

## Tekrarlayan Düşük ve Fetal Kayıpta İmmünolojinin Rolü

Serdar GÜNALP\*

Hakan YARALI\*

Kunter YÜCE\*

Erken gebeliklerin düşük veya ölümlerle sonuçlanması, her zaman için çaresizlikle dolu anlaşılmaz bir problem olmuştur. Terminolojide 3 ve üstünde ard arda yapılan düşüklere habitual abortus, başarılı bir gebelik olmaksızın düşük oluyorsa primer abortus, yaşayan bir çoeuğun ardından düşük oluyorsa sekonder abortus olarak isimlendirilmektedir. Şimdiye kadar bilinen genetik, anatomik ve hormonal nedenler düşük patogenezinde suçlanmakta, tedavi ise ampirik olmaktan öteye gidememektedir.

Klinik olarak saptanmış gebeliklerde spontan abortus oranı %15-20 arasındadır ve konsepsiyondan sonraki 6-13. haftalardaki (son adete göre 8-15. haftalar) abortusların yarısı kromozomal nedenlerdendir (1,2). Daha erken gebelik haftalarındaki (son adete göre 0-7. haftalar düşüklerin ise ancak %14-25'inde genetik nedenler sorumludur ki bu durum beklenenin aksinedir (2). İlk abortusda kromozomal neden sorumlu tutulmuş ise, ikinci düşükde de rol oynaması yüksek orandadır (3). Benzer şekilde, ilk düşükde genetik anomali yoksa daha sonraki düşükde de büyük olasılıkla rol oynamıyacaktır. Eldeki bilinen metodlarla nedeni saptanamayan rekürren düşüklerin oranı %40-50'leri bulmaktadır ve bu grubun patogenezinde immünolojik hipotezler ve diğer bilinmeyen faktörler geçerlidir (4). Tekrarlayan düşüklerin etyolojisi Tablo 1'de verilmiştir (5). Spontan abortuslarda etyoloji araştırması ve tedaviye başlamadan önce bilinmesi gereken bir konu da, 3 defa üst üste düşük yapmış, sporadik seçilmiş ve tedavi olmamış kadınlarda canlı doğum oranı bir sonraki gebelik için %40-50'dir. Annenin bir

başarılı gebeliği varsa bu oran %70'lere çıkmaktadır (6).

Sistemik Lupus Eritamotosis (SLE), progresif sistemik skleroderma, polimiyositis, dermatomyositis, mikst konnektif doku hastalıkları ve diğer subklinik otoimmün hastalıklarda habitual abortus ve fetal ölümlerin görülmesi, son yıllarda bu hastalıklar üzerinde yapılan çalışmaları yoğunlaştırmıştır (7). Bazı antikorların, örneğin antinükleer antikor (ANA), ribonükleoprotein antikor ve özellikle de antifosfolipid olan lupus antikoagulan ve antikardiolipinin gebelik kayıpları ile orantılı bir şekilde anne kanında bulunması, patogenezinde otoimmün mekanizmanın rolünü düşündürmektedir (7,8). Lupus antikoagulan ve antikardiolipin IgG veya IgM yapısında olup, SLE, diğer otoimmün hastalıklar ve hiçbir patolojik bulgu saptanmayan olgularda dahi anne kanında pozitif olabilmekte ve spontan düşük veya fetal

Tablo 1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyoloji

ETİOLOJİ	İnsidans
GENETİK	%2.6-7.7
ANATOMİK	%15.4-27
Servikal Yetmezlik	%9.0-12.8
Uterin Septa	%16'ya kadar
Uterin myomu	518'e kadar
ENFEKSİYON	çok nadir
HORMONAL	%5.2-35
Tiroid disfonksiyonu	%1.7
Luteal faz yetmezliği	%5.1-35
NEDENİ AÇIKLANMAYAN*	%40

\* Büyük çoğunluğu immünolojik ve diğer nedenler.

