise ortalama % 51 canlı doğum bildirilmiştir(68).

Lökosit infüzyonlarının blokan antikor oluşana kadar ve hatta gebelik sırasında da devam edilmesi önerilmektedir(12,122).

İmmunoterapinin en büyük dezavantajı kanın şekilli elemanlarının farklı antijenik yapıları dolayısı ile maternal immunizasyon, hepatit ve/veya HIV (İnsan immün yetersizlik virusu) aktarımı olasılığıdır.

Lökosit infüzyonları sonrası takip edilen gebeliklerde IUGG ve erken doğum bildirilmişse de bunlar normal populasyondan fazla değildir(12,68).

Alternatif çalışma olarak, trofoblast zarları ve seminal plazma ile immunoterapi denenmektedir. Bunların her ikisinde de TLX gibi trofoblast antijenleri vardır(126).

Sekonder tekrarlayan düşük olgularında ise genellikle HLA benzerliği olmadığı ve koruyucu antikörler mevcut olduğu için tedavide lökosit infüzyonları kullanılmaz. Bu grupta düşük doz heparin tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir(127).

MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına Ocak, 1989 - Eylül, 1991 tarihleri arasında tekrarlayan düşük nedeni ile başvuran 64 çift çalışma kapsamına alındı. Daha önce en az bir kez doğum yapmış, düşüğü bulunmayan, doğurganlık çağındaki ve klinik olarak otoimmün hastalığı mevcut olmayan 20 sağlıklı kadın kontrol grubunu oluşturdu.

20. gebelik haftalık öncesinde 2 veya daha fazla düşük tanımlayan 36 olgu, primer tekrarlayan düşük grubunu oluşturdu. Gebeliğin 20. haftasından sonra olan bir canlı veya ölü doğumu takiben 2 veya daha fazla düşük tanımlayan 28 olgu sekonder tekrarlayan düşük grubunu oluşturdu.

Çalışma grubunu oluşturan çiftlerin ayrıntılı demografik özellikleri ve ayrıntılı obstetrik anamnezleri kaydedildi ve fizik muayeneleri yapıldı.

Tüm olgularda ACA, anti-DNA, ANA ve aPTT ölçümleri yapıldı.

Lupus antikoagulan tesbiti için kaolin ile aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testi yapıldı. Bu test, Diagnostica Stago (Asnieres-Sur-Seine, France) firmasının kaolin-aPTT testi için hazırlamış olduğu C.K. Prest kiti kullanılarak ve firmanın standart tarifine uyularak,

fakültemiz Hematoloji Bilim Dalı Hemostaz laboratuvarında gerçekleştirildi.

Tüm olgulardan 1 hacim 0.109 m (% 3.2) trisodyum sitrat içeren plastik enjektör içine 9 hacim kan alındı. 15 dakika 3000 devirde santrifüj yapılarak trombositlerden fakir plazma elde edildi. Hemen değerlendirilemeyen örnekler test uygulanana kadar -30° C'de saklandı. Test örnek alındıktan sonraki en geç 3 gün içinde yapıldı.

Patolojik aPTT (>40 sn) değeri saptanması halinde pıhtılaşma faktörleri eksikliğine bağlı aPTT uzamasını ekarte etmek için hasta plazması normal aPTT değeri olan plazma ile eş oranda karıştırılarak (1/1 dilue) aPTT ölçümü tekrarlandı. İkinci ölçüm sonrasında tekrar yüksek değer saptanan olgular lupus antikoagulan pozitif olarak değerlendirildi.

ACA, anti-DNA, ANA tetkikleri için cam santrifüj tüpü içine 10 cc venöz kan alındı. 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen plazma testler yapılana kadar -30° C'de saklandı. Bu işlemler Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Laboratuvarında yapıldı.

ACA IgG ve Aca IgM düzeyleri, Walker Diagnostics (Combridgehire, England) firmasının ELISA yöntemine dayalı Melisa kiti kullanılarak ve firmanın verdiği standart tarife uygun olarak ölçüldü. Normalin üst sınırı, kontrol grubunda elde edilen sonuçlara dayanarak $\bar{X} \pm 2SD$ olarak alındı. (ACA IgG için 11.5 GPLÜ/ml, ACA IgM için 6.5 MPLÜ/ml)

ANA tayininde, Kallestad (Austin, Texas, USA) firmasının Hep-2 hücresi kullanan floresan antikör tayini kiti kullanıldı. Sonuçlar hücre çekirdeğinin boyanma şekli ve yoğunluğunun floresan mikroskopta değerlendirilmesine dayanarak, kalitatif olarak (+, ++, +++, +++) verildi.

Anti-Native ds DNA, Scimedx (Denville, Newjersey, USA) firma-

sının substrat olarak *Crithidia Luciliae* kullanılan floresan antikor tayin kiti ile ölçüldü. Sonuçlar, hücre boyanmasının floresan mikroskopta değerlendirilmesine göre pozitif ya da negatif olarak verildi.

Antifosfolipid antikor saptananlarda; tekrarlayan düşüğe yol açabilecek diğer nedenler HSG, endometrium biopsisi, çiftlerde karyotip tayini, açlık ve tokluk kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, servikal kültür ile ayrıntılı olarak araştırıldı:

1) Uterus anomalilerinin saptanmasında jinekolojik muayene ve menstruasyon bitiminde HSG'den yararlanıldı.

2) Servikal yetmezlik tanısında, 8 no'lu hegar bujisinin servikal kanal iç deliğinden direnç ile karşılaşmadan geçmesi ve HSG'de servikal kanal iç deliğinin 8-10 mm ve daha fazla açık olması kriterleri kullanıldı.

3) Luteal faz yetmezliği tanısı, bir sonraki menstruasyona göre zamanlaması yapılan, ardarda iki premenstrüel endometrium biopsisinde iki gün veya daha fazla histolojik, kronolojik uyumsuzluk varlığında konuldu.

4) Çiftlerin karyotip analizi Giemza bantlama yöntemi ile yapıldı. İşlem için periferik kan nötrofillerinden yararlanıldı. Çalışma İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Prenatal tanı merkezinde (Pretam) yapıldı.

5) Servikal *Ureoplasma ureolyticum* kültürü için Biolife (Milan, Italy) firmasının Bioswab besiyeri kullanıldı. *Chlamydia trachomatis* antijenleri; Pharmacia Diagnostic (Sweden) firmasının hazırlamış olduğu swab ve transport besiyeri ve *Chlamydia*'ya karşı hazırlanmış monoklonal antikorlar kullanılarak Elisa yöntemi ile çalışıldı.

Bu incelemelerden sonra sadece antifosfolipid antikor tesbit edilenlerde aspirin + kortikosteroid (20-40 mg/gün prednisolon) ile tedavi uygulandı. Tedaviye gebeliğin 6.-8. haftaları arasında başlandı ve aPTT değerlerine göre kortikosteroid dozunda ayarlamalar yapıldı.

B U L G U L A R

Çalışma ve kontrol gruplarına ilişkin demografik ve obstetrik özellikler Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1
Gruplara ilişkin demografik ve obstetrik özellikler

	ÇALIŞMA (n=64)		Toplam	Kontrol (n=20)
	Primer (n=36)	Sekonder (n=28)		
Yaş (yıl)	26,8±5,1	29,1±4*	27,8±4,7 (18-38)	26.4±4.9 (19.38)**
Abortus sayısı	3,2±2,1 (2-13)	2,5±0,7 (2.5)***	2,9±1,7 (2-13)	-
İn utero fetal kayıp	-	30	-	-
Neonatal kayıp (prematüreeye bağlı)	-	14	-	-
Canlı doğum	-	11	-	38 (1-4)

* Student t= 1,96; p>0.05

** Student t= 1.21; p>0.05

*** Student t= 1,71; p>0.05

Çalışma grubunda primer tekrarlayan düşük oranı % 56.3 (n=36), sekonder tekrarlayan düşük oranı ise % 43.7 (n=28) olarak belirlenmiştir.

Sekonder tekrarlayan düşük grubunda göze çarpan özellik, anamnezlerinde mevcut olan 20. hafta ötesine ulaşan 55 gebelikten % 80'nin, inutero fetal kayıp (% 54.5) ve prematüriteye bağlı neonatal kayıp (% 25.5) ile sonuçlanmış olmasıdır (Tablo 1). Çalışma grubuna ilişkin veriler tablo 2'de görülmektedir.

Kontrol grubunda (n=20) ortalama ACA IgG değeri 7.08 ± 2.18 GPLÜ/ml (3.1-11), ACA IgM değeri ise 2.76 ± 1.85 MPLÜ/ml (0.5-7.5) olarak bulundu. Eşik değer $\bar{X} \pm 2SD$ olarak alındığında, kontrol grubunda yüksek ACA IgG değerinin gözlenmediği, buna karşın çalışma grubuna 10 olguda (% 15.6) patolojik değer varlığı belirlendi. ACA IgG yüksekliğinin sekonder tekrarlayan düşük grubunda (% 21.4), primer tekrarlayan düşük grubuna kıyasla (% 11.1) daha yüksek oranda olduğu ancak aralarında anlamlı farklılık bulunmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

Primer ve sekonder tekrarlayan düşük gruplarında sadece ikinci trimestre kayıpları bulunan olgularda, ACA IgG yüksekliği saptanma oranının % 25'e ulaştığı kaydedildi (Tablo 3).

ACA IgM yüksekliği saptanma oranının çalışma grubunda % 17.2, kontrol grubunda ise % 5 olduğu, aralarında belirgin farklılık bulunmadığı saptandı (Tablo 4).

Tüm ACA pozitifliği değerlendirildiğinde, yüksek değer saptanma oranının kontrol grubunda % 5 çalışma grubunda % 28.1 olduğu fakat aralarında anlamlı farklılığın olmadığı kaydedildi (Tablo 5). Ancak sekonder tekrarlayan düşük grubunda ACA pozitifliği saptanma oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi (Fisher., $p = 0.023$).

Çalışma grubunda anti-DNA pozitifliğine 3 olguda (% 4.7) rastlandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında anti-DNA pozitifliği açısından belirgin farklılık gözlemlenmedi (Tablo 6).

Tablo 2

Olgu No	ACA	Ana (1/2 dilüsyon)	anti-DNA	1/1 aPTT
1	-	+	-	-
2	-	-	-	-
3	+**	+	-	-
4	-	+	-	-
5*	+**	+	-	+
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	-	+	-	-
15*	-	+	-	+
16	-	-	-	-
17*	+***	-	-	-
18	-	-	-	-
19*	+****	-	+	-
20	+***	-	-	-
21	+**	-	-	-
22	-	-	-	-
23*	+****	+	-	+
24*	+***	-	-	+
25	-	-	-	-
26	-	-	-	-
27	-	-	-	-
28	+**	-	-	-
29*	+***	-	-	-
30	+***	-	-	-
31	-	-	-	-
32	-	+	-	-

Tablo 2 (Devam)

Olgu No	ACA	Ana (1/20 dilüsyon)	anti-DNA	1/1 aPTT
33	-	-	-	-
34	+***	-	-	-
35	+**	-	-	-
36	-	-	-	-
37*	+**	-	-	-
38	-	-	-	-
39	-	-	-	+
40	-	-	-	-
41	-	-	-	-
42	+**	-	-	-
43*	+**	-	-	+
44*	-	+	-	+
45	-	-	-	-
46	-	+	-	+
47	-	-	-	-
48	+****	+	-	-
49	-	+	-	-
50	-	+	+	-
51	-	+	-	-
52	-	-	-	-
53	-	+	+	-
54	-	-	-	-
55	-	-	-	-
56	-	-	-	-
57	-	-	-	-
58	-	-	-	-
59	-	+	-	-
60	+***	+	-	-
61	-	-	-	-
62	-	-	-	-
63	-	-	-	-
64	-	-	-	-
Toplam	18/64	17/64	3/64	8/64

