**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL TIP FAKULTESİ**
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# Sistemik Lupus Eritematozus ve Antifosfolipid Antikor Sendromlu Gebe Hastalarda Kompleman Sistemi Aktivasyonu ve TNF-Alfa'nın Gebelik Prognozu ile İlişkisi

**Dr. Akın IŞIK**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen**

**İSTANBUL**

**2022**

**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL TIP FAKULTESİ**
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# Sistemik Lupus Eritematozus ve Antifosfolipid Antikor Sendromlu Gebe Hastalarda Kompleman Sistemi Aktivasyonu ve TNF-Alfa'nın Gebelik Prognozu ile İlişkisi

**Dr. Akın IŞIK**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen**

**İSTANBUL**

**2022**

**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje numarası: TTU- 2021-38290

## ÖNSÖZ

Eğer bir gün benim sözlerim bilim ile ters düşerse bilimi seçin – *Mustafa Kemal Atatürk*

Bu çalışmanın mimarı, yürütücüsü olan hiçbir desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve akademik rol modelim Prof. Dr. Bahar Artım Esen başta olmak üzere, biyobelirteçlerin laboratuvarda çalışılma aşamasında büyük destekleri olan Prof. Dr. Suzan Adın Çınar ve Arş Gör. Fatma Betül Öktelik'e, patoloji preparatlarının histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi konusunda emekleri için Doç. Dr. Semen Önder ve Uzm. Dr. Aysel Bayram'a, çalışmadaki gebe hastaların takibi ve riskli doğumlarının gerçekleştirilmesindeki özverilerinden dolayı Uzm. Dr. Tuğba Saraç Sivriköz'e, mesleki eğitimimdeki katkılarından dolayı tüm Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışmaya desteklerinden dolayı başta Uzm. Dr. Çiğdem Çetin olmak üzere Romatoloji uzman hekimlerine, hastalardan kan numunelerinin alınması hususunda yardımları için Hem. Fatma Güler ve Hem. Tuğba Ersoy'a, çalışmadaki yardımları için Uzm. Dr. Ömer Uludağ, Dr. Sibel Varelci, Dr. Erdem Gürel ve Dr. Sibel Zaralı'ya, iyi bir hekim olma yolunda sağladıkları katkıları için başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere tüm öğretim üyelerine, bu zorlu yolda her zaman desteğini yanımda hissettiğim aileme teşekkürü borç bilirim.

Sistemik Lupus Eritematozus ile Antifosfolipid Sendromu tanılı hastaların gebelik seyir ve komplikasyonlarının kompleman ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmanın bilime ve bu hastalıkların tedavisine katkı sağlaması temennisi ile…

Dr. Akın IŞIK

İstanbul, 2022

**İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
TABLOLAR DİZİNİ ..... v
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... viii
KISALTMALAR ..... ix
ÖZET ..... 1
ABSTRACT ..... 2
I.GİRİŞ ..... 3
II. GENEL BİLGİLER ..... 5
A.Sistemik Lupus Eritematozus ..... 5
1. Tanım ve epidemiyoloji: ..... 5
2. SLE etiyopatogenezinde sorumlu faktörler ..... 6
3. Klinik bulgular ..... 8
4. Tanı ve sınıflandırma ..... 9
5. SLE hastalık aktivasyonu ve değerlendirilmesi ..... 14
6. SLE hastalık hasarı ve değerlendirilmesi ..... 16
B.Antifosfolipid sendromu ..... 18
1.Tanım ..... 18
2.Epidemiyoloji ..... 18
3.Tanı ve sınıflandırma ..... 19
4. Trombotik AFS ..... 20
5. Obstetrik AFS ..... 20
6. Katastrofik AFS ..... 20
7. Kriter dışı AFS klinik tutulumları ..... 20
C. SLE ve AFS hastalarında gebelik ilişkili olumsuz sonuçlar ..... 21
1. SLE ve gebelikte hastalık alevlenmesi ..... 22
2. Gebelik kaybı ..... 23
3. Preterm doğum ..... 24

4. İntrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı..... 24

5. Preeklampsi..... 25

6. Anti- Ro, Anti –La ile konjenital lupus ve fetal kardiyak ileti bozukluğu İlişkisi..... 26

7. Antifosfolipid sendromunda fetal ve maternal gebelik morbiditelerinin görülme sıklıkları ..... 27

8. SLE ve AFS li hastalarda aPL profili ve profil riskine göre tedavi önerileri ..... 28

D.Trombotik AFS Fizyopatolojisi ..... 30

1. Çift Vuruş Hipotezi..... 30

2. Endotel, Trombosit ve Monositlerin Aktivasyonu..... 31

3. Kompleman aktivasyonu ..... 31

E. Kompleman sistemi, aktivasyon aşamaları ve TNF-alfa yolağı ile olan etkileşimleri..... 33

F.Tümör Nekroz Faktörü-alfa ve immünolojik fonksiyonları ..... 36

G. Plasenta yapısı ve gelişim süreci..... 36

H. Gebelik fizyolojisindeki immünolojik değişiklikler ve TNF-alfa'nın önemi ..... 39

I. SLE ve AFS hastalarında kompleman sistemi ve TNF-alfa'nın gebelik morbiditesiyle ilişkisi hakkında yapılmış çalışmalar..... 40

J. Obstetrik Tip AFS fizyopatogenezi..... 44

K. SLE ve AFS hastalarının plasenta örneklerindeki histopatolojik özellikler ..... 49

1. İnfarkt..... 49

2. Desidual vaskülopati ve spiral arter trombozisi..... 50

3. Desidual ve plasental inflamasyon..... 50

4. Villöz trofoblastlarda anomalilikler..... 51

5. Villöz stromaya ait bulguları ..... 51

6. Villöz damarlarda anomali bulguları ..... 51

7. Plasental C4d birikimi..... 52

III. AMAÇLAR..... 52

IV.HASTALAR VE YÖNTEMLER..... 52

A. Hastalar ve kontrol grupları ..... 52

B. Serum örneklerinin toplanılması ve saklanılması ..... 54

C. Serum C3b seviyelerinin ölçümü ..... 54

D. Serum C5a seviyelerinin ölçümü ..... 55

E. Serum TNF-alfa seviyelerinin ölçümü ..... 55

F. Plasenta örneklerinin toplanması, uygun koşullarda saklanması, histopatolojik incelenmesi, C4d ve TNF-alfa ile immünohistokimyasal boyanma aşamaları..... 56

G. İstatiksel analiz..... 56

V. BULGULAR ve SONUÇLAR..... 57

A.Demografik ve Klinik Özellikler ..... 57

B. ELISA ile belirlenen serum biyobelirteçlerinin hastalık ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması ..... 73

1. C3b..... 73

2. C5a ..... 75

3. TNF-Alfa..... 76

D. Biyobelirteçlerin maternal ve yenidoğan sonlanımları ile ilişkisi ..... 85

E. SLE tanılı gebelerin hastalık aktivasyonları ve biyobelirteçler arasındaki ilişki ..... 91

F. Serum biyobelirteçlerinin histopatoloji bulguları ile ilişkisi ..... 94

VI. TARTIŞMA..... 108

VII. SONUÇ ..... 112

VII. KAYNAKÇA ..... 112

FİNANSAL DESTEK ..... 135

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu..... 135

ÖZ GEÇMİŞ ..... 138

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Literatürde son 20 yıl içinde SLE/AFS kompleman aktivasyonu ile TNF-alfa ilişkisi hakkında yapılmış çalışmalar ..... 4
**Tablo 2**.1997 ACR SLE Klasifikasyon Kriterleri ..... 10
**Tablo 3.** SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri ..... 11
**Tablo 4**. 2019 EULAR/ACR Sınıflandırma Kriterleri [10] ..... 13
**Tablo 5.** SLEDAI-2K hastalık aktivite skorlaması [11] ..... 15
**Tablo 6.** SLICC/ACR Hasar İndeksi ..... 17
**Tablo 7**. Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri ..... 19
**Tablo 8**. Gebelikte ve SLE'de görülebilecek klinik ve laboratuar değişiklikler ..... 21
**Tablo 9**. EULAR 2019 SLE ve AFS li gebe grubunda antikaogülan ve antiagregan önerileri ..... 30
**Tablo 10**. SLE ve AFS tanılı gebe hastaların hastalık başlangıç yaşı ve takip süresi ..... 57
**Tablo 11**. SLE hastalarının SLICC/ ACR kriterlerine göre klinik özelliklerinin dağılımı ..... 58
**Tablo 12.** Hastaların SLICC /ACR immünolojik karakterlerine göre sınıflandırılması ..... 59
**Tablo 13.** AFS tanılı gebe hastaların klinik prezentasyonları, hastalıklarına ait klinik ve immünolojik bulgular ..... 60
**Tablo 14.** SLE ve AFS hastaların geçmişindeki obstetrik veriler ..... 62
**Tablo 15.** SLE tanılı gebelerinin prekonsepsiyonel ve gebelik sürecindeki hastalık durumu ve aktivitesi ..... 64
**Tablo 16.** SLE tanılı gebe hastalarının gebelik öncesi, gebelik takiplerinde ve postpartum dönemlerine ait kompleman seviyeleri ..... 66
**Tablo 17**. SLE/AFS gebe hastaların gebelik döneminde almış olduğu tedaviler ..... 68
**Tablo 18.** SLE ve AFS li hastaların çalışmadaki gebelik sonuçlarının karşılaştırılmalı analizi ..... 69
**Tablo 19**. SLE/AFS gebeler ve sağlıklı gebelerin gebelik sonuçlarının karşılaştırılması ..... 72
**Tablo 20.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C3b absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması ..... 73
**Tablo 21.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C3b ORT+SD ve ORT+2SD pozitiflik alt sınır üzerinde kalan hasta oranlarına göre karşılaştırılması (pozitiflik yüzdesi) ..... 74

**Tablo 22**.Hasta ve kontrol gruplarının serum C5a absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması ..... 75
**Tablo 23.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C5a ORT+SD ve ORT+2SD seviyelerinin üzerinde kalan hasta sayılarına göre karşılaştırılması (pozitiflik yüzdesi) ..... 76
**Tablo 24.** Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF-alfa absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması ..... 77
**Tablo 25.** Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF-Alfa yüzde bağlanma durumuna göre karşılaştırılması ..... 77
**Tablo 26.** SLE/AFS gebe plasentaları ile sağlıklı gebelere ait plasenta dokularının histopatolojik özellikleri ..... 79
**Tablo 27.** SLE/AFS gebe plasentaları ile sağlıklı gebelere ait plasenta dokularının C4d ve TNF-alfa immünohistokimyasal boyanması ve boyanma şiddeti açısından özellikler ..... 80
**Tablo 28.** Preeklampsi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 85
**Tablo 29.** HELLP sendromu ile serum biyobelirteçlerin ilişkiler ..... 85
**Tablo 30.** Gebelik kaybı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 86
**Tablo 31.** Gebeliğin intrahepatik kolestazı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 86
**Tablo 32.** Maternal yoğun bakım gereksinimi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 86
**Tablo 33**. Preterm doğum ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 87
**Tablo 34.** IUGG ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 87
**Tablo 35.** Yenidoğan ağırlık (<10.percentil) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 88
**Tablo 36.** Yenidoğan boy (<10.percentil) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 88
**Tablo 37.** APGAR 1.dk ve 5.dk skoru (7 ve 7 nin altı olan doğumlar) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ORT+SD ..... 89
**Tablo 38.** APGAR 1.dk ve 5.dk skoru (7 ve 7 nin altı olan doğumlar) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri (absorbans ve yüzde bağlanma değerlerine göre) ..... 89
**Tablo 39.** Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 90
**Tablo 40.** Yenidoğan sepsisi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 90
**Tablo 41.** Yenidoğan solunum desteği ihtiyacı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ..... 90
**Tablo 42.** SLE gebelerinde trombositopeni derinleşmesi ile serum biyobelirteçlerinin ilişkisi ..... 91
**Tablo 43.** SLE gebelerinde renal alevlenme ile serum biyobelirteçlerinin ilişkisi ..... 92
**Tablo 44.** SLE tanılı hastaların plasenta dokusu alındığı zaman SLEDAI-2K skoru ile plasenta histopatolojileri arasındaki ilişki ..... 92

**Tablo 45.** Plasental C4d ve TNF-alfa boyanması ile fetal sonuçların ilişkisi ..... 93
**Tablo 46.** Serum biyobelirteçleri ile plasental histopatolojik bulguların ilişkisi ..... 94
**Tablo 47.** Preeklampsi olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi ..... 95
**Tablo 48.** HELLP sendromu olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi..... 96
**Tablo 49**. Gebelik kaybı olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi ..... 96
**Tablo 50.** Serum biyobelirteçler ile plasental histopatolojik bulgularının ilişkisi ..... 97
**Tablo 51.** Plasental TNF-alfa ve C4 ile boyanma özellikleri ile serum C3b C5a ve TNF alfa absorbans değerleri karşılaştırılması..... 98
**Tablo 52.** SLEADI-2K skorları ile plasenta histopatolojik bulguların analizi..... 99
**Tablo 53.** SLEDAI-2K skorları ile maternal sonlanımlar arasındaki ilişki..... 100
**Tablo 54.** SLE hastalarında prekonsepsiyonel (gebelik öncesi 6.ay) dönemdeki SLICC hasar skoru ile gebelik sonuçlarının ilişkisi ..... 100
**Tablo 55.** SLE nefriti olanlar ile olmayanların biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması .. 101
**Tablo 56.** LN olan hastalar içerisinde maternal-fetal sonlanımlar ile histopatoloji bulgularının karşılaştırılması..... 102
**Tablo 57.** LAK pozitifliği ile maternal/fetal gebelik sonuçları ve plasenta patolojilerinin ilişkisi ..... 103
**Tablo 58.** IUGG ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki ..... 105
**Tablo 59.** Yenidoğan düşük doğum ağırlığı (<10.percentil) ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki..... 105
**Tablo 60.** Yenidoğan düşük boy uzunluğu (<10.percentil) ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki..... 106
**Tablo 61.** Yenidoğan 1.dk APGAR skorları (7 ve 7 nin altında olan hastalar) ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki..... 106
**Tablo 62.** Yenidoğan 5.dk APGAR skorları (7 ve 7 nin altında olan hastalar) ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki..... 107
**Tablo 63.** Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan gebelikler ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki ..... 107
**Tablo 64.** Yenidoğan solunum desteği ihtiyacı olan doğumlar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki ..... 108
**Tablo 65.** Yenidoğan sepsisi olan doğumlar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki .... 108

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** SLE patogenezinde sorumlu faktörler ..... 8
**Şekil 2**.Trombotik AFS'de kompleman sisteminin rolü ..... 32
**Şekil 3.** Obstetrik AFS'de kompleman sisteminin rolü ..... 48
**Şekil 4.** Desiduada inflamasyon ve nekroz bulguları ..... 82
**Şekil 5.** Villuslarda nekroz bulguları ..... 82
**Şekil 6.** C4d ile immünohistokimyasal boyanma saptanmayan villüs ..... 83
**Şekil 7.** C4d ile immünohistokimyasal fokal boyanma saptanan villüs ..... 83
**Şekil 8.** TNF-alfa ile immünohistokimyasal olarak hafif şiddette boyanma ..... 84
**Şekil 9.** TNF-alfa ile immünohistokimyasal olarak yüksek şiddette boyanma ..... 84

**KISALTMALAR**

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

IFN: İnterferon

HLA: İnsan lökosit antijeni

TLR: Toll benzeri reseptör

JAK-STAT: Janus kinaz sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü

SLEADI-2K: SLE ilişkili hastalık aktivite skoru

SDI: SLE Hasar İndeksi

AFS: Antifosfolipid Sendromu

aPL: Antifosfolipid Antikor

AKL: Antikardiyolipin

LAK: Lupus antikoagülanı

Anti- β2G1: Antibeta2glikoprotein-1

IFN: İnterferon

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

NK:Doğal öldürücü hücreler

LN: Lupus Nefriti

IUGG: İntrauterin gelişme geriliği

SGA: Yaşa göre küçük doğum ağırlığı

MASP: Mannoz bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

C: Kompleman

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü-alfa

sFLT-1 : Çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz-1

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

PIGF: Plasental gelişim faktörü

MYD88: Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı

NET: Nötrofil ekstrasellüler tuzağı

YD: Yenidoğan

## ÖZET

### Sistemik Lupus Eritematozus ve Antifosfolipid Sendromlu Gebelerde Kompleman Sistemi Aktivasyonu ile TNF Alfa'nın Gebelik Prognozu ile İlişkisi

**Giriş**: Kompleman sistemi(C) ile tümör nekroz faktörü-alfa(TNF-alfa), sistemik lupus eritematozus(SLE) ve antifosfolipid sendromunda(AFS) önemli mediatörlerdir. Çalışmamızda SLE/AFS'li gebelerde, C aktivasyonu ile TNF-alfa'nın fetal/maternal prognozla ilişkisini inceledik.

**Metod**: SLE/AFS'li gebelerin serumlarında(s) C3b, C5, TNF-alfa düzeyleri(ELİSA) belirlendi. Plasentalarının histopatolojileri ve C4d, TNF-alfa ile boyanmaları değerlendirildi. Gebelik seyir ve sonuçlarıyla ilişkileri saptandı, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular**: SLE/AFS'li gebeler(n=37), SLE/AFS'li hastalar (n=15), sağlıklı gebeler (n=20) ve sağlıklılardan (n=14) oluşan dört grup analiz edildi.

sC3b ortalama değeri ve pozitiflik oranı SLE/AFS gebelerde; SLE/AFS gebe olmayanlara, sağlıklı gebelere ve sağlıklılara göre daha yüksekti (tümü için $p<0.05$).

SLE/AFS'li gebelerde en sık morbiditeler gebelik kaybı(%18,9) ve preeklampsi(%16,2), en sık aktivasyon nefrit ( %30,5) ve trombositopeniydi(%19,44).

Preeklampsi gelişenlerde sTNF-alfa absorbans değeri ve pozitifliği anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). SLEDAI-2K ortalaması ile biyobelirteçler arasında ilişki saptanmazken, sTNF-alfa pozitifliği ile nefrit ve trombositopeni arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Yeni doğan (YD)ların %56,7'si preterm iken, %36,7'sinde intrauterin gelişme geriliği(İUGG) saptandı. SLE/AFS'li gebelerde daha düşük YD doğum ağırlığı, boy, APGAR skorları mevcuttu. Plasental C4d ve TNF-alfa boyanması SLE/AFS gebelerde sağlıklı gebelerden yüksek ve şiddetliydi ($p<0,001$). Preeklampsi, HELLP, gebelik kayıplarında boyanma pozitifliği fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa erişemedi. Desidual vaskülopati ve inflamasyon, villöz infarkt SLE/AFS'li gebe plasentalarında, sağlıklılara göre daha fazlaydı($p<0,001$). Belirtilen bulgular preeklampsi, İUGG, YDYB ihtiyacı olanlarda anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.001$). Lupus antikoagülanı olanlarda desidual inflamasyon ve C4d boyanması anlamlı yüksekti($p<0.05$).

**Sonuç:** Bulgularımız SLE/AFS'li gebelerde TNF-alfa ile kompleman aktivasyonunun serum ve özellikle plasenta düzeyinde göstermekte, olumsuz gebelik seyir ve sonuçlarