

# Tekrarlayıcı Gebelik Kayıplarında İmmünolojik Faktörlerin Önemi

## THE ROLE OF IMMUNOLOGIC FACTORS IN RECURRENT PREGNANCY LOSS

Gülşen GERÇEL\*, Gonca İMİR\*\*, Orhan ÜNAL\*\*\*, Nejat CEYHAN\*\*\*\*, Sakıp PEKİN\*

\* Uzm.Dr.,Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Asist.Dr.Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Doç.Dr.,Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi,

\*\*\*\* Prof.Dr.,Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** Gebeliğin immünolojik nedenlerle tekrarlayıcı kaybı konusunda öne sürülen etkenler ve mekanizmalar ile bunların öneminin araştırılması.

**Materyal ve Metod:** Rekürren abortusta immünolojik etkenlerin rolünü inceleyen güncel araştırma sonuçları ve derlemelerin, literatürden özetlenmesi.

**Bulgular:** Mononükleer hücrelerden, T-helper 1 tipi sitokinlerin üretilmesi; glikodelin A gibi endometrial sekretuar protein düzeylerinin yetersiz oluşu; otoimmün antikorlar, özellikle de antifosfolipid antikorların varlığı ve alloimmün mekanizmaların tekrarlayıcı gebelik kayıplarında sorumlu olabileceği literatürde belirtilmektedir. Tedavi genellikle deneysel aşamadır.

**Sonuç:** Semiallograft olarak feto-plasental ünitenin maternal immun reaksiyonlardan konmuşu ve tekrarlayıcı gebelik kayıplarında immünolojik etkenlerin rolü halen gizemini korumaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Abortus, İmmünoloji, İmmunoterapi

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:75-78

Prevalans farklı olarak bildirilmişse de üç veya daha fazla tekrarlayıcı düşük oranının %3 civarında olduğu sanılmaktadır (1). Nedenler çeşitli olmakla birlikte kromozomal, uterin, endokrinolojik, immünolojik ve çevresel olarak gruplandırılmakta; neden saptanamayan hastalarda günümüzde immünolojik faktörlerin sorumluluğu üzerinde durulmaktadır.

Geliş Tarihi: 01.07.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Gülşeri GERÇEL  
Fenerbahçe, Dalyan Aralığı Sok.  
No: 7/7  
81030 Kadıköy, İSTANBUL

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9

### Summary

**Objective:** Investigation of immunologic factors in recurrent pregnancy loss.

**Materials and Methods:** Current research results and reviews related to recurrent pregnancy loss are summarized from literature.

**Results:** Production of T-helper 1 type cytokines by mononuclear cells; inadequate levels of endometrial secretory proteins like glycodeilin-A; autoimmune antibodies, especially antiphospholipid antibodies and alloimmune mechanisms might be responsible in recurrent pregnancy loss. Therapy is still experimental.

**Conclusion:** How the feto-placental unit as a semiallograft, protects itself from maternal immune responses and the role of immunologic factors in recurrent pregnancy loss is still a mystery.

**Key Words:** Abortion, Immunology, Immunotherapy

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:75-78

### İmmünolojik Faktörlerin Önemi ve Literatürdeki Yeri

Maternal immünolojik yanıtın aşırı ya da yetersiz oluşunun feto-plasental üniteyi olumsuz etkileyebileceği görüşü günümüzde de popülerdir (1). Trofoblast antijen stimülasyonuna karşılık, aberan hücresele bağışıklık cevabının, embriotoksik faktörlerin sekresyonuyla gebelik kaybına neden oluşu ileri sürülmüştür (2). Bu tür embriotoksik faktörlerin üretilmesi gebeliğin prognozunu belirleyebilir (3). Bu görüş araştırmacılar tarafından geliştirilerek, trofoblasta karşı T hücresi bağışıklığının düşük nedeni olabileceği konusunda kanıtlar öne sürülmüştür (4). Araştırmalarda trofoblast anti-

jenlerine yanıt olarak lenfosit proliferasyon asseyleri yapılmış ve trofoblast tarafından stimüle edilmiş kültür süpernatantları da embriyotoksik aktivite için incelenmiştir. Tekrarlayan düşük yapan hastaların %53'ünde trofoblast antijenlerine karşı aktive olmuş T lenfosit yanıtı bulunmuş ; ayrıca bu hastaların %90'mda embriyotoksik faktörler bulunurken, kontrol grubundaki hastalarda bu bulgular görülmemiştir.

Araştırmacılar ayrıca trofoblast antijenlerine karşı dikotom T-helper bağışıklık cevabı göstermişlerdir (5). Nedeni açıklanamayan tekrarlayıcı düşüklerin yaklaşık yarısında, mononükleer hücreler tarafından, T-helper 1 tipi sitokin, interferon gama üretilirken; normal gebelik öyküsü bulunan kadınlarda T-helper 2 tipi sitokinler üretilmektedir. Bu bulgular, trofoblast hücreleri ile normal olarak gebelik için faydalı T-helper 2 tipi sitokinler indüklenirken, açıklanamayan tekrarlayıcı düşükleri olan kadınlarda anormal T-helper 1 tipi yanıt ortaya çıkmakta olduğunu göstermektedir. İnterferonun in vitro olarak embryo ve trofoblast hücrelerine toksik etkisi olduğu gösterildiğinden, bu faktörün tekrarlayıcı gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Normal gebelikte T-helper 2 tipi sitokinler, T-helper 1 hücrelerinin zararlı interferon gama ve tümör nekrotizan faktör-alfa üretimini baskılayarak etkili olabilirler (5).