- * GEBELİKTE KORTİKOSTEROİD+ASPIRİN İLE TEDAVİ EDİLENLER
 ** ACA IgM POZİTİFLİĞİ
 *** ACA IgG POZİTİFLİĞİ
 **** ACA IgG+IgM POZİTİFLİĞİ

Tablo 3
ACA IgG yüksekliği (> 11.5) +

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	3/23	13	2/14	14.3	5/37 (% 13.5)	-
2.	1/4	25	1/4	25	2/8 (% 25)	-
1 ve 2	0/9	-	3/10	30	3/19 (% 15.8)	-
	4/36	11.1	6/28	21.4	10/64 (% 15.6)	0/20 (% 0)*

* Fisher exact test; p = 0,055

+ Kontrol grubu

ACA IgG: 7,08±2,18

ACA IgM: 2,76±1,85

Eşik değer olarak $\bar{X} \pm 2SD$
alınmıştır.

Tablo 4
ACA IgM yüksekliği (> 6.5) +

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	3/23	13	4/14	28.6	7/37 (% 18.9)	
2.	1/4	25	0/4	-	1/8 (% 12.5)	
1 ve 2	1/9	11.1	2/10	20	3/19 (% 15.8)	
	5/36	13.9	6/28	21.4	11/64 (% 17.2)	1/20 (% 5)*

* Fisher exact test; p = 0,16

Tablo 5
ACA IgG ve/veya IgM yüksekliği

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	6/23	26	4/14	28.6	10/37 (% 27)	
2.	2/4	50	1/4	25	3/8 (% 37.5)	
1 ve 2	1/9	11.1	4/10	40	5/19 (% 26.3)	
	9/36	25	9/28	32.1*	18/64 (% 28.1)	1/20 (% 5)*

* ki-kare = 0,4; p>0.05

** Fisher exact test; p=0,024

9/36 ~1/20 Fisher p= 0,06

9/28 ~1/20 Fisher p= 0,023

Tablo 6
Anti-DNA pozitifliği

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	1/23	4.3	1/14	7.1	2/37 (% 5.4)	-
2.	0/4	-	0/4	-	0/8 (% 0)	-
1 ve 2	1/9	11.1	0/10	-	1/19 (% 5.3)	-
Toplam	2/36	5.6	1/28	3.6	3/64 (% 4.7)	0/20 (% 0)*

* Fisher exact test p= 0,437

Primer ve sekonder tekrarlayan düşük gruplarında uzamış aPTT oranlarının sırası ile % 30.6 ve 28.6 olduğu belirlendi. Çalışma grubu genelinde ilk ölçümde uzamış aPTT saptanma oranının % 29.7 olduğu kaydedildi. Kontrol grubunda ise 7 olguda (% 35) uzamış aPTT gözlemlendi (Tablo 7).

Dilüe aPTT değerleri ele alındığında, primer tekrarlayan düşük grubunda patolojik sonuç saptanma oranının % 9.1'e düştüğü, buna karşın sekonder tekrarlayan düşük grubunda % 87.5 gibi yüksek bir değere ulaştığı tesbit edildi. Sekonder tekrarlayan düşük grubunda ilk ölçümde uzamış aPTT saptanıp dilue aPTT ile irdelenen olgularda, primer tekrarlayan düşük grubuna kıyasla patolojik aPTT değeri görülme oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu kaydedildi. (Fisher, $p = 0.0012$). Çalışma grubu genelinde dilue aPTT sonucunda patolojik değer oranının (% 12,5), kontrol grubundan (% 10) farklılık göstermediği kaydedildi. Ancak sekonder tekrarlayan düşük grubunda kontrol grubuna kıyasla patolojik dilue aPTT değeri görülme oranının yüksek olduğu belirlendi (Fisher, $p = 0.035$) (Tablo 8).

Çalışma grubu genelinde ve alt gruplarında ANA pozitifliği oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 9).

Olgu sayısının azlığı nedeni ile primer ve sekonder düşük grupları tek tek ele alındığında, tedavi öncesi ve sonrasına ilişkin canlı doğum ve sağlıklı bebek oranları açısından anlamlı farklılık elde edilmemesine karşın, tedavi kapsamına giren tüm olgular beraber değerlendirildiğinde tedavi ile başarılı gebelik şansının önemli ölçüde arttığı kaydedildi (Tablo 10).

Tedavi grubuna ilişkin ayrıntılı veriler tablo 11 ve tablo 12'de görülmektedir.

Tedavi altındaki gebelerimiz 30. gebelik haftasından itibaren haftalık non-stress test (NST) ile takip edildi. Tüm olgularda doğum öncesi en son yapılan NST'i reaktif olarak değerlendirildi.

Canlı doğan ve yaşayan bebeklerde neonatal dönemde tedaviye bağlı bir komplikasyon tesbit edilmedi.

Tablo 7
Uzamış aPTT Varlığı (> 40 sn)

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	7/23	30.4	5/14	35.7	12/37 (% 32.4)	-
2.	1/4	25	1/4	25	2/8 (% 25)	-
1 ve 2	3/9	33.3	2/10	20	5/19 (% 26.3)	-
	11/36	30.6	8/28	28.6*	19/64 (% 29.7)	7/20 (% 35)**

* ki-kare = 0,03; p>0.05

** ki-kare = 9,2; p>0.05

Tablo 8
Uzamış aPTT olgularında 1/1 aPTT'de patolojik sonuç varlığı

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	1/7	14.3	4/5	80	5/12 (% 41.7)	
2.	0/1	-	1/1	100	1/2 (% 50)	
1 ve 2	0/3	-	2/2	100	2/5 (% 40)	
	1/11	9.1	7/8	87.5*	8/19 (% 42.1)	2/7 (% 28.6)

* Fisher exact test; p= 0.0012

** düz ki-kare= 0.03; p>0.05

Ayrıca sekonder habitüel abortus grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında Fisher exact test; p= 0.035

α Çalışma grubu genelinde 1/1 aPTT pozitifliği (LAC pozitifliği) 8/64 (% 12.5)
Kontrol grubunda 1/1 aPTT pozitifliği (LAC pozitifliği) 2/20 (% 10), p>0.05

Tablo 9
ANA pozitifliği

Trimestre	ÇALIŞMA				TOPLAM	KONTROL
	Primer		Sekonder			
	n	%	n	%		
1.	5/23	21.7	3/14	21.4	8/37 (% 21.6)	
2.	2/4	50	2/4	50	4/8 (% 50)	
1 ve 2	2/9	22.2	3/10	30	5/19 (% 26.3)	
	9/36	25	8/28	28.6*	17/64 (% 26.6)	% 20 (% 0)**

* ki-kare = 0,1; $p > 0.05$

** Fisher exact test; $p = 0,0054$

ayrıca 9/36 ~ 0/20 Fisher exact test; $p = 0.012$

8/28 ~ 0/20 Fisher exact test; $p = 0.008$

Tablo 10
Tedavi grubuna ilişkin obstetrik verilerin dağılımı

Tedavi Öncesi (T.Ö.)	Primer (n=4)	Sekonder (n=6)	TOPLAM
Toplam Düşük	11 (2-5)	15 (2-3)	
Mdf ⁷	-	3	
Neonatal Kayıp	-	1	
Canlı Bebek	-	3	
G/B ⁷⁷ Canlı Doğum	% 0 (0/11)	% 18.2 (4/22)	%12.1 (4/33)
G/B Sağlıklı Bebek ⁷⁷⁷	% 0 (0/11)	% 13.6 (3/22)	%9.1 (3/33)
Tedavi Sonrası(T.S.)			
Toplam Düşük	1	2	
Mdf	-	1	
Neonatal Kayıp	1	-	
Canlı Bebek	2	3	
G/B Canlı Doğum	% 75 (3/4)*	% 50 (3/6)***	%60 (6/10) ^α
G/B Sağlıklı Bebek	% 50 (2/4)**	% 50 (3/6)****	%50 (5/10) ^β

⁷ Mort de fetus

⁷⁷ Gözlenen/Beklenen

⁷⁷⁷ Canlı olarak taburcu edilen bebek

* T.Ö. ve T.S. değerler kıyaslandığında F., p:0.009

** T.Ö. ve T.S. değerler kıyaslandığında F., p:0.057

*** T.Ö. ve T.S. değerler kıyaslandığında F., p:0.98

**** T.Ö. ve T.S. değerler kıyaslandığında F., p:0.091

^α T.Ö. ve T.S. toplam değerler kıyaslandığında F., p:0.0048

^β T.Ö. ve T.S. toplam değerler kıyaslandığında F., p:0.01

Tablo 12
Tedavi Grubuna İlişkin Plazma Antikor-Sonuç İlişkisi

Primer	Olgu No	ACA	ANA anti-DNA	LAC	Sonuç
	17	+	-	-	Prematüre doğum → exitus
	37	+	-	-	Canlı taburcu
	44	-	+	-	Abort
	5	+	+	-	Canlı taburcu
Sekonder					
	15	-	+	-	Canlı taburcu
	19	+	-	+	Canlı taburcu
	23	+	+	-	Ölü doğum
	24	+	-	-	Canlı taburcu
	29	+	-	-	Abort
	43	+	-	-	Abort

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde tekrarlayan düşük etyolojisinde otoimmünitenin önemli rol oynadığı ve tedavi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir(68).

Normal gebelerde ANA pozitifliği saptanma oranı % 6.6-10.7 arasında değişmektedir(128,145). Bu oran gebe olmayan kontrol grubunda % 2-9.1 arasındadır(17,128,129). Gebelik haftası ilerledikçe normal gebelerde ANA pozitifliği oranı artmaktadır(128).

Sebebi açıklanamayan tekrarlayan düşük ve fetal kayıp olgularında ANA pozitifliği % 4-29.4 arasında bildirilmektedir(17,130,131).

Çalışma grubumuzda ANA pozitifliği saptanma oranının % 26.6 ile literatür verilerine uygunluk gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 9). Kontrol grubumuzda ANA pozitifliğine rastlanmaması, buna karşın çalışma grubunda ANA pozitifliğinin % 26.6 bulunması, tekrarlayan düşüklerin etyolojisinde otoimmünitenin göstergesi olarak ANA'nın kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte, ANA pozitifliği saptanan 17 olgudan sadece 4'üne ACA pozitifliğinin (% 23.5), 5'ine LAC pozitifliğinin (% 29.4) eşlik etmesi ve sadece 2 olguda (% 3.1) ANA, ACA, LAC'nın beraberce tesbit edilmiş olması, antifosfolipid antikorlar ile ANA arasında yakın bir ilişkinin mevcut olmadığını düşündürmektedir.

Tekrarlayan düşüklerde anti-DNA pozitifliğine % 4.9-7.1 arasında rastlandığı belirtilmektedir(69,130,132).

Çalışma grubumuzda anti-DNA pozitifliği oranı % 4.7 olarak tesbit edilmiştir. Kontrol grubunda ise pozitif değer saptanmamıştır. Çalışma grubunda anti-DNA pozitifliğinin antifosfolipid antikor pozitifliğine kıyasla anlamlı düzeyde düşük oranda saptanması anti-DNA'nın, otoimmunitenin sorumlu olduğu olguları belirlemede yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

SLE'li olgularda ACA pozitifliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini belirlemede LAC'a oranla daha güvenilir olduğu ileri sürülmekle beraber aksi görüşü savunan yazarlar da mevcuttur(94,106,134).

SLE'de ACA pozitifliği saptanma oranı % 38 olarak belirtilmiştir(133). Sağlıklı gebe popülasyonunda ACA'nın pozitif saptanma oranı % 2.2 olarak bildirilmiştir(84).

Tekrarlayan düşük ve fetal kayıp olgularında, ACA pozitifliğinin % 13-42 arasında değiştiği öne sürülmektedir(130,131,132,135).

LAC pozitifliği saptanan olgularda beraberinde ACA pozitifliği görülme oranının % 56'ya ulaştığı bildirilmiştir(136).

Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla ACA pozitifliği saptanma oranının sekonder tekrarlayan düşük grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubumuzda, ACA ve LAC pozitifliğinin beraber bulunuşu incelendiğinde, LAC pozitif olgularda (n=8) % 50 oranında ACA pozitifliğinin, ACA pozitif olgularda ise (n=18) % 22 oranında LAC pozitifliğinin bulunduğu saptanmıştır.

Tekrarlayan düşük ve fetal kayıp olgularında LAC pozitifliği saptanma oranı % 7-51 arasında değişmektedir(132,135,138). Gebe olmayan sağlıklı kadınlarda ise bu oran % 0-8 arasında tesbit edilmektedir(138).

Çalışma ve kontrol gruplarımızda LAC pozitifliği oranı sırası ile % 12.5 ve % 10 olarak belirlenmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Bu veriler ELISA yöntemine dayalı ACA pozitifliğinin otoimmün etyolojiyi belirlemede aPTT testine dayalı LAC pozitifliğinden daha yararlı ve güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır.

Antifosfolipid antikor saptananlarda kortikosteroid ve aspirin tedavisi ile % 70-80 başarılı sonuç alınmaktadır(68,103,112,149). Öte yandan söz konusu tedavi yöntemi ile % 18, tedavi edilmeksizin % 33 başarılı sonuç elde edildiği de bildirilmiştir(134).

Tedavi grubunda başarılı gebelik (sağlıklı bebek) oranının primer ve sekonder grupta % 50'ye ulaştığı gözlenmiştir. Ancak olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte, tedavi uygulanan olguların tümüne ilişkin veriler karşılaştırıldığında, tedavi ile elde edilen canlı doğum ve sağlıklı bebek oranının tedavi öncesine kıyasla anlamlı artış gösterdiği sonucuna varılmıştır. Fakat, ardışık üç düşük tanımlayan primer tekrarlayan düşük olgularında tedavi uygulanmaksızın spontan başarı oranının % 40-50, sekonder tekrarlayan düşük olgularında ise bu oranın % 70'e kadar ulaşabildiği göz önüne alındığında elde ettiğimiz sonucun rastlantısal olduğu ileri sürülebilir. Bu nedenle kontrol grubu içeren geniş kapsamlı bir çalışmanın sonuca ışık tutacağı inancındayız.

SONUÇ

Antifosfolipid antikor saptanan tekrarlayan düşük olgularında kortikosteroid + aspirin tedavisi ile canlı ve sağlıklı bebek elde etme oranı artmaktadır. Ancak, tedavi ile elde ettiğimiz başarı oranı, literatürde bildirilen tekrarlayan düşük sonrası spontan sağlıklı bebek elde edilme oranı ile hemen hemen aynıdır. Literatürde de kontrollü çalışmaların mevcut olmaması, tedavi ile elde edilen başarılı sonuçlara şüphe ile yaklaşmamıza yol açmaktadır.

K A Y N A K L A R

- 1- Brue J, Bove A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiologic studies of 1500 karyotyped spontaneous abortion. *Teratology* 12:11, 1975.
- 2- Smpson JL: Genes, chromosomes and reproductive failure. *Fertil steril* 33:107, 1980.
- 3- Beer AE, Quebbman JF, Ayres JWT, et al: Major histocompatibility complex antigens. Maternal and paternal immune responses and chronic habitual abortions. *Am J Obstet Gynecol* 141:987, 1981.
- 4- Glass RH, Golbus MS: Habitual abortion. In Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal fetal medicine*. Philadelphia, 1989.
- 5- Mc Intyre JA, Faulk WP, Nichols-Johnson VR, Taylor CF: Immunological testing and immunotherapy in recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 67:169, 1986.
- 6- Roman E: Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. *J Epidemiol Commun Health* 38:29, 1984.

- 7- Wheeler JM: Epidemiologic aspects of recurrent pregnancy loss. In Diamond MP, DeCherney AH, Friedman AJ (eds) Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, January 1991.
- 8- Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al: Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 38:447, 1982.
- 9- Miller JF, Williamson E, Glue J, et al: Fetal loss after implantation. Lancet II:554, 1980.
- 10- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al: Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 319:189, 1988.
- 11- Faulk WP, Coulam CB, Mc Intyre JA: Recurrent pregnancy loss. In Seibel MM (ed) Infertility: a comprehensive text, New Jersey, 1990.
- 12- Carp HJA, Toder V, Moshioch S, Nebel L, Serr M: Recurrent miscarriage; A review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. Obstet Gynecol Survey Vol.45, No.10, 657-669, 1990.
- 13- Worburten D, Fraser F: Spontaneous abortion risks in man. Date from reproductive histories collected in a medical genetics unit. Am J Hum Genet 16:1, 1964.
- 14- Ptland BJ, Miller JR, Jones DC, et al: Reproductive counselling in patients who had spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 127:685, 1987.
- 15- Reginald PW, Beard RW, Chapple J, et al: Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. Br J Obstet Gynecol 94:643, 1987.

- 16- Carp HJA, Toder V, Gazit E, et al: Paternal leucocyte immunization and habitual abortion. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1:49, 1988.
- 17- Durfee RB, Pernoll ML: Early pregnancy risks: In Pernoll ML (ed) *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 7th edition, Appleton and Lange, Lebanon, 1991.
- 18- Stray-Pederson B, Stray-Pederson S: Etiologic factor and subsequent reproductive performance in 195 couples with prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 148:140, 1984.
- 19- Jackson G, Pendleton HJ, Nichol B, et al: Diagnostic ultrasound in the assesment of patients with incompetent cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 91:232, 1984.
- 20- Zemlyn S: The length of the uterine cervix and its significance. *J Clin Ultrasound* 9:267, 1981.
- 21- Schoffer F, Schanzer SN: Cervical dilation in the early third trimester. *Obstet Gynecol* 27:130, 1966.
- 22- Floyd WS: Cervical dilatation in the mid-trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 18:380, 1961.
- 23- Stirrat GM: Recurrent miscarriage II: Clinical associations, causes and management. *Lancet* 336:728, 1990.
- 24- Goldstein DP: Incompetent cervix in offspring exposed to diethylstilbestrol in utero. *Obstet Gynecol (Suppl)* 52:735, 1978.
- 25- Harger JH, Archer DF, Marchese SG, et al: Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 62:574, 1983.

- 26- Harger JH: Cervical cerclage: Patient selection, morbidity and success rates. *Clin Perinatol* 10:321, 1983.
- 27- Charles D, Edwards WR: Infectious complications of cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 141:1065, 1981.
- 28- Harger JH: Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 53:543, 1980.
- 29- Williams RB, Gibbons WE: Müllerian anomalies and recurrent pregnancy loss. In Diamond MP, De Cherney AH, Friedman AJ (eds) *Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, January 1991.
- 30- Jones WS: Obstetric significance of female genital anomalies. *Obstet Gynecol* 10:113, 1957.
- 31- Capraro VJ, Gollego MB: Vajinal agenesis. *Am J Obstet Gynecol* 124:98, 1976.
- 32- Valdes CV, Molini S, Molinak LR: Ultrasound evaluation of female genital tract anomalies: A review of cases. *Am J Obstet Gynecol* 149:285, 1984.
- 33- Wiermsa AF, Peterson LF, Justema EJ: Uterine anomalies associated with unilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol* 47:654, 1976.
- 34- Buttom VC, Reiter RC: Uterine leiomyomate: Etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 36:433, 1981.
- 35- Schenker JC, Morgeliioth EJ: Intrauterin adhesions. An updated app-
roisol. *Fertil Steril* 37:593, 1982.

- 36- Csopo AL, Pulkkinen MO, Wiest WG: Effects of luteoectomy and progesterone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am J Obstet Gynecol* 115:759, 1973.
- 37- Boulieu EE: A novel approach to human fertility control and contraception by the antiprogestosterone RV-486. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 28:125, 1988.
- 38- Rein MS: Luteal phase defekt and recurrent pregnancy loss. In Diamond MP, DeCherney AH, Friedman AJ (eds) *Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, Jan., 1991.
- 39- Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, et al: The incidence of luteal phase defect in normal fertile women determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril* 51:582, 1989.
- 40- Jones GES: The luteal phase defect. *Fertil Steril* 27:351, 1976.
- 41- Wentz AC: Endometrial biopsy in the evolution of infertility. *Fertil Steril* 33:121, 1980.
- 42- Tho PT, Byrd JR, Mc Donough PG: Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 32:389, 1979.
- 43- Grant A, Mc Bride WG, Moyes JM: Luteal phase defects in abortion. *Int J Fertil* 4:323, 1959.
- 44- Di Zerega GS, Hodgen GS: Luteal phase dysfunction infertility: A sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil Steril* 35:489, 1981.
- 45- St Michel P, Zi Zerega GS: Hyperprolactinemia and luteal phase dysfunction infertility. *Obstet Gynecol Surv* 38:248, 1983.

- 46- Vonrell JA, Balasch J: Prolactin in the evolution of luteal phase in infertility. *Fertil Steril* 39:30, 1983.
- 47- Walters CA, Doly DA, Chopitis J, et al: Human Myometrium: A new potential source of prolactin. *Am J Obstet Gynecol* 147:639, 1983.
- 48- Soules MR, Clifton DK, Steiner RA, et al: The corpus luteum. Determinants of progesterone secretion in the normal menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 71:659, 1988.
- 49- Bohnet HG, Dato K, Trapp M, et al: Different hormonal patterns in human menopausal gonadotropin-treated, clomiphene citrate-treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril* 45:469, 1986.
- 50- Swyer GIM, Daley D: Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J* 1:1073, 1953.
- 51- Kunz J, Keller PJ: hCG, HPL, oestradiol, progesteron and AFP in serum in patients with threatened abortions. *Br J Obstet Gynaecol* 83:640, 1976.
- 52- Jones GS, Aksel S, Wentz AC: Serum progesterone values in luteal phase defects: Effects of chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol* 44:26, 1974.
- 53- Taylor-Robinson D, Mc Cormarck WM: The genital mycoplasma. *N Engl J Med* 302:1003, 1980.
- 54- Lomey JR, Foy HM, Kenny GF: Infection with mycoplasma hominis and T-strains in the female genital tract. *Obstet Gynecol* 44:703, 1974.
- 55- Stray-Pederson B, Eng J, Reikuam T: Uterine T-mycoplasma colonization in reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol* 130:307, 1978.

- 56- Quinn PA: Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol* 145:239, 1983.
- 57- Watts DH, Eschenbach DA: Reproductive track infections as a cause of abortion and preterm birth. *Semin Reprod Endocrinol* 6:205, 1980.
- 58- Nohmio AJ, Josey WE, Naib ZM, et al: Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 110:825, 1971.
- 59- Stray-Pederson B, Lorentzen-Stry AM: Uterine *Toxoplasma* infections and repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol* 128:716, 1977.
- 60- Grifo JA, Seifex DB: Chromosomal causes of pregnancy wastage. In Diamond MP, DeCherney AH, Friedman AJ (eds): *Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, Jan., 1991.
- 61- Wheeler JM, Johnston BE, Malinok CR: The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 39:656, 1983.
- 62- Egeci Y, Buyru F, Berker N: Habitual abortuslarda genetik bilgi. *Jinekoloji ve obstetrik dergisi*, Vol.1, No.3-4: 154, 1988.
- 63- Warburton D, Kline J, Stein Z, et al: Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 41:465, 1987.
- 64- Ayme S, Lippman-Hand A: Maternal age effect in aneuploidy: Does altered embryonic selection play a role? *A J Human Genet* 34:558, 1982.

