

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

**ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN
NÜKLEER ANTİJEN VE
ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ POZİTİF OLMASININ
GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. ATAKAN TANAÇAN
PERİNATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

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

**ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN
NÜKLEER ANTİJEN VE
ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ POZİTİF OLMASININ
GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. ATAKAN TANAÇAN
PERİNATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. SİNAN BEKSAÇ**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim sürecinde desteğini bir an olsun esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşarak daha iyi bir doktor olma yolunda bana ışık tutan, kendimi bir aile ortamında hissetmeme vesile olan, Perinatoloji Bilim Dalı Başkanı, sayın hocam Prof. Dr. M. Sinan Beksaç'a; kıymetli bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Özgür Deren'e, benim için hem bir hoca hem de bir ağabey olan, sabırla bilgi birikimini benimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Özgür Özyüncü'ye,

Bu süreçte, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan ve pek çok şey öğrenme şansı bulduğum başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Serdar Günalp olmak üzere, tüm değerli hocalarıma,

Bu zorlu yolda beraber ilerlediğim çalışma arkadaşlarım ve dostlarım, Dr. Emine Aydın, Dr. Gökçen Örgül, Dr. Canan Ünal ve Dr. Erdem Fadiloğlu'na; diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özverili hemşirelerimize, çalışkan personelimize,

Doğduğum günden beri sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, bana karşı sınırsız özveri gösteren, bu günlere gelmemde baş rolü üstlenen, canım annem Figen Tanaçan'a, babam Zübeyir Tanaçan'a ve ağabeyim Alper Tanaçan'a,

Hayatıma girdiği günden bu yana sabır, özveri ve sevgi ile bana yol arkadaşı olan değerli eşim Dr. Efsun Tanaçan'a, varlığı ile hayatımıza mutluluk katan canım oğlum Atahan Tanaçan'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Tanaçan A, Antifosfolipid, Antikardiyolipin, Ekstrakte Edilebilen Nükleer Antijen ve Anti-Çift Sarmal DNA Antikorlarının Pozitif Olmasının Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Ekstrakte edilebilen nükleer antijen (ENA) ve anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA) antikorlarının pozitif olması ve bu pozitifliğe eşlik eden Sistemik Lupus Eritematozus, Sjörger Sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar kötü obstetrik sonuçlar ve gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu yandal uzmanlık tezinin amacı ENA, anti-dsDNA, antifosfolipid (APL) ve antikardiyolipin (ACL) antikorlarının pozitif olmasının gebelik sonuçları üzerine olan etkisini göstermektir. Bilinen ENA, anti-dsDNA, APL IgG, APL IgM, ACL IgG veya ACL IgM antikor pozitifliği olan 91 hasta, rastgele seçilmiş olan 91 hasta ile gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki risk seviyesini karşılaştırmak amacıyla mevcut gebelikteki Beksaç Gebelik Obstetrik İndeksi (BOIp) (yaşayan çocuk sayısı+($\pi/10$)/gravida) kullanıldı. Gruplar arasında ortanca maternal yaş, gravida, önceki düşük sayısı ve BOIp'ler açısından istatistiksel anlamlı farkın mevcut olduğu bulundu (sırası ile, $p = 0.04$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, ve $p < 0.001$). Ayrıca, ortanca doğum haftası, doğum kilosu ve 1. dakika APGAR skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0.001$ for all). Bunların yanında, intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyoz ve gestasyonel hipertansiyon oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (sırası ile, $p < 0.001$, $p = 0.05$, and $p = 0.05$). Çalışma grubunda 3 intrauterin ölüm mevcutken, kontrol grubunda hiç intrauterin ölüm izlenmedi ($p = 0.123$). Bu bulgular doğrultusunda, anti-dsDNA, ENA, APL ve ACL antikor pozitifliğinin plasental inflamasyona yol açarak gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: gebelik, ekstrakte edilebilen nükleer antijen, anti-çift sarmal DNA, antifosfolipid antikor, antikardiyolipin antikor, perinatal morbidite ve mortalite, plasental enflamasyon

ABSTRACT

Tanacan A, Impact of Extractable Nuclear Antigen, Anti-Double Stranded DNA, Antiphospholipid Antibody, and Anticardiolipin Antibody Positivity on Obstetrical Complications and Pregnancy Outcomes, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Fellowship Thesis, Ankara, 2019.

Extractable nuclear antigen (ENA) and anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) positivity and related diseases like systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and other autoimmune diseases are known to be associated with obstetrical complications and poor perinatal outcomes. The aim of this fellowship thesis is to demonstrate the importance of ENA, anti-dsDNA, antiphospholipid (APL), and anticardiolipin (ACL) antibody positivity on pregnancy outcomes. Ninety one pregnant women with known ENA, anti-dsDNA, APL IgG and IgM, or ACL IgG and IgM antibody positivity were retrospectively compared with 91 randomly selected pregnant woman in terms of obstetrical complications and pregnancy outcomes. Beksac Obstetrics Index-pregnancy (BOIp), calculated as $(\text{number of children} + (\pi/10))/\text{gravidity}$ in the current pregnancy, was used to compare the risk level between groups. Significant differences were found in the median maternal age, gravidity, number of previous miscarriages, and BOIp between the groups ($p = 0.04$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively). Significant differences were also found between the study and control groups in the median gestational age at birth, birth weight, and APGAR1 score ($p < 0.001$ for all). Similarly, significant differences were found between groups in the rates of intra-uterine growth restriction, oligohydramnios, and gestational hypertension ($p < 0.001$, $p = 0.05$, and $p = 0.05$, respectively). There were 3 (3.3%) stillbirths in the study group and none in the control group ($p = 0.123$). We demonstrated that anti-dsDNA, ENA, APL, and ACL antibody positivity may cause immunologic inflammation at placenta and thereby affect pregnancy outcomes.

Keywords: Pregnancy, extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, anticardiolipin antibody, perinatal morbidity and mortality, placental inflammation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN NÜKLEER ANTİJEN VE ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ ÖZELLİKLERİ	2
2.2. OTOİMMUN BOZUKLUKLARIN GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ	3
2.3. BEKSAÇ OBSTETRİK İNDEKSİ (BOİ) VE KLİNİK UYGULAMA ALANI	5
2.4. ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN NÜKLEER ANTİJEN VE ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ POZİTİF OLDUĞU GEBELİKLERİN YÖNETİMİ	6
BİREYLER VE YÖNTEM	7
BULGULAR	9
TARTIŞMA	14
SONUÇ ve ÖNERİLER	18
KAYNAKLAR	19

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACL	:	Antikardiyolipin
ANA	:	anti-nükleer antijen
anti-dsDNA	:	anti-çift sarmal DNA
anti-scl70	:	anti-topoizomeraz70
anti-sm	:	anti-Smith antikoru
anti-SSA	:	anti-Sjogren Sendromu ile ilişkili antijen A
anti-SSB	:	anti-Sjogren Sendromu ile ilişkili antijen B
anti-RNP	:	anti-ribonükleoprotein
APL	:	Antifosfolipid
APS	:	Antifosfolipid antikor sendromu
BOİ	:	Beksaç obstetrik indeksi
DMAH	:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
ENA	:	Ekstrakte edilebilen nükleer antijen
FGG	:	Fetal gelişme geriliği
GDM	:	Gestasyonel diyabetes mellitus
GHT	:	Gestasyonel hipertansiyon
MFA	:	Maternal-fetal arayüz
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa No</u>
4.1	Çalışma ve kontrol grupları için BOİp eğrileri	13

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
	<u>No</u>
4.1. Demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonların çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	12
4.2. Demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonların çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ekstrakte edilebilen nükleer antijen (ENA) ve anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA) antikollarının pozitif olması ve bu pozitifliğe eşlik eden Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sjörgren Sendromu ve diğler otoimmün hastalıklar kötü obstetrik sonuçlar ve gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (1). Ayrıca, antifosfolipid (APL) ve antikardiyolipin (ACL) antikolları için pozitif değlererin saptanması, antifosfolipid antikor sendromuna (APS) yol açsın ya da açmasın, kötü obstetrik sonuçlara sebep olabilmektedir (2, 3).

Otoimmün olaylar, maternal-fetal arayüz (MFA) hücreleri üzerinde tahribata yol açarak plasentanın immünolojik enflamasyonuna neden olabilmektedir (4-7). Öte yandan, düşük doz düşük moleköl ağırlıklı heparin (DMAH), düşük doz asetilsalisilik asit ve kortikosteroidlerin kullanımı, otoimmün ve kronik enflamatuar hastalıklar ile komplike olmuş gebeliklerin yönetiminde olumlu sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (4-7).

Bu tez çalışmasındaki amacımız, ENA, anti-dsDNA, APL ve ACL antikollarının pozitif olmasının gebelik sonuçları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN NÜKLEER ANTİJEN VE ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ ÖZELLİKLERİ

Ekstrakte edilebilen nükleer antijen antikolları yüzün üzerinde farklı stoplazmik ve nükleer antijene karşı oluşmuş ve çeşitli bağ dokusu hastalıkları ile ilişkilendirilen bir grup antikordur (8). Laboratuvarlar tarafından ENA taramasında en çok kullanılan 6 antikor: anti-Sjörgren Sendromu ile ilişkili antijen A (anti-SSA)(anti-Ro), anti-Sjörgren Sendromu ile ilişkili antijen B (anti-SSB)(anti-La), anti-Smith antikoru (anti-sm), anti-ribonükleoprotein (anti-RNP), anti-topoizomeraz I (anti-Scl-70) ve anti-Jo 1'dir (8). Bahsi geçen antikorlar miks konnektif doku hastalığı, Sjörgren Sendromu ve SLE gibi hastalıkların taramasında kullanılmaktadır (8). Anti-sm

SLE'nin, anti-RNP miks konnektif doku hastalığının, anti-Ro ve anti-La Sjogren Sendromu'nun, anti-scl-70 sklerodermanın, anti-Jo1 ise daha çok dermatomyozitin taramasında kullanılmaktadır (8).

Anti-çift sarmal DNA, DNA çift sarmalına karşı oluşmuş bir anti-nükleer antikor (ANA)'dur (9). Çoğunlukla ölen hücrelerden açığa çıkan serbest DNA'ya karşı oluşan antikorlardan köken almaktadır. Bunun yanında, moleküler taklit mekanizması ile pnömokokların polisakkarit kapsül yapısına bağlı olarak da bu antikor oluşabilmektedir (9). SLE için yüksek sensitifiteye ve nisbeten daha düşük spesifiteye sahiptir (9).

Antifosfolipid antikor, plazma membranları üzerindeki anyonik fosfolipidlere ve plazma proteinleri üzerindeki proteinlerin epitoplara karşı oluşmuş olan bir grup antikordur (10). Bu antikorları test etmek için en sık, Lupus antikoagülanı, ACL antikorları ve anti- β 2-glikoprotein I antikorları kullanılmaktadır. Antikardiyolipin antikor ise sfiliz, antifosfolipid sendrom, vertebroziler yetmezlik, Behçet Hastalığı ve SLE gibi çeşitli hastalıklarda bulunan kardiyolipine karşı oluşmuş antikorlardır. Bu antikor grubu anti-mitokondriyal antikorların bir formudur (11).

Antifosfolipid sendromu ise, venöz ve arteriyel trombotik olaylara ek olarak kötü obstetrik sonuçlarla da seyredabilen, APL antikorlarının ısrarlı pozitifliği ile birlikte olan otoimmün bir bozukluktur (12). Tek başına gelişebileceği gibi, SLE ya da diğer otoimmün hastalıklarla beraber de izlenebilir. Yenilenmiş Sapporo Kriterleri'ne göre (Sydney Kriterleri), aşağıda belirtilmiş olan klinik kriterlerden en az bir tanesi ile beraber en az bir laboratuvar kriterinin varlığında APL sendrom tanısı konulmaktadır (13):

1) Klinik kriterler:

- a) Tromboz: Herhangi bir doku veya organda arteriyel, venöz veya küçük damar trombozuna yol açan bir veya daha fazla klinik atak olması.
- b) Gebelik morbiditesi:
 - i) Bir veya daha fazla sayıda, 10. gestasyon haftası ve daha ileri dönemde, morfolojik olarak normal olduğu ultrason veya direkt muayene ile gösterilmiş fetüs kaybı,

- ii) Ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. gestasyon haftası veya daha ileri dönemde, morfolojik anomalisi olmayan, bir veya daha fazla prematüre doğum olması,
 - iii) Üç veya daha fazla sayıda 10. gestasyon haftasından önce açıklanmayan spontan düşüklüklerin olması (kromozom anomalisi, annede hormonal veya anatomik bir patoloji saptanmamalı).
- 2) Laboratuvar kriterleri:
- a) Orta veya yüksek titrede antikardiolipin IgG veya IgM antikorlarının pozitifliği Testlerin E2 GPI'ye bağımlı standart ELISA yöntemiyle araştırılması gereklidir.
 - b) Lupus antikoagülanı pozitifliği (En az 6 hafta arayla, 2 veya daha fazla ölçümde pozitif bulunmaları gereklidir):
 - i) Fosfolipide bağımlı pıhtılaşma testlerinin (tarama testleri: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı, sulandırılmış Russell's viper venom zamanı, sulandırılmış protrombin zamanı, textarin zamanı) uzamış olması.
 - ii) Tarama testinin, trombositten fakir normal plazma ile karışım yapıldığında düzelmemesi,
 - iii) Tarama testinin fosfolipid ekleme testi ile kısalması veya normalleşmesi,
 - iv) Başka koagülopatilerin (örneğin FVIII inhibitörü veya heparin kullanımı) dışlanması gereklidir.

2.2. OTOİMMÜN BOZUKLUKLARIN GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Otoimmün bir hastalığa yol açmasa dahi otoimmün bozukluklar fertilizasyondan itibaren gebeliğin her aşamasını etkileyebilmekte ve obstetrik komplikasyonlara zemin hazırlayabilmektedir (14). Her ne kadar kesin sonuçlara varılamamış olsa da gebelik kayıpları ve otoantikor pozitifliği arasındaki ilişki çeşitli araştırmaların konusu olmuştur (15-17). Özellikle APL ve anti-tiroid antikorları, çalışmaların büyük kısmında gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir (14, 18). Dikkat çekici olan nokta ise, mevcut çalışmalarda antikor titresi ya da klinik hastalık gibi parametrelerden bağımsız olarak artmış gebelik kayıplarının izlenmesidir (14, 18).

Bir diğerk önemli konu da, normal popülasyonda %1-5 arasında gözlenen ve çok ciddi bir obstetrik komplikasyon olan preeklampsinin, tip 1 diyabetes mellitus, SLE, antifosfolipid sendrom, sistemik skleroz, romatoid artrit ve diğerk bağı dokusu hastalıklarında daha yüksek sıklıkta izlenmesidir. Bu amaçla pek çok antikor çalışması yapılmış olup, en kuvvetli bağlantı APL antikoruna ile birlikte izlenmiştir (19, 20). Diğerk bir önemli bulgu Anjiyotensin 2 Tip 1 reseptörlerine karşı oluşmuş olan antikorların varlığıdır. Fakat; bu antikorların hastalığın etyolojisindeki rolü tartışmalıdır (21).

Otoantikor pozitifliğinde daha sık olarak karşılaşılabilecek bir diğerk obstetrik komplikasyon da preterm doğumdur. Özellikle, APL ve anti-tiroid antikorları ile preterm doğum arasında ilişki kurulmaktadır (22). Yine bu antikorların pozitifliği ile düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite sıklığında da artış olabileceğı düşünölmektedir (22).

Olumsuz gebelik sonuçları ile birlikte seyreden en önemli otoimmün hastalıklardan birisi APL sendromdur (23). Etkin bir tedavi protokolünün uygulanamadığı vakalarda canlı gebelik elde etme şansı %10'un altına inmektedir (23). Düşük doz asetilsalisilik asit ve düşük doz DMAH kullanımı, gebelik sonuçlarında iyileşme sağlamaktadır (24). Her ne kadar gebelik kayıplarında dramatik bir azalma sağlanmış olsa da, preeklampsi, fetal gelişme geriliğı, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi komplikasyonlar normal popülasyona göre yüksek sıklıkta izlenmektedir (25). APL sendromundaki antikorların hedefi esas olarak, β 2-glikoprotein I antijenidir. Diğerk önemli antijenik hedefler ise, protrombin, aneksin V, protein C, protein S ve protein Z'dir. Bahsi geçen antijenlere karşı oluşan immünolojik hasar APL sendromda izlenen vasküler ve obstetrik komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır (25).

Obstetrik komplikasyonlara yol açma potansiyeli en yüksek olan otoimmün hastalıklardan bir diğerk de SLE'dir (26). SLE, spontan düşük, intrauterin fetal ölüm, preeklampsi, fetal gelişme geriliğı, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi komplikasyonları normal gebe popülasyonuna göre belirgin olarak arttırmaktadır (26). Bunun yanında, artmış enfeksiyon riski, tromboz ve trombositopeni sebebiyle maternal mortalite riski de dramatik olarak artış göstermektedir. Ayrıca, SLE ile %25-65 oranında beraber bulunabilen anti-SS-A ve SS-B

antikorları, transplasental geçiş ile neonatal lupus sendromuna yol açabilmektedir (27). Bu sendromda, SLE'dekine benzer kutanöz lezyonlar, konjenital kalp bloğu, hematolojik ve hepatobiliyer komplikasyonlar izlenebilmektedir (27).

Hastalığın aktif döneminde gebe kalmak, lupus nefritinin varlığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, eşlik eden APL sendrom gibi durumların mevcudiyetinde obstetrik komplikasyonların görülme olasılığı artmaktadır (26, 27).

Literatürde olumsuz gebelik sonuçları ile birlikte seyreden diğer önemli otoimmün hastalıklar tip 1 diyabetes mellitus, multiple skleroz, otoimmün tiroid hastalıkları ve romatoid artrittir (14). Bu hastalıkların varlığında da hastalığın aktif fazında gebe kalınmasından kaçınılmalı, gebelik esnasında gelişebilecek alevlenmelerin profilaksisi yapılmalı, yakın antenatal takip planlanmalı ve multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Tip 1 diyabetes mellitus olan hastalarda, prekonsepsiyonel dönemde ideal kan şekeri değerleri sağlanmalı, HbA1c değerleri optimize edilmeli ($\leq 5.7\%$), gebelikte kan şekeri sıkı şekilde kontrol altında tutulmalı ve vasküler komplikasyonlar açısından tetikte olunmalıdır. Ayrıca bahsi geçen otoimmün hastalıklarda obstetrik komplikasyonlar açısından gerekli medikal tedaviler başlanmalıdır (düşük doz asetilsalisilik asit ve endikasyonu mevcut olan vakalarda düşük doz DMAH) (14).

2.3. BEKSAÇ OBSTETRİK İNDEKSİ (BOİ) VE KLİNİK UYGULAMA ALANI

Perinatal tıbbın ve antenatal bakım programlarının temel amacı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (28). Özellikle yüksek riskli hasta popülasyonu ile uğraşan klinisyenleri bekleyen önemli sorunlardan biri, oldukça heterojen olan hasta gruplarını risk derecesine göre gruplamaktır. Uygun bir risk analizi ve gruplama ile daha başarılı yönetim programları oluşturulabilecek ve hastalara optimal hizmet sunulabilecektir. Bunun yanında, farklı risk faktörleri açısından takip edilen hasta grupları arasında karşılaştırma yapılabilecektir. Tüm bunlar, klinisyenlere daha objektif ve tutarlı tedavi protokolleri belirlemesi için ışık tutacaktır (28). Bu nedenle çeşitli risk indekslerinin oluşturulması ve klinik kullanıma girmesi gündeme gelmiştir (29, 30). Beksac Obstetrik indeks (BOİ), $[\text{yaşayan çocuk sayısı} + (\pi / 10)] / \text{gravid}$, formülü ile hesaplanır ve amacı hastanın obstetrik öyküsünü baz alarak, canlı doğum elde

etme olasılığını öngörmektir. Eğer bu indeks, mevcut gebelik için değerlendiriliyorsa “BOİ-pregnancy (BOİp)” ismini alır (28). BOİ ve BOİp literatürde çeşitli çalışmalarda farklı risk grubundaki hastaların karşılaştırılması amacı ile kullanılmıştır (4, 28, 31-34). Yüksek değerler, artmış canlı doğum elde etme olasılığı ile ilişkilidir (4, 28, 31-34).

2.4. ANTİFOSFOLİPİD, ANTİKARDİYOLİPİN, EKSTRAKTE EDİLEBİLEN NÜKLEER ANTİJEN VE ANTİ-ÇİFT SARMAL DNA ANTİKORLARININ POZİTİF OLDUĞU GEBELİKLERİN YÖNETİMİ

Hastalar prekonsepsiyonel dönemden itibaren özel bir antenatal bakım programına dahil edilmelidir (34, 35). Hastalar romatoloji bölümüne konsülte edilmeli, otoimmün hastalıklar açısından gerekli taramalar yapılmalı, gerekli vakalarda gebelik öncesi medikal düzenlemeler uygulanmalı ve otoimmün hastalıkların sebep olabileceği komplikasyonlar açısından detaylı değerlendirmeler yapılmalıdır (34, 35). Otoimmün hastalıkların varlığında konsepsiyon zamanında hastalığın aktif fazda olmamasına özen gösterilmeli ve gebelikte gelişebilecek alevlenmelere karşı gerekli önlemler alınmalıdır (34, 35).

Hastalara klinik gebelik tespit edilirse edilmez düşük doz DMAH (enoxaparin; 2000 anti-Xa IU/0.2 ml), düşük doz asetilsalisilik asit (100 mg) ve düşük doz metilprednizolon (4 mg)’dan oluşan tedavi protokolünün uygulanmaya başlanması önerilmektedir (4, 5, 7). Gebelik kaybı, fetal gelişme geriliği, preterm eylem, erken membran rüptürü, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının riski artabileceğinden, hastalar daha kısa aralıklarla takip edilmelidir (4, 5, 7). Doğum şekli ve zamanlamasına karar verirken obstetrik endikasyonlar ve fetal iyilik hali dikkate alınmalıdır (4, 5, 7).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması, 01.01.2003-31.10.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş ve doğum yapmış olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Gerekli veriler Perinatoloji veritabanından ve Hacettepe Üniversitesi elektronik kayıt sisteminden toplanmıştır. Çalışmaya, aktif otoimmün hastalığı olsun ya da olmasın, ENA, anti-dsDNA, APL IgG ,IgM ile ACL IgG, IgM'ye karşı bilinen maternal antikor pozitifliği olan 91 hasta (çalışma grubu) ile aynı süreçte doğum yapmış ve randomize olarak seçilmiş 91 hasta (kontrol grubu) dahil edilmiştir.

Tüm çalışma grubu hastalarının, daha spesifik otoantikolar için pozitiflik tespit edilmeden önce ANA açısından pozitif olduğu bilinmekteydi. Çalışma grubu ayrıca diğer otoimmün antikolar (anti-parietal antikor, anti-düz kas antikor ve anti-mitokondriyal antikor), kalıtsal trombofili, metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmi, kronik enflamatuar hastalıklar, pıhtılaşma bozuklukları, anemi ve enfeksiyöz hastalıklar için tarandı. Viyabilite sınırından önce doğum yapan hastalar (23. gestasyonel hafta öncesinde) çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubu hastaları özel bir doğum öncesi bakım programına alındı. Bu program kapsamında, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, C-reaktif protein, kompleman 3 ve 4, aktive edilmiş protein-C direnci, anti-trombin III aktivitesi, protein-S aktivitesi, lupus antikoagülanı ve von Willebrand faktörü antijeni gibi gerekli laboratuvar tetkikleri gerçekleştirildi. Klinik semptomları olan hastaların tümü romatoloji departmanı ile işbirliği içinde tedavi edildi.

Hastalara, klinik gebelik saptanın saptanmaz düşük doz DMAH (enoksaparin; 2000 anti-Xa IU / 0.2 ml), oral metilprednizolon (4 mg) ve düşük doz asetilsalisilik asit (100 mg) başlandı. Gebelik takibinde seri ultrasonografik değerlendirmeler, anöploidi taraması (kombine veya üçlü test), 20-24. Gebelik haftalarında fetal anatomi taraması, oral glukoz tolerans testi ve haftalık nonsress testleri (28. gebelik haftasından sonra) yer aldı.

Obstetrik ve perinatal komplikasyonlar çalışma ve kontrol grubunda analiz edildi. Otuz yedinci gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak tanımlandı (36). Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan bebekler fetal için gelişme geriliği (FGG) tanımı kullanıldı (37). Amniyon sıvı indeksi ≤ 5 cm olan gebelikler oligohidroamniyos olarak tanımlandı (38). Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterında saptanan ve gebenin daha önce tip I veya tip II diyabet olup olmadığının net olarak bilinmediği karbonhidrat intoleransı olarak tanımlandı (39). Gestasyonel hipertansiyon (GHT) ise, 20. gestasyonel haftadan sonra gelişen, preeklampsi için tanımlanmış olan kriterlerin mevcut olmadığı, postpartum 12. haftadan sonra gerileyen, yeni başlangıçlı hipertansiyon (ideal koşullarda en az 2 ölçüm değerinde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) olarak tanımlanmıştır (40). Bu çalışmada kontrol ve çalışma gruplarındaki risk düzeylerini göstermek için BOİp değerleri kullanılmıştır (4, 28, 31-34).

Otoantikör pozitifliği olan hastalar iki alt gruba ayrıldı: (1) sadece bir otoantikör için pozitif değeri saptananlar ve (2) iki veya daha fazla antikör için pozitif değeri saptananlar. Maternal yaş, gravida, parite, önceki düşüklerin sayısı, doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. dakika APGAR skoru, erken doğum, FGG, oligohidramnios, GDM, GHT ve ölü doğum oranları, hem kontrol grubu ile hem de altgruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi kullanılarak yapıldı (SPSS, sürüm 23). Veriler dağılımına göre sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Gruplar uygun olduğu şekilde Student t-testi, Mann-Whitney U testi veya ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi'nin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (GO 18/326).

4. BULGULAR

Anti-çift sarmal DNA antikoru için 24 vakada, APL IgM antikoru için 11 vakada, APL IgG için 15 vakada, ACL IgM antikoru için 40 vakada, ACL IgG için 21 vakada, ENA için ise 17 vakada pozitiflik saptandı. Çalışma ve kontrol grubunda ortanca anne yaşları sırasıyla 31 (21-42 yıl) ve 29 (19-44) olarak bulundu. Ortanca gravida, parite, daha önceki düşük sayısı ve yaşayan çocuk sayısı, çalışma grubunda sırasıyla; 3 (1-7), 1 (0-3), 1 (0-5), ve 0 (0-2), kontrol grubunda ise sırasıyla; 2 (1-9), 2 (0-6), 0 (0-3), ve 1 (0-6) olarak hesaplandı. Çalışma ve kontrol grubunun ortanca BOİp skorları sırasıyla 0.14 (0.04-0.31) ve 0.20 (0.08-0.41) olarak bulundu. Ortanca anne yaşı, gravida, daha önceki düşük sayısı ve BOİp gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla $p = 0.04$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Ancak ortanca parite ve yaşayan çocuk sayısı için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p = 0.80$ ve $p = 0.15$). Çalışma ve kontrol grubu için ortanca doğum haftası değerleri sırasıyla 37 (27-39) ve 38 (32-41) hafta olarak bulundu. Ayrıca, çalışma ve kontrol grupları için yenidoğanların ortanca doğum ağırlığı değerleri sırasıyla 2860 g (800-3880) ve 3270 g (2010-4200) olarak hesaplandı. Son olarak, çalışma ve kontrol gruplarının ortanca 1. Dakika APGAR skorları sırasıyla 9 (0-10) ve 10 (5-10) olarak bulundu. Ortanca doğum haftası, doğum kilosu ve 1. Dakika APGAR skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (hepsi için $p < 0.001$). Preterm doğum, FGG, oligohidroamnios, GDM, GHT ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlar da çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Preterm doğum, FGG, oligohidroamnios, GDM ve GHT oranları çalışma grubu için sırasıyla, % 8.8 (8/91), % 17.6 (16/91), % 6.6 (6/91), % 8.8 (8/91) ve % 6.6 (6/91), kontrol grubu içinse sırasıyla % 8.8 (8/91), % 1 (1/91), % 1 (1/91), % 7.7 (7/91) ve % 1 (1/91) olarak tespit edildi. Gruplar arasında FGG, oligohidramnios ve GHT oranları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.06$ ve $p = 0.05$). Ancak, preterm doğum ve GDM oranları açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p = 0.6$ ve $p = 0.8$). Ek olarak, çalışma grubunda 3 (% 3.3) ölü doğum mevcutken, kontrol grubunda ölü doğum yoktu ($p = 0.123$). Tablo 4.1 demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonların çalışma ve kontrol grupları arasında