Lim ve ark. (6), Sheffield araştırmasında, implantasyon dönemindeki endometriumda normal fertil kadınlarda T-helper 2 sitokini IL-6 yoğunluğunu vurgularken, rekürren abortus hastalarında T-helper 1 sitokini, IL 2 ve IFN gama salgılanmasına dikkat çekmişler ve ileride bu hastalara sitokin indüksiyonunda yapılacak değişikliklerle yardım edilebileceğini, ayrıca bu görüşün IVF implantasyon oranlarını artırma ve kontrasepsiyonda da faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Gebelik immünolojisinde üzerinde durulan diğer bir faktör de endometriumda luteal fazda beliren plasental protein 14 (PP 14) ya da glikodelin A'dır (7,8). Plasental protein 14'ün implantasyon bölgesindeki immunoregülasyon rolü tam açıklanamamış olmakla birlikte, düzeyinin endometrium ve kanda normal şahıslara oranla tekrarlayıcı düşük yapan kadınlarda önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (9). PP 14, mikst lenfosit reaksiyonu (7) ve natural killer celi aktivitesini inhibe etmekte

(10) ve endometriumda, embriyo uterin kaviteye girerken belirmektedir. Bu nedenle endometriumun temel sekretuar proteini PP 14'ün yetersiz yapısının tekrarlayıcı gebelik kayıplarına yol açması söz konusu olabilir.

Feto-plasental rejeksiyonun tekrarlayıcı olarak görüldüğü diğer bir grup hasta ise otoimmün antikorların pozitif olduğu kişilerdir. Antifosfolipid antikorların gebelik reddine neden olduğu konusunda önemli çalışmalar vardır (11,12). Bu nedenle çeşitli otoimmün serolojik faktörlerin araştırılması özellikle antikardiolipin, antifosfatidiletanolamin, antifosfatidilserin, antifosfatidilgliserol, antifosfatidik asit, antifosfatidilinositol, ANA, antiretikülin, LK mikrozoim Ab, romatoid faktör, antitiroid Ab ve lupus antikoagülan tetkikleri giderek birçok araştırmacı tarafından rekürren abortus tetkiklerinde önerilmektedir (13).

Otoimmün faktörlerle özellikle antifosfolipidlerle tromboz, trombositopeni ve fetal kayıp söz konusudur. Feto-plasental infarktlar ve vasküler yetersizlik bildirilmiştir. Bu hastalarda antiagregan, antikoagülan ve prednisone denenmiştir, ancak bu klasik tedavi şekilleri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (14-17).

Alloimmün gebelik kayıplarının ise annenin gelişen fetusa yetersiz immun cevabı daha doğrusu imimin sisteminin gebeliği yeterince ayırdedememesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (1). Geçmişte bu sorunun maternal ve paternal HLA antijen benzerliği nedeniyle olduğu ileri sürülmüşse de günümüzde bu görüş çok popüler değildir . Ancak alloimmünite nedeniyle gebelik kaybı güncelliğini korumakta ve günümüzde bu hasta grubuna birçok araştırmacı tarafından immunoterapi yapılması önerilmektedir (18). İmmunoterapi için uygun hastaları belirlemek için yapılacak immünolojik testler, maternal bloke edici faktörlerin ve maternal antipaternal lenfositotoksik antikorların araştırılmasıdır (1).

Maternal bloke edici faktörlerin saptanması, maternal serumun "one way mixed" lenfosit kültürüne (MLC) eklenmesi ile yapılmaktadır. MLC, bölünmemesi için radyasyon uygulanmış paternal lenfositlerle maternal lenfositlerin birlikte kültürü yapılarak gerçekleştirilir. Daha sonra maternal lenfosit proliferasyonu derecesi ölçülür.

Lenfosit proliferasyonu azalması %40Tn üzerinde ise MLC proliferasyonunda önemli blokaj söz konusudur. Antipaternal lenfositotoksik antikorlar; maternal serumu, paternal lenfosit kültürlerine ekleyip, sitoliz oranım kantitatif olarak inceleyerek bulunur.

### Tedavide Deneysel Yaklaşımlar; Pasif ve Aktif İmmunoterapi

Maternal bloke edici faktörler ve antipaternal lenfositotoksik antikorlar bulunan hastalarda immunoterapiye yanıt iyi olmayabilir.