- 65- Nordenson I: Increased frequencies of chromosomal abnormalities in families with a history of fetal wastage. *Clin Genet* 19:168, 1981.
- 66- Ahmed SA, Penhole WJ: Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. *Am J Pathol* 121:531, 1985.
- 67- Mor-Yosef S, Navat D, Robinowitz R, et al: Collagen diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol Sur* 39:65, 1984.
- 68- Scott JR, Rote NS, Branch W: Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 70:645, 1987.
- 69- Cowchock S, Dehorotius RD, Wapner RJ, et al: Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 150:367, 1984.
- 70- Parke A, Maier D, Hakim C, et al: Subclinical autoimmune disease and recurrent spontaneous abortion. *J Rheumatol* 13:1178, 1986.
- 71- Sukenik S, El-Roeiy A, Shoenfeld Y: Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Acta Haemat* 76:86, 1986.
- 72-Liggins GC: Lupus anticoagulant. *Lancet* 1157, 1984.
- 73- Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L: Monoclonal immunoglobulin in coagulation inhibitor with phospholipid specificity-mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 66:397, 1980.
- 74- Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, et al: Laboratory diagnosis of lupus inhibitor: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 79:678, 1983.

- 75- Gostineau DA, Kozmier FJ, Nichols WL, et al: Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hemotol* 19:265, 1985.
- 76- Exner T, Rickard KA, Kronenberg H: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 40:143, 1978.
- 77- Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS: The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 68:869, 1986.
- 78- Carreras LO, Vermeylen JG: Lupus anticoagulant and thrombosis: Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 48:38, 1982.
- 79- Carreras LO, De Freyn G, Mochin SJ, et al: Arterial thrombosis, intrauterin death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostocyclin formation. *Lancet* 1:244, 1981.
- 80- Elias M, Eldor A: Tromboembolism in patients with the lupus type circulating anticoagulant. *Archs Intern Med* 144:510, 1984.
- 81- Byron MA: The clotting defect in SLE. *Clin Rheum Dis* 8:137, 1982.
- 82- San Felippo MJ, Drayna CJ: Prekallikrein inhibition associated with the upus anticoagulant. A mechanism of thrombosis. *Am J Clin Pat-hol* 77:275, 1982.
- 83- Cariou R, Tabelem G, Soria C, et al: Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 314:1193, 1986.

- 84- Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al: The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 161:369, 1989.
- 85- Taylor PV: Autoimmunity and pregnancy. *Boilliene's Clin Immunol Allerg* 2:664, 1988.
- 86- Norberg R, Nived O, Sturfelt G, et al: Anticardiolipin and complement activation: Relation to Clinical Symptoms. *J Rheumatol (Suppl 13)* 14:149, 1987.
- 87- Harris EN, Ghorovi AE, Loizou S, et al: Crossreactivity of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Immunol* 16:1, 1985.
- 88- Harris EN: Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 26:324, 1987.
- 89- Harris EN, Loizou S, Englert H, et al: Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Lancet* 1:1099, 1984.
- 90- Branch DW, Rote NS, Dostal D, et al: Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidylserine. *Clin Immunol Immunopathol* 42:63, 1987.
- 91- Rosove MH, Brewer PMC, Runge A, Hirgi K: Simultaneous lupus anticoagulant and anticardiolipin assays and clinical detection of antiphospholipids. *Am J Hematol* 32:148, 1989.
- 92- Dewolf F, Carreras CO, Moermann P, et al: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 142:829, 1982.

- 93- Abramowsky CR, Vegas ME, Swineheart G, et al: Desidual vasculopathy of the plasenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 303:668, 1980.
- 94- Losckshin MO, Druzin MC, Goel S, et al: Antibody and cardiolipins as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythemotosus. *N Engl J Med* 313:152, 1985.
- 95- Sheppard BL, Bonnar J: An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 88:695, 1981.
- 96- Althabe O, Labarrere C, Telenta M: Maternal vascular lesions in placenta of small-for gestational-age infants. *Placenta* 6:265, 1985.
- 97- Gregorini G, Setti G, Remuzzi G: Recurrent abortion with lupus anticoagulant and preeclampsia: A common final pathway for two different diseases. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 93:194, 1986.
- 98- Wolsh SW: Preeklampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 152:335, 1985.
- 99- Yamaguchi M, Mori N: 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane B_2 and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F concentrations of normotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 151:121, 1985.
- 100- Lubbe WF, Butler WS, Polmer SJ et al: Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 91:357, 1984.
- 101- Weisbarth RH, Colburn K: Effect of corticosteroids on serum antinuclear antibodies in man. *Immunopharma* 8:94, 1984.

- 102- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 69:1366, 1982.
- 103- Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, et al: Obstetric complication associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 313:1322, 1985.
- 104- Lubbe WF, Liggins GC: Role of lupus anticoagulant and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Endocrinol* 6:181, 1988.
- 105- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams and Wilkins, Baltimore, 366, 1986.
- 106- Rosove MH, Tobsh K, Wosserstrum N, et al: Heparin therapy for pregnancy women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 75:630, 1990.
- 107- Dunley DJ, Branch DW: Antiphospholipid syndrome. In Diamond MP, De Cherney AH, Friedman AJ (eds). *Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, Jan., 1991.
- 108- Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, et al: Intravenous globulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss due to antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 159:1055, 1988.
- 109- Berkow R (ed): *Merck Manual of Diagnosis and therapy*. 14th edition. Merck Sharp and Dohme Research Lab. USA, 1982.

- 110- Hill JA: Immunologic recurrent abortion. In Diamond MP, De Cherney AH, Friedman AJ (eds) Recurrent pregnancy loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America, WB Saunders, Philadelphia, Vol.2, No.1, Jan., 1991.
- 111- Komlos L, Zamir R, Joshua H, et al: Common HLA antigens in couples with repeated abortions. Clin Immunol Immunopathol 7:330, 1977.
- 112- Gerencer M, Drazancic A, Kovocic I, et al: HLA antigen studies in women with recurrent gestational disorders. Fertil Steril 31:401, 1979.
- 113- Coulam LB, Moone SB, O'Fallon WM: Associations between major histocompatibility antigen and reproductive performance. Am J Reprod Immunol Microbiol 14:54, 1987.
- 114- Mc Intyre JA, Faulk WP: Recurrent spontaneous abortion in human pregnancy. Results of immunogenetical cellular and humoral studies. Am J Reprod Immunol Microbiol 4:165, 1983.
- 115- Ober CL, Motin AO, Simpson JL, et al: Shared HLA antigens and reproductive performance among Hutterites. Am J Hum Genet 9:994, 1983.
- 116- Thomas ML, Harger JH, Wegener DK, et al: HLA sharing and spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 151:1053, 1983.
- 117- Mc Intyre JA, Faulk WP, Verhulst SJ, et al: Human trophoblast-lymphocyte cross reactive (TLX) antigens define a new allantigen system. Science 222:1135, 1983.
- 118- Mc Intyre JA, Faulk WP: A cell-mediated immune defect in recurrent spontaneous abortion. Trophoblast Res 1:315, 1983.

- 119- Mc Intyre JA, Faulk WP: Trophoblast antigens in normal and abnormal human pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 29:976, 1986.
- 120- Zak SJ, Good RA: Immunological studies of human serum gamma globulins. *J Clin Invest* 38:579, 1959.
- 121- Rocklin RE, Kitzmiller JL, Gorvey MR: Maternal fetal reaction II: Further characterization of an immunologic blocking factor that develops during pregnancy. *Clin Immunol Immunopathol* 22:305, 1982.
- 122- Mc Intyre JA, Mc Connachie PR, Taylor CS, Faulk WP: Clinical immunologic and genetic definitions of primary and secondary recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 42:849, 1984.
- 123- Mombray JF: Genetic and immunological factors in human recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 15:138, 1987.
- 124- Takakuwa K, Kanazawa K, Tokeuchi S: Production of blocking antibodies by vaccination with husband lymphocytes in unexplained recurrent aborters. The role in successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 10:1, 1986.
- 125- Unander AM, Lindholm A: Transfusions of leucocyte-rich erythrocytes: A succesful treatment in selected cases of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 154:516, 1986.
- 126- Kajio T, Torry DS, Mc Intyre JA, Faulk WP: Trophoblast antigens in human seminal plasma. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 17:91, 1980.
- 127- Cosgriff TM, Martin BA: Nonfonctional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum* 24:94, 1981.

- 128- Farnam J, Lavostida MT, Grant JA, et al: Antinuclear antibodies in the serum of normal pregnant women: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 73:596, 1984.
- 129- Polishuk WZ, Beyth Y, Izak G: Antinuclear factor and LE cells in pregnant women. *Lancet* 2:270, 1971 (letter).
- 130- Cowchock S, Smith JB, Gocial B: Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol* 155:1001, 1986.
- 131- Unander AM, Norberg R, Hahn L, et al: Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortions. *Am J Obstet Gynecol* 156:114, 1987.
- 132- Clauvel JP, Tchobroutsky C, Danon F, et al: Spontaneous recurrent fetal wastage and autoimmune abnormalities: A study of fourteen cases. *Clin Immunol and Immunopath* 39:523, 1986.
- 133- Fort JG, Cowchock S, Abruzzo JL, et al: Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthrit Rheum* Vol.30, No 7, 752, 1987.
- 134- Lockhin MD, Druzin ML, Ramor T: Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 160:439, 1989.
- 135- Lockwood CJ, Reece EA, Romero R, et al: Antiphospholipid antibody and pregnancy wastage. *Lancet* 2:742, 1986.
- 136- Triplett DA, Brant JT, Musgrave KA, et al: The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *Jama* Vol.259, No.4, 550, 1988.

- 137- Regan MG, Lachner H, Karpatkin S: Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus: Studies in fifty patients. *Ann Intern Med* 81:462, 1974.
- 138- Howard MA, Firkin BG, Healy DL, et al: Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriage. *A J Hematol* 26:175, 1987.
- 139- Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 62:416, 1963.
- 140- Jungers P, Liotef, Doutzenberg MD, et al: Lupus anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1:574, 1984.
- 141- Boey ML, Coloca CB, Ghorovi AE, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 287:1021, 1983.
- 142- Wentz AC, Herbert CM, Maxson WS, et al: Outcome of progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertil Steril* 41:856, 1985.
- 143- Doya S, Ward S, Burrows E: Progesterone profiles in luteal phase deficient cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 158:255, 1988.
- 144- Sorgent IL, Wilkins T, Redman CWG: Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and recurrent miscarriage. *Lancet* 2:1099, 1988.
- 145- Garcia De La Torre I, Hernandez-Vozquez J, Romero-Ornelos A: Prevalence of antinuclear antibodies in patients with habitual abortion and in normal on toxemic pregnancies. *Rheumatol Int* 4:87, 1984.
- 146- Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al: Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 308:800, 1983.

- 147- Şen C, Kaleli S, Madazlı R, Öçer F, Ocak V, Tolun N: Servikal Yetmezlikte Tanı ve Tedavi. T. Klin. Jineköl. Obst. 1:121-127, 1991.
- 148- Ocak V, Bayer İ: The role of Mycoplasma infection in unexplained infertility and the effect of Ofloxacin therapy. The Reviews of Infectious Disease Vol: 11, Supp: 5, July-August 1989.
- 149- Öçer F, Şen C, Ocak V: Habituel abortus anamnezli 45 çiftte saptanan etyolojik faktörler ve elde edilen klinik başarı oranları. T. Klin. Jineköl. Obst. 1:62-69, 1991.