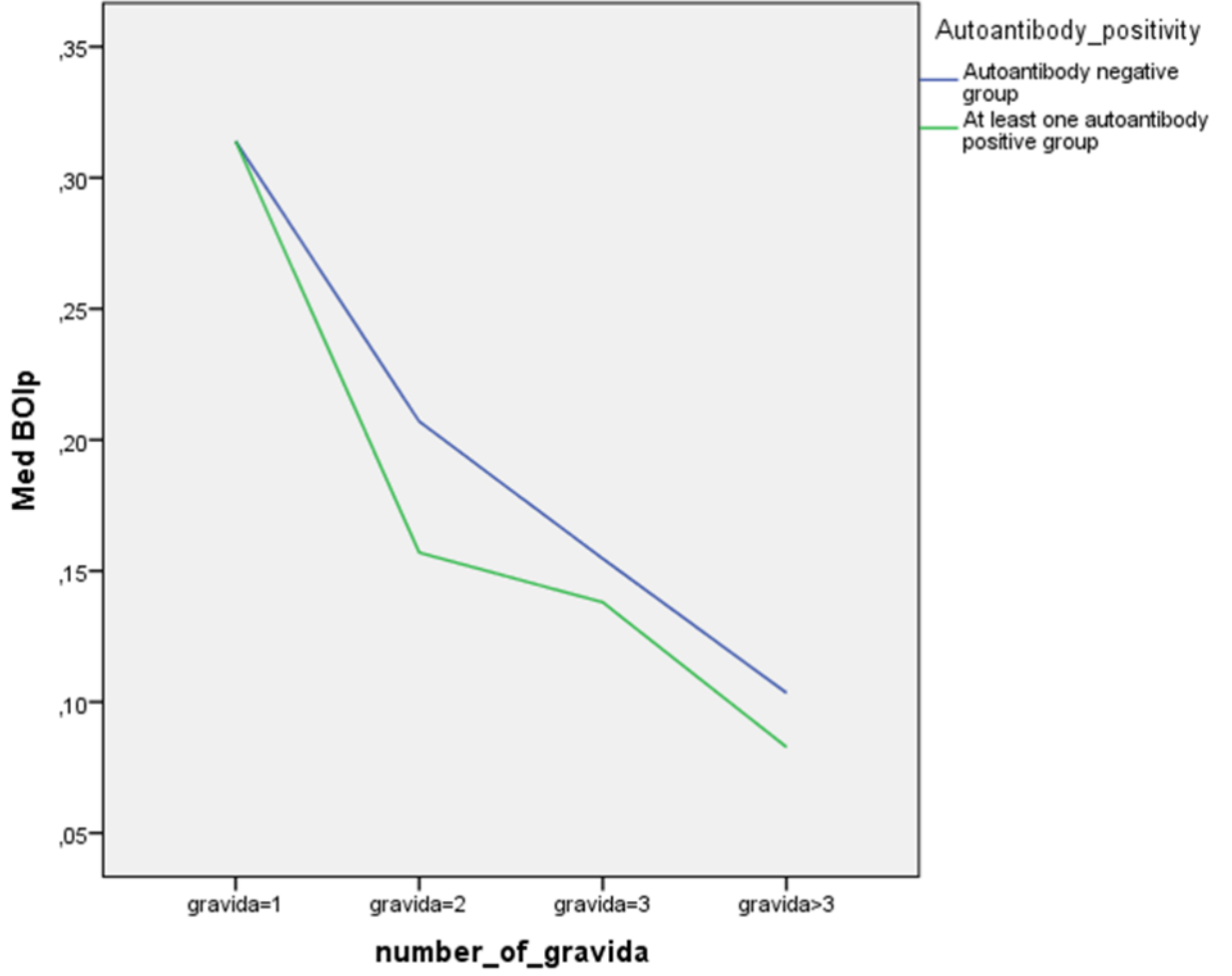
karşılaştırılmasını göstermektedir. Şekil 4.1 ise çalışma ve kontrol grupları için BOİp eğrilerini göstermektedir.

Tablo 4.1. Demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonların çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Otoantikör pozitif grup (n = 91)	Kontrol grubu (n = 91)	p-değeri
Maternal yaş (yıl) ^a	31 (21–42)	29 (19–44)	0.04
Gravida ^a	3 (1–7)	2 (1–9)	<0.001
Parite ^a	1 (0–3)	2 (0–6)	0.80
Daha önceki düşüklerin sayısı ^a	1 (–5)	0 (0–3)	<0.001
Yaşayan çocuk sayısı ^a	0 (0–2)	1 (0–6)	0.15
BOİp ^a	0.14 (0.04–0.31)	0.20 (0.08–0.41)	<0.001
Doğum haftası ^a	37 (27–39)	38 (32–41)	<0.001
Doğum ağırlığı ^a (g)	2860 (800–3880)	3270 (2010–4200)	<0.001
1.dakika APGAR Skoru ^a	9 (0–10)	10 (5–10)	<0.001
Preterm doğum oranı (%) ^b	%8.8 (8/91)	%8.8 (8/91)	0.6
FGG oranı (%) ^b	%17.6 (16/91)	%1 (1/91)	<0.001
Oligohidroamniyos oranı (%) ^b	%6.6 (6/91)	%1 (1/91)	0.06
GDM oranı (%) ^b	%8.8 (8/91)	%7.7 (7/91)	0.8
GHT oranı (%) ^b	%6.6 (6/91)	%1 (1/91)	0.05
Ölü doğum oranı (%) ^b	%3.3 (3/91)	%0 (0/91)	0.123

^aOrtanca, minimum-maksimum değerler kullanılmış olup, gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. ^b Yüzde değerleri kullanılmış olup, gruplar arası karşılaştırmalar Ki-kare testi ile yapılmıştır. BOİp: Beksaç Obstetrik İndeksi-gebelik, FGG: Fetal gelişme geriliği, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, GDH: Gestasyonel hipertansiyon

Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol grupları için BOİp eğrileri



Çalışma grubunda 65 hastada bir otoantikör için pozitiflik (% 71.4) mevcutken , kalan 26 hastada iki veya daha fazla otoantikör için pozitiflik bulunmaktaydı (22 hastada 2, 1 hastada 3 ve 3 hastada 4 otoantikör için pozitif değerler vardı). Alt gruplar arasında demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, preterm doğum, FGG, oligohidroamniyos ve GHT oranları, iki ya da üzeri otoantikör pozitifliği mevcut olan grupta daha yüksek olarak izlendi. Öte yandan GDM (%10.8'e karşın %3.8) ve ölü doğum oranları (çalışmadaki 3 ölü doğum vakası da tek otoantikör grubunda tespit edildi) tek otoantikör pozitifliği olan grupta daha yüksek olarak izlendi. Fakat; bu fark da yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Tablo 4.2 tek otoantikör ve en az iki otoantikör pozitifliği olan gruplar arasında demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırma yapmaktadır.

Tablo 4.2. Demografik özellikler, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonların otoantikör grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Tek otoantikör için pozitif değeri olan hastalar (n = 65)	İki veya daha fazla otoantikör için pozitif değeri olan hastalar	p-değeri
Maternal yaş (yıl) ^a	30.9 ± 4.730	30.1 ± 5.694	0.487
Gravida ^a	2.9 ± 1.546	2.9 ± 1.592	0.625
Parite ^a	0.8 ± 0.864	0.7 ± 0.788	0.401
Daha önceki düşüklerin sayısı ^a	0.9 ± 1.166	1 ± 1.356	0.752
Doğum haftası ^a	36.4 ± 1.768	36 ± 1.949	0.345
Doğum ağırlığı ^a (g)	2837 ± 502.550	2693 ± 627.604	0.524
1.dakika APGAR Skoru ^a	8.8 ± 2.162	8.9 ± 1.113	0.226
Preterm doğum oranı (%) ^b	%7.7 (5/65)	%11.5 (3/26)	0.684
FGG oranı (%) ^b	%15.4 (10/65)	%23.1 (6/26)	0.379
Oligohidroamniyos oranı (%) ^b	%4.6 (3/65)	%11.5 (3/26)	0.348
GDM oranı (%) ^b	%10.8 (7/65)	%3.8 (1/26)	0.431
GHT oranı (%) ^b	%6.2 (4/65)	%7.7 (2/26)	1.00
Ölü doğum oranı (%) ^b	%4.6 (3/65)	%0 (0/0)	0.260

^aOrtanca, minimum-maksimum değerler kullanılmış olup, gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. ^b Yüzde değerleri kullanılmış olup, gruplar arası karşılaştırmalar Ki-kare testi ile yapılmıştır. FGG: Fetal gelişme geriliği, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, GDH: Gestasyonel hipertansiyon.

5. TARTIŞMA

Maternal-fetal arayüzde dengeli bir etkileşimin olması gebeliğin sağlıklı olarak devam etmesindeki temel koşullardan biridir (41). Bu nedenle, intervillöz aralıktaki (maternal-fetal arayüz) ambiyansın korunması ve fetusa yeterli perfüzyonun sağlanması normal fetal gelişim için gereklidir (42). Çeşitli immünolojik, metabolik, enfeksiyöz ve epigenetik faktörler, intervillous boşluğun hücresel bileşenlerini (sinsityotrofoblastlar, spiral arterlerin ucunu kaplayan endovasküler trofoblastlar, desiduanın yüzeysel ve glandüler epiteli, spiral venlerin endotel hücreleri vs.) etkileyerek, obstetrik komplikasyonlara neden olabilir (4-7, 32, 34, 35, 43, 44). Otoantikorlar ve / veya hastalıkla ilişkili enflamatuar sitokinler ve hücre yıkım ürünleri (özellikle lizozomal enzimler) büyük olasılıkla, intervillöz aralığın hücresel bileşenlerinin ve plasantanın vasküler yapılarının endotelinin tahrip edilmesinden sorumlu tutulmaktadır (45, 46). Hücre yıkım ürünlerinin maternal sirkülasyona karışarak enflamatuar süreçleri uyarması, çok büyük ihtimalle bozulmuş fetal perfüzyona ve intrauterin hipoksiye yol açmaktadır (47, 48). Özellikle paternal antijenleri de içeren sinsityotrofoblastlar ve endovasküler trofoblastlar maternal immün sistemin önemli uyarıcılarıdır (45, 46). Bahsedilen teoriler doğrultusunda, obstetrik komplikasyonlar ile enflamatuar bağırsak hastalıkları, Behçet hastalığı, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, otoimmün tiroid bozuklukları, psöriyazis, Takayasu arteriti, herediter trombofililer, metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizimleri, çeşitli otoantikorlar için pozitif değerlerin bulunması ve SLE gibi risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (4-7, 32, 34, 35, 43, 44).

Bu çalışmada, otoimmün antikorlu gebe kalmadan önce pozitif olarak tespit edilen gebeleri geriye dönük olarak değerlendirdik. Obstetrik komplikasyonlar ile en fazla ilişkilendirilen otoantikorlar olan anti-dsDNA, ENA, APL ve ACL antikorlarını seçtik (1, 35, 49, 50). Otoimmün hastalıklardan ziyade otoantikor pozitifliği üzerinde durmamızın sebebi, bu antikorlar açısından pozitif değerlerin mevcudiyetinin immün sistem problemleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koyacağını düşünmemizdir. Otoimmün hastalık kliniği oluşmasa bile düzensiz olarak aktive olmuş enflamatuar süreç, bahsettiğimiz mekanizmalar

üzerinden maternal-fetal arayüze zarar verebilmekte ve kendini obstetrik komplikasyonlar şeklinde gösterebilmektedir (1, 35, 49, 50).