Pasif immunoterapide intravenöz yüksek doz polispesifik immunoglobulinler (IVIG) 0.5 g/kg hesabıyla gebeliğin yaklaşık 5 . haftasından itibaren ayda bir kez genellikle 33. haftaya kadar verilmektedir . İmmunglobulinlerin, T supresör hücre artışı, target hücrelerde kompleman C3 fragmanlarının blokajı, Fc reseptör mediatörlü fagositoz inhisyonu ve "natural killer celi" aktivite azalması gibi immünosupresif özellikleri vardır. IVIG ile alloimmun etyoloji düşünülen grup fayda görürken , antikardiolipin ve ANA antikor pozitifliği bulunan hasta grubunda da antikor düzeylerinin düştüğü , hatta negatifleştiği görülmüştür (18-21).

Aktif immunoterapide ise tam kandan paternal lenfosit konsantreleri alınıp intravenöz ya da subkutan yolla anneye verilmektedir (22).

Aktifbağışıklama literatürde giderek daha çok destek toplamaktadır. Bu konuda dünyanın çeşitli merkezleri meta-analiz yoluna gitmektedir (23,24). Amerikan Reprodüktif İmmünoloji Etik komitesi tarafından aktif immunoterapi ile canlı doğum oranında %50'ye varan artış bildirilmekte ve tedavi desteklenmektedir (1). Tüm araştırmalara rağmen immunoterapi halen deneysel bir yaklaşımdır ve hastanın bilgilendirilerek onayının alınması, ayrıca tedavinin lokal etik komitesine danışılması zorunludur.

### KAYNAKLAR

1. Daya S, Branch DW, Silver RM. Autoimmunity and Pregnancy Loss. *Infertility and Reproductive Medicine. Clinics of North America* 1996; 7 :775-95.
2. Hill JA, Polgar K, Harlow BL, Anderson DJ. Evidence of embryo -and trofoblast toxic cellular immune response(s) in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1044-52.
3. Ecker IL, Laufer M, Hill JA. Measurement of embryo toxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion . *Obstet Gynecol* 1993; 81: 84-7.
4. Yamada H, Polgar K, Hill JA. Cell - mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1339-44.
5. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1 type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273: 1933-6.
6. Lim KJH, Odukoya OA, Li TC, Cooke ID. Cytokines in peri- implantation endometrium of recurrent miscarriage and normal women. *Hum Reprod Abstract Book* 1, 1997; 12:55.
7. Bolton E, Pockley A G, Clough KJ, Mowles EA, Stoker RJ, Westwood OMR, et al. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction *Lancet* 1987; 1:593-5.
8. Li TC, Dalton CF, Laird SM, Serie E, Saravelos H, Warren MA, et al. The measurement of CA 125 and placental protein 14 in uterine flushings in women with recurrent miscarriage; relation to endometrial morphology. *Hum Reprod* 1995; 10: 2680-4.
9. Tulppala M, Julkunen M, Tiitinen A, Stenman UH, Seppala M. Habitual abortion is accompanied by low serum levels of placental protein 14 in the luteal phase of the fertile cycle. *Fertil Steril* 1995; 63:792-5.
10. Okamoto N, Uchida A, Takakura K, Kariya Y, Kamazaki H, Riitinen L, et al. Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity and T cell proliferative response. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 137-42.
11. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J. The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serologic features. *Medicine* 1989; 68: 366-74.
12. Rai R, Regan L. Antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization . *Hum Reprod* 1997; 12: 197.
13. Panton JA, Kilpatrick DC. Anti-cardiolipin antibodies in sexual partners of recurrent aborters. *Hum Reprod* 1997; 12: 464-7.
14. Tulppala M, Mattunen M, Söderström-Anttila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect of prostacyclin and thromboxane A 2 production. *Hum Reprod* 1997; 12: 1567-72.
15. Gleicher N. Antiphospholipid antibodies and reproductive failure: what they do and what they do not do; how to, and how not to treat! *Hum Reprod* 1997; 12:13-6.
16. Simone ND, Ferrazzani S, Castellani R, Carolis SD, Mancuso S, Caruso A. Heparin and low dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody...containing sera. *Plum Reprod* 1997; 12:2061-5.
17. Kutteh WH, Yetman DL, Chantilis SJ, Crain J. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1997; 12: 1171-5.

- 1 S.Coulam CB. Immunotherapy for recurrent miscarriage . Am J Reprod Immunol 1994; 32: 257.
19. Valensise H, Vaquero E, De Carolis C, Stipa E, Perricone R, Arduini D, et al. Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg). Prenat Diagn 1995; 6: 509-17.
20. The German RSA/IVIg Group. Intravenous Immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 1072-7.
21. Perino A, Vassiliadis A, Vucetich A, Colacurci N, Menato G, Cignitti M, et al. Short term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo controlled Italian study. Hum Reprod 1997; 12: 2388-92.
22. Sterzik K, Strehler E, De Santo M, Oblinger E, Rosenbush B, Kreienberg R. Idiopathic habitual abortion: experiences with active immunotherapy. Geburtshilfe Frauenheilkd 1995; 9: 493-9.
23. The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leucocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol 1994; 32: 55-72.
24. Daya S, Gunby J. The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group: The effectiveness of allogenic leucocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol 1994; 32: 294-302.