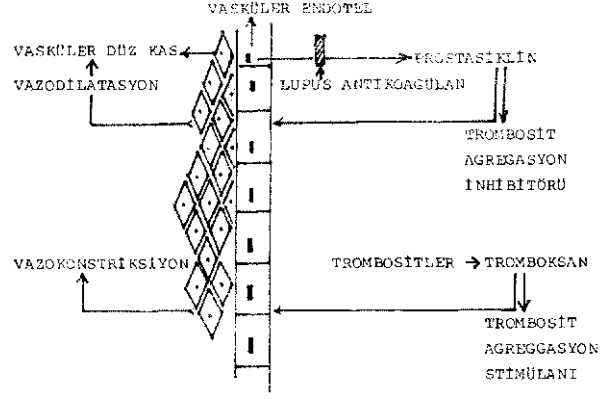
\*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ölümlere neden olabilmektedir (9). Literatürde lupus antikoagülanı pozitif olan 65 annenin tedavi edilmemiş 242 gebeliğinin 220'i (%91), spontan düşük veya fetal ölümle sonlanmıştır (10). Benzer şekilde Utahp Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 43 lupus antikoagülanı pozitif annenin, 162 gebeliğinin %83'ünde spontan abortus veya fetal ölüm görülmüştür (9).

I. trimester sonrası normal popülasyonda görülen %1-5'lik intrauterin eksitus oranı, lupus antikoagülanlı grupta %30-40'lara çıkmaktadır (11). Antikardiolipin antikoru pozitif gebelerdeki fetal kayıplar daha da yüksek orandadır. Bu annelerin gebelikleri devam etse bile, terme yakın dönemde, anormal fetal kalp atım paternleri sıklıkla izlenmekte ve fetüs doğum eylemi esnasında kolaylıkla sıkıntıya girebilmektedir (12). Antifosfolipid antikolarının pozitif olduğu annelerde trombositopenik ataklar, chorea gravidarum yalancı (+) serolojik sifilis testi ve ateş, pnomoni, plevral effüzyon, myokardit gibi ciddi postpartum sendromlar da görülebilmektedir (13-15).

SLE'lu hastalarda trofoblast reaktif antikolarının bulunması veya trofoblast bazal membranında immün komplekslerin birikmesi (16), fetal ölüm sebeplerini açıklamakla birlikte, lupus antikoagülan pozitifliğindeki fetal ölümlerin en önemli nedeni, trombotik eğilime yol açarak plasental yetmezliğin oluşması olarak görülmektedir. Bu hastalarda plasentada bazen makroskopik infarkt sahaları bulunmakta, mikroskopik incelemede ise nekrotizan desidual vaskülopatiyec sıklıkla rastlanılmaktadır. Bir çok yayında desidual nekrozis, infarktüs ve intervillöz trombozisi destekler yöndedir. Yinede bu bulgular spesifik değildir, preeklampsi ve idiopatik gelişme geriliklerinde de aynı tip plasental bulgularla karşılaşılmakta ve plasental infarkt her zaman fetal ölümü açıklamamaktadır (17-18).

Lupus antikoagülanı pozitif hastalarda maternal vasküler ve plasental lezyonların fizyopatolojisi birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan en çok taraf bulanı prostasiklin yapımının inhibisyonu ile ilgili olanıdır (19). Prostasiklin vasküler dokuların oluşturduğu bir prostaglandin türü olup, kuvvetli bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Prostasiklinin antegonisti tromboksan olup, şiddetli bir vazokonstriktör ve trombosit agregatörüdür. Plazmada bulunan lupus antikoagülanları vasküler doku prostasiklin



Şekil 1. Lupus antikoagülanının trombotik eğilim ile oluşturduğu desidual vaskülopati ve plasental infarkt gelişme mekanizması.

oluşumunu inhibe eder ve tromboksan dominant hale gelip intravasküler trombozise, vazokonstriksiyona yol açar (10,20) (Şekil 1)

Lupus antikoagülanının etki mekanizması ile ilgili ikinci bir açıklama da, endotel hücresi tarafından aktive edilen protein C'nin inhibisyonudur. Normal koşullarda, aktive olan protein C, aktive edilmiş V. ve VIII. faktörleri yıkarak, lokal antikoagülan etki gösterir. İki çalışmada, lupus antikoagülan içeren serumun, endotel tarafından protein C aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (21,22).

Lupus antikoagülanı, protrombin-protrombinaz kompleksinin fosfolipid kısmına bağlanarak, fosfolipide bağlı koagülasyon testlerini uzatır. Bu nedenle bu hastalarda, activated partial thromboplastin time (aptt), kaolin clotting time, Russell vıpe venom time, dilüe tromboplastin inhibisyon testi ve platlet nötralizasyon testi uzamış olarak bulunur (23-24). Hastalarda aptt bakılması lupus antikoagülan taraması için ideal bir laboratuvar yöntemidir. Lupus antikoagülanının ve radioimmün assay yöntemi ile antikardiolipin antikolarının anne kanında gösterilmesi kesin tanıya götürür. Tablo 2'de Lupus antikoagülanı ve antikardiolipinin araştırılması için endikasyonlar sıralanmıştır.

Bir önceki gebeliği düşük veya ölü doğumla sonlanmış, lupus antikoagülanı pozitif hastalarda gebelik saptanır saptanmaz 40-60 mg/gün prednisone ve 75-80 mg./gün aspirin ile tedavi canlı bir bebek oluşma şansını %70'lere kadar artırır (15,17-20,23-26). Prednisone lupus antikoagülanının yapılığını ve aktivasyonunu baskılar. Aptt'nin anne kanında düşmesi ile tedavinin kontrolü klinik

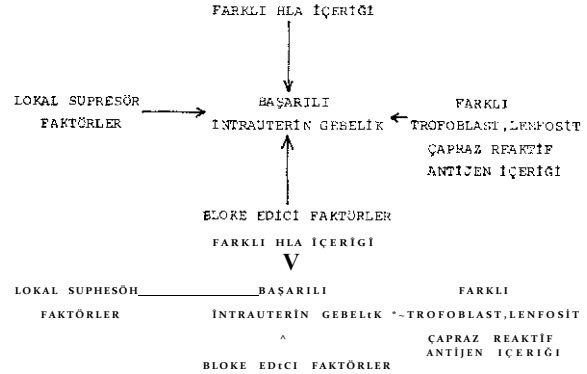
Tablo 2. Lupus Antikoagülanı ve Antikardiolipin Antikor Araştırılması İçin Endikasyonlar

## OBSTETRİK VE JİNEKOLOJİK PROBLEMLER

- Tekrarlayan gebelik kayıpları.
  - Fetal ölüm.
  - Erken dönemde çıkan şiddetli preeklampsi.
  - Gebelikle ilgili tromboz (venöz veya arteriel).
  - IUGR.
  - Klinik otoimmün hastalıklarla beraber gözlenen gebelikler.
  - Syfiliz testinin yanlış (+) çıkması.
  - Korea Gravidarum.
- DİĞERTIBBİ NEDENLER**
- Tromboembolik hastalıklar.
  - Geçici iskemik ataklar.
  - Migren
  - SLE'li hastada idiopatik kasılmalar.
  - ITP
  - Amaurosis fugax. (Geçici körlük)

olarak mümkündür. Düşük doz aspirin ise trombosit agregasyonunu engeller ve teorik olarak normal tromboksan-prostasiklin dengesini oluşturur (26). Gebelik verilen kortikosteroidlerin annede ciddi preeklampsiye yol açabileceği, antenatal takipte unutulmamalıdır. Desidual ve vasküler trombozisin kötü obstetrik neticede rol almasından yola çıkarak, subkütan heparin ile maternal antikoagülasyon oluşturmakta bir başka tedavi prensibidir. Heparin ile başarılı sonuçlar yayınlanmıştır (15). Yine alternatif olarak immünosupresif ilaçlar, plazmaferesis veya immünglobulinler de tedavide denmektedir (17).

Otoimmün teorinin yanısıra alloimmün mekanizma da spontan düşük ve fetal ölümlerin etyolojisinde rol oynamaktadır. Allogeneziste, aynı tür arasındaki genetik farklılıkları belirten bir terimdir ve annenin plasenta ve fetal doku antijenlerine karşı gösterdiği anormal immün yanıtıdır. Genel olarak allogrefta karşı immünolojik yanıtta başlangıçta makrofajlar artıp, ardından efektör T-hücrelerinin çoğalması ile antikorlar ve sitotoksik lenfositler yapıp yabancı doku yok edilmektedir. Normal bir gebelikte, anneden antijenik olarak farklı bir yapıya sahip fetoplental ünite, plasental villiyi kaplayan sinsityotrofoblast hücreler aracılığı ile maternal immün sistem ile direkt ilişkilidir. Bu direkt temasa rağmen fetusun immünolojik olarak rejeksiyona uğramaması dört ana mekanizma ile açıklanmaktadır: (Şekil-2).



Şekil 2. Başarılı bir intrauterin gebelik için gerekli allidimmün mekanizmalar.

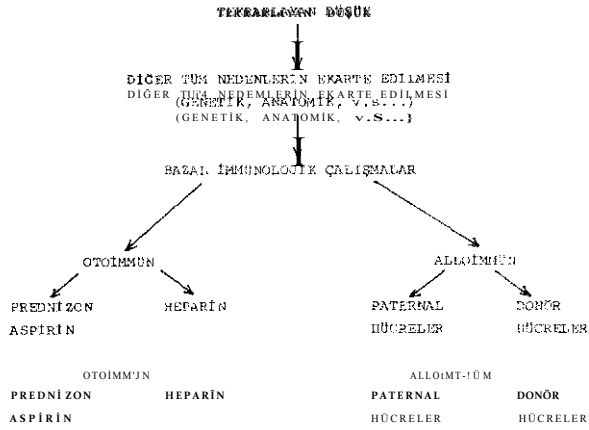
1. Histokompatibilite: Bir çok çalışma göstermiştir ki, düşük yapan çiftlerin human lenfosit antijenleri (HLA) genetik olarak benzerlik göstermektedir (28). Bu durum, HLA antijenine bağlı resesif bir lethal genin etkin hale gelmesi ile açıklanmaktadır (9).

2. Maternal antipaternal antilökositotoksik antikorlar: Normal gebeliklerde trofoblast antijenlerine karşı gelişen lökositotoksik antikorlar ile blastokist tanınmakta ve koruyucu immün mekanizma ile gebelik mahsûlünün rejeksiyonu engellenmektedir. İşte bu tip antikorlar, farklı maternal ve paternal HLA içeriğinden oluşmaktadır (9).

3. Lokal supressör faktörler: Supressör T-hücreleri, bir lenfosit olup immün cevabı düzenleyen faktörler üretmektedir. Bu hücreler normal gebeliklerde desiduada bulunurken, spontan abortuslarda bu hücreler gösterilememiştir (29). Bugün için supressör T-hücrelerinin desiduadaki varlıklarını gösteren pratik bir yöntem yoktur (9).

4. Bloke edici faktör: Bloke edici antikorlar, hedef hücre olan trofoblastın antijenlerinin, maternal lenfositler tarafından tanınıp rejeke etmesini engellemektedir (9). Maternal serumda bloke edici faktörlerin tayininde mikst lenfosit reaksiyonu en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Tedaviye gelince, immünoterapinin konakçı supresyonu ile olan olumlu etkisi hayvan model ve insan transplantasyon çalışmalarında gösterilmiştir. Böbrek transplantasyon öncesi kan transfüzyonlarının allograft rejeksiyon şansını azalttığı önceden bilinmektedir (30-34). Bu tip immünoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bloke edici faktör, anti-idiotipik antikor ve supressör hücre oluşumu ile açıklanmaktadır (32-34). Murin modelinde, fetal rezorbsiyon veya düşüğün daha önceden babaya ait dalak hücreleri ile yapılan immünizasyonla azaltılabileceği gösterilmiştir (9). Bu durum, babaya ait majör histokompatibilite kompleksine karşı gelişen antikorlar ile açıklanmaktadır.



**Şekil 3. Tekrarlayan düşüğe hasta değerlendirme ve tedavi protokolü.**

Benzer biçimde , rekkürren düşük yapan kadınlarda maternal immün cevabı normalleştirmek için tedavi yaklaşımı kullanılmaya başlanmıştır (9). Birinci yaklaşımda, babaya ait lökositler ile babaya veya fetoplental ünitenin ULA kompleksine karşı maternal immün yanıt geliştirilmektedir. Bu yol, en fizyolojik olmakla birlikte, buffy coat'da kalmış olabilecek az sayıda eritrositler ile annenin sensitize olması bir dezavantajdır. Bu tip tedavi için ön kriterler şunlardır: 1. Mikst lenfosit reaksiyonu ile tayin edilen bloke edici faktörün olmaması ve anne-baba HLA benzerliği 2. Lökositotoksikantikör yokluğu.

İkinci yaklaşımda, 3. parti donör lökosit veya kan transfüzyonları kullanılmaktadır. Bu metodun en sakıncalı tarafı, bilinmeyen bir vericiden infektif ajan, AIDS transferidir. Bu nedenle, donma donör lenfosit, sperm antijen ve trofoblast membran antijen transferi konusunda çalışılmaktadır. Bu tip tedavide, donör lökositler annede immün yanıt oluşturularak trofoblastların da taşıdığı lenfosit antijenlerine karşı çapraz reaksiyon veren antikörler oluşmakta, bu da gelişen embriyoyu korumakta ve düşük önlenmektedir (9).

1. Brue J, Boua A, Fazar P. Retrospective and prospective epidemiologic studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 12: 11-19,1975.
2. Simpson JL. Genes, chromosomes and reproductive failure, *Fertil Steril* 33: 107-115,1980.
3. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortion *Am J Hum Genet* 32: 732-737,1980.
4. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, et al. Etiology of recurrent abortion and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 62: 574-581,1983.
5. Dudley D, Branch W. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* Vol 32: No:3, 520-532, 1989.

İmmünoterapi ile ilgili bugüne dek yapılmış çoğu çalışma kontrolsüz olup, tek bir çalışmada bu durum prospektif, kontrollü olarak çalışmıştır. Bu çalışmada immünizasyonda paternal lenfositler kullanılmış, istatistiksel olarak anlamlı olarak tedavi edilen ve edilmeyen grupta canlı doğum sırasıyla, %77 ve %37 bulunmuştur. Fakat bu seride vaka sayısı relatif olarak düşük olup, tedavi edilen grupta 22, edilmeyen grupta 27 idi (35).

İmmünoterapinin uzun dönemdeki emniyeti ile ilgili bilgi sınırlıdır. Maternal anaflaksi veya hepatit-CMV-AIDS infeksiyonu ile ilgili hiçbir yayın yoktur. İkiyüzün üzerinde immünize olmuş anne canlı doğum yapmış olup bazı çocukları 5 yaşına dek takip edilmişlerdir. Bu gebeliklerde rastlanılan sorunlar şunlardır: Ablasyo plasenta (1), p.accreata (1), plasental koryoanjiom (1), preeklampsi (1), fetal ölüm (1), konjenital anomaliler (3), kromozom anomalileri (2), neonatal kombine immün yetmezlik (1). Konjenital anomali olarak, hipoplazik kalp, Faliot tetrolajisi, polikistik böbrek, kromozom anomalisi olarak trizomi 13-21 gözlenmiştir. İntrauterin gelişme geriliği ve preterm eylem sık rastlanılmıştır. Bununla birlikte, bu anormal durumların görülme sıklığı genel popülasyondan daha yüksek durmamaktadır (9). Tekrarlayan düşük yapan hastada tam ve tedavi metodları Şekil 4'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, immünoterapi konusunda halen çözüm bekleyen sorular vardır. Bunlar: 1. İmmünoterapi uygulandığı veya uygulanmadığı zamanki gebelik şansı 2. Hangi hastalara immünoterapi uygulanacağı, 3. En uygun immünizasyon yöntemi 4. İmmünoterapi sonrası anne ve bebek için uzun dönemdeki riskler. Bu sorular çözümlenince, şu anda deneme dönemindeki immünoterapi yaygın bir kullanım alanı bulacaktır.