Anti-çift sarmal DNA, SLE tanısında en çok faydalanılan otoantikordur (51, 52). Pek çok organ sistemini etkileyen SLE'nin oluşma mekanizmasında, hastanın immün sisteminin özellikle apoptozis yoluyla açığa çıkan DNA fragmanlarına karşı patolojik düzeyde bir yanıt oluşturması ve oluşan immün kompleksler üzerinden hastanın kendi doku antijenlerine zarar vermesinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (53, 54). Bunun yanında, ENA antikörlerinin pozitifliği klinik bulguların da eşlik ettiği vakalarda otoimmün ve konnektif bağ dokusu hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır (55, 56). Bu antikörlerin hepsi, nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı oluşmuş antikörlerdir ve hastanın kendi dokularına karşı immün yanıt geliştirmesine neden olabilmektedir (53, 54, 56). Dolayısıyla, düşük, erken membran rüptürü, FGG, preeklampsi ve preterm eylem gibi obstetrik komplikasyonların gelişmesinde de otoimmün hastalığı olan bireylerde izlenen kendi antijenlerine zarar verme mekanizması yer alabilir. Bahsedilen komplikasyonlarda da maternal-fetal arayüzdeki hücrelere karşı immün saldırı gelişebilmekte bu da plasentanın immün enflamasyonuna yol açabilmektedir (4-7, 32, 34, 35, 43, 44). Ayrıca, açığa çıkan antijenler maternal sirkülasyona karışarak kontrolsüz bir immün yanıtın tetiklenmesine neden olabilmekte bu da preeklampsi hastalığında gözleendiği gibi pek çok organ sisteminde patolojik bulgulara neden olabilmektedir (4-7, 32, 34, 35, 43, 44). Her ne kadar anti-dsDNA ve ENA antikörlerinin pozitif olması SLE, Sjogren Sendromu, konnektif doku hastalıkları ve çeşitli obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilse de bu antikörlerin sensitivite ve spesifitesi literatürde farklılıklar göstermektedir (1, 55-57). Özellikle çalışmaların metodoloji, hasta popülasyonu ve dizayn açısından belirgin farklılıklar göstermesi yorum yapmayı daha da zorlaştırmaktadır (1, 55-57).

Antifosfolipid antikör sendromu, tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz tromboz atakları, obstetrik komplikasyonlar ve bazı otoantikörlerin pozitifliği ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur (12). Antifosfolipid antikörler, heterojen bir grup olup, ACL, Lupus antikoagülanı fosfatidilserin, fosfatidilinozitol ve fosfatidik asit gibi negatif yüklü fosfolipidlere ve nötral fosfatidiletonalamine karşı oluşmuş olan antikörlerdir. Fosfolipid molekülünün antijenik özelliğine, fosfodiester grubu ve gliserin neden olmaktadır (2, 3). Eğer altta yatan SLE,

malignite, enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi bir sebep mevcutsa sekonder APS, herhangi bir risk faktörü izlenmeden tesbit edilirse primer APS olarak isimlendirilir (2, 3). Normalde negatif yüklü fosfolipidler hücre membranlarının iç yüzünde bulunur; fakat trombosit ve endotel hücrelerinin apoptozisi ile hücre dışına çıkan bu antijenlere karşı immün reaksiyon gelişmekte ve otoantikör yapımı olmaktadır (58). Antifosfolipid antikörleri, fosfolipid bağlayan proteinlere, bu proteinlerin oluşturduğu komplekslere, vasküler endotele ve trombosit yüzeyindeki bazı moleküllere bağlanarak endotel aktivasyonunu uyarabilmektedir (58, 59). Pıhtılaşma kaskadını protrombin, protein C, anneksin V ve doku faktörü üzerinden etkileyerek tromboza neden olabilmektedir (58, 59). Kompleman sistemini aktive ederek doğal immüniteyi uyarabilmekte bu da tromboza sebep olabilmektedir. Ayrıca her ne kadar tartışmalı olsa da makrofajlar tarafından fagositoz ile alınan oksidize düşük dansiteli lipoprotein de endotel hasarına yol açabilmekte, oluşan otoantikör ile APL ve ACL antikörler arasında çapraz reaksiyon oluşarak endotel hasarına yol açabilmektedir (58, 59). İşte tüm bu trombotik süreçler maternal-fetal arayüzde sirkülasyonu bozabilmekte ve intrauterin hipoksiye sebep olabilmektedir (4-7, 32, 34, 35, 43, 44). Bu hipoksik süreç de kendisini düşük, FGG, preeklampsi ve preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonlar ile gösterebilmektedir (4-7, 32, 34, 35, 43, 44).

Bu tez çalışmasında otoimmün antikör pozitif olan grupta, kontrol grubuna göre BOİp skorunun daha düşük olması, obstetrik hikayelerinde daha yüksek sayıda düşük yapma öyküsünün bulunması, obstetrik komplikasyonlara daha sık rastlanması ve doğum haftası, doğum kilosu, 1. Dakika APGAR skoru gibi parametrelerin daha düşük olması literatür ile uyumluluk göstermektedir (1, 2, 17, 35). Öte yandan, olumsuz gebelik sonuçları üzerinde pozitif olarak saptanan otoantikör sayısının etkisinin olup olmadığı araştırılmış; fakat otoantikör sayısının bahsedilen parametre üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Maternal-fetal arayüzde oluşan hasarlanmanın mekanizması göz önünde bulundurulduğunda, tek otoantikör için pozitiflik bulunması durumunda dahi, bu bölgedeki hücresel yapılarda yıkım gerçekleşebileceği, ortaya çıkan hücresel yıkım materyallerinin maternal sirkülasyona geçerek kontrolsüz bir enflamatuar süreci tetikleyebileceği ve tüm bunların sonucu olarak olumsuz obstetrik sonuçların izlenebileceği sonucuna varılmıştır. Bu yüzden, klinisyenler tek

otoantikör pozitifliğinde bile obstetrik komplikasyonların gelişebileceğini göz önünde bulundurmalı ve hastaları özel bir antenatal bakım programına dahil etmelidir.

Plasental enflamasyonun yönetiminde, güncel konulardan biri de düşük doz DMAH, düşük doz asetilsalisilik asit ve düşük doz metilprednizolonun kullanımudur (4-7, 43, 44, 60). Özellikle, DMAH'nin antitrombotik etkisinin yanında anti-enflamatuar etkisinin de bulunduğu ve obstetrik komplikasyonların önlenmesinde faydalı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (4, 5, 7, 43, 44, 60, 61). Gebeliğin erken haftalarından itibaren uygulanacak sıkı bir antenatal bakım protokolü, plasentada meydana gelen enflamasyonu azaltarak obstetrik komplikasyonlarda azalma sağlayabilmektedir (4, 5, 7, 43, 44, 60, 61). Bu tez çalışmasındaki otoantikör pozitifliği saptanan hastalarda bahsedilen protokol uygulanmasına karşın yine de kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olumsuz obstetrik sonuca rastlanmıştır. Bu da bize, otoantikör pozitifliği olan hasta gruplarında iyi bir kontrol protokolü uygulansa bile gebelik komplikasyonlarının normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda izlenebileceğini göstermektedir. Fakat, unutulmamalıdır ki bu protokoller sayesinde çalışma grubundaki obstetrik komplikasyonların sıklığı, benzer hasta grupları için literatürde belirtilen oranların altında izlenmiştir (1, 2, 17, 35). Dolayısıyla, bu tarz yüksek riskli gebe gruplarının takipleri deneyimli maternal fetal tıp hekimleri tarafından üçüncü basamak merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Ayrıca hastalara tedavi altında olsalar dahi normal popülasyona göre obstetrik komplikasyonlar açısından artmış risk altında oldukları söylenmelidir.

Çalışmanın kuvvetli yanı tecrübeli bir merkezde takip edilmiş olan, özellikli bir hasta grubunu pek çok parametre açısından değerlendirmiş olmasıdır. Buna karşın, çalışmanın retrospektif dizaynı ve hasta sayısının göreceli olarak az olması da çalışmanın limitasyonlarıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, anti-dsDNA, ENA, APL ve ACL antikor pozitifliğinin, düşük doz DMAH, düşük doz kortikosteroid ve düşük doz asetilsalisilik asit ile tedaviye rağmen, gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu gözlemledik. Otoantikor pozitifliği klinik bulgu vermese dahi maternal-fetal arayüz üzerinde oluşturduğu tahribatla obstetrik komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Daha iyi obstetrik sonuçlar elde edebilmek için bu yüksek riskli gebelerin takibi bu alanda tecrübeli üçüncü basamak merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Hastalar mümkünse prekonsepsiyonel dönemde saptanıp, gerekli danışmanlık otoantikor grubuna özel olarak verilmelidir. Hastalara, uygun yönetim protokolleri uygulansa dahi, normal gebe popülasyonuna göre obstetrik komplikasyonlar açısından artmış risk altında oldukları söylenmelidir. Bu çalışmadaki bulgularımızın teyit edilmesi açısından gelecekte gerçekleştirilecek çok merkezli prospektif ve büyük sayıda hasta içeren çalışmaların gerçekleştirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ, editors. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. Seminars in perinatology; 2007: Elsevier.
2. Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. Journal of reproductive immunology. 2017;122:21-7.
3. Scheres LJ, Marijnen MC, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. The Cochrane Library. 2017.
4. Beksaç K, Örgül G, Çağan M, Karağaoğlu E, Arslan S, Beksaç MS. Retrospective evaluation of pregnant women with celiac disease. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2017;18(1):56.
5. Beksac K, Orgul G, Can GS, Oktem A, Kav T, Beksac MS. Management of Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy using Prophylactic Low Dose Low Molecular Weight Heparin and Corticosteroids. Journal of Clinical & Diagnostic Research. 2017;11(11).
6. Orgul G, Aktoz F, Beksac MS. Behcet's disease and pregnancy: what to expect? Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017:1-4.
7. Orgul G, Ozkan EU, Celik HT, Beksac MS. Autoimmune hepatitis and pregnancy: report of two cases with different maternal outcomes. Clinical and experimental hepatology. 2017;3(4):212.
8. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2002;9(1):1-7.
9. Fu SM, Dai C, Zhao Z, Gaskin F. Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. F1000Research. 2015;4(F1000 Faculty Rev):939.
10. Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. American journal of hematology. 2012;87(S1):S75-S81.
11. Harris E, Boey M, Mackworth-Young C, Gharavi A, Patel B, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. The Lancet. 1983;322(8361):1211-4.
12. Lim W. Antiphospholipid syndrome. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2013;2013:675-80.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006;4(2):295-306.
14. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. Journal of autoimmunity. 2010;34(3):J287-J99.
15. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. Journal of autoimmunity. 2012;38(2-3):J266-J74.
16. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;179(6):1583-6.
17. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. Obstetrics & Gynecology. 1997;90(3):364-9.
18. Wiersinga W. Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol. 2004;150:751-5.

19. Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojaco A, Tarantini M, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti- β 2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1997;73(1):37-42.
20. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(1):29-34.
21. Xia Y, Kellems RE. Is preeclampsia an autoimmune disease? *Clinical Immunology*. 2009;133(1):1-12.
22. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):21-5.
23. Huong D, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Piette J-C. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(9):2025-30.
24. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2009;33(2):92-8.
25. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(6):1333-44.
26. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(2):127. e1- e6.
27. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1444-55.
28. Beksaç MS, Aydın E, Tuğral M, Karaağaoğlu E. An Obstetrics Index for the Assessment of Risk Levels of “High Risk Pregnancy” Groups. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2016;21(1).
29. Shulman HB, Gilbert BC, Lansky A. The Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS): current methods and evaluation of 2001 response rates. *Public Health Reports*. 2006;121(1):74-83.
30. Robbins CL, Zapata LB, Farr SL, Kroelinger CD, Morrow B, Ahluwalia I, et al. Core state preconception health indicators—pregnancy risk assessment monitoring system and behavioral risk factor surveillance system, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2014;63(3):1-62.
31. Beksac MS, Yurter H, Tanacan A, Soyak B, Orgul G, Hakli DA, et al. Gestational outcomes of pregnant women who have had invasive prenatal testing for the prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;24(1):12-4.
32. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E, Beksac MS. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pregnancy outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(09):871-8.
33. Beksaç K, Aktoz F, Örgül G, Çelik HT, Özgü-Erdinç AS, Beksaç MS. Pregnancy in papillary thyroid cancer survivors. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2018;19(2):94.
34. Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. Management and the pregnancy outcomes of patients positive for anti-parietal cell antibody. *Human antibodies*. 2018(Preprint):1-6.
35. Mumusoglu S, Beksac MS, Ekiz A, Ozdemir P, Hascelik G. Does the presence of autoantibodies without autoimmune diseases and hereditary thrombophilia have an effect on recurrent pregnancy loss? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(14):2352-7.
36. Strauss III JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(3):294-314. e2.

37. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2):S790-S802. e1.
38. Friedman P, Ogunyemi D. Oligohydramnios. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*: Elsevier; 2018. p. 511-5. e1.
39. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(1):e17-e37.
40. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(1):e1-e25.
41. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature immunology*. 2015;16(4):328.
42. Moffett A, Chazara O, Colucci F. Maternal allo-recognition of the fetus. *Fertility and sterility*. 2017;107(6):1269-72.
43. Tanacan A, Unal C, Yucesoy HM, Duru SA, Beksac MS. Management and evaluation of pregnant women with Takayasu arteritis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(1):79-88.
44. Tanacan E, Tanacan A, Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. Psoriasis and Pregnancy: Retrospective Evaluation of 47 Pregnancies in a Tertiary Center. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2018:1-5.
45. Gerard C. 10 workshops on Immunology of preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2017;123:94-9.
46. Huppertz B, Weiss G, Moser G. Trophoblast invasion and oxygenation of the placenta: measurements versus presumptions. *Journal of Reproductive Immunology*. 2014;101:74-9.
47. Abrahams V. Novel mechanisms of placental inflammation in obstetric antiphospholipid syndrome. *Placenta*. 2017;57:243.
48. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproductive sciences*. 2009;16(2):206-15.
49. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, Laskin CA, Petri M, Branch DW, et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018:annrheumdis-2017-212224.
50. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2017;83:95-112.
51. Isenberg D, Manson J, Ehrenstein M, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? 2007.
52. Rekvig O. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clinical & Experimental Immunology*. 2015;179(1):5-10.
53. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunologic research*. 2014;60(2-3):170-6.
54. Yaniv G, Twig G, Shor DB-A, Furer A, Sherer Y, Mozes O, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(1):75-9.
55. Damoiseaux J, Tervaert JC. From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmunity reviews*. 2006;5(1):10-7.
56. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:46-9.

57. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(2):118-23.
58. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(6):330.
59. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(7):752-7.
60. Ozyuncu O, Tanacan A, Aktoz F, Buyukeren M, Karabudak R, Beksac MS. Gestational outcomes of patients with multiple sclerosis: A tertiary centre experience. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;24(3).
61. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis research*. 2008;122(6):743-52.