6. Pfand BJ, Miller JR, Jdnes DC, et al. Reproductive counseling in patients who had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 127: 685-691, 1977.
7. Cowhock S, Denorattius RD, Wapner RJ, et al. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 150: 367-371,1984.
8. Hull RG, Harris EN, Morgan SH, et al. Anti-Ro antibodies and abortion in women! with SLE: *Lancet* ii: 1138-1142, 1983.
9. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 70: 645-656,1987.

10. De Wolf F, Carreas LO, Moerman P, et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am. J. Obstet Gynecol* 142: 829-839, 1982.
11. Christians GCML, Stoutemblers P. Spontaneous abortion in proven intact pregnancies. *Lancet* ii: 571-572, 1984
12. Derue GJ, Englert JH, Harris EN, et al. Fetal loss in systemic lupus: Association with antocardioliipin antibodies. *J Obstet Gynaecol* 5: 207-211, 1985.
13. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Lupus anticoagulant and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 15: 254-262, 1985.
14. Kochenour NK, Brand DW, Rote NS, et al. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 69: 460-467, 1987.
15. Lübke WF, Butler WS, Palmer SJ, et al. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J. Obstet Gynaecol* 91: 357-361, 1984.
16. Bresnihan B, Grigor RR, Oliver M, et al. Immunological mechanism for spontaneous abortion in SLE, *Lancet* ii: 1205-1207, 1977.
17. Lübke WF, Pattison, N, Liggins GC. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *N Engl J. Med* 313: 1350-1351, 1985.
18. Lockhsin MD, Druzin ML, Goe S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with SLE. *N Engl J. Med* 152: 152-156, 1985.
19. Sanclippo MF, Drayna CJ. Precallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. A mechanism of thrombosis.. *Am J Clin Pathol* 77: 275-282, 1982.
20. Prentice RL, Gatenby PA, Lobby RH, et al. Lupus anticoagulant in pregnancy. *lancet* ii: 464-466, 1984.
21. Cariou R, Tobelem G, Soria C, et al. inhibition of protein C activation by endothelial relis in the presence of lupus anticoagulant *N. Engl J Med* 314:1193,1986.
22. Freyssinet Jm, Wiesel ML, Ganchy J et al. An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid an purified endothelial thrombomodulin activity a mechanism for thrombosis. *Thromb Heamost* 55: 309,1986.
23. Ener T, Rickard KA, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural pattern. *BR J Haemat* 40: 143-151, 1978.
24. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, et al. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J. Clinic Pathol* 79: 678-685, 1983.
25. Lockhsin MD, Druzin ML. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *N Engl J Med* 313:1351-1353, 1985.
26. Weksler BB, Pett SB, Aisono D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients *N Engl J Med* 308: 800-804, 1983.
27. Mc Veery BA, Spearing R, Smith A. SLE anticoagulant: Transient inhibition by high dose immunoglobulin infusion. *Br J Haematol* 61: 579-580-1985.
28. Thomas ML, Harger JH, Wegener DK et al. HLA sharing and spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 151: 1053-1060, 1983.
29. Daya S, Clark DA, Devlin C, et al. Preliminary characterization of two types of suppressor cells in the human uterus. *Fertil Steril* 44: 778-781, 1985.
30. Sollinger HW, Burlinham WJ, Sparks EMF, et al. Donnerspecific transfusion in unrelated and related HLA mismatched.
31. Norman DJ, Barry JM, Fischer S. The beneficial effect of pretransplant third party blood transfusion of allograft rejection in HLA identical sibling kidney transplants. *Transplantation* 41: 125-126, 1986.
32. Nagarkatti PSZ, Joseph S, Signal DP. Induction of antibodies by blood transfusions capable of inhibiting of responses in MLC. *Transplantation* 37: 695-697, 1983.
33. Signal DP, Fagnilli N, Joseph S. Blood transfusions induce antiidiotypic antibodies in renal transplant patients. *Transplant Proc* 15: 1005-1010, 1983.
34. Takeuchi H, Sakagami K, Seki Y, et al. Antiidiotypic antibodies and suppressor cells induced by donor specific transfusions in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 17:1063,1986.
35. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell C, et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet* i: 941-942, 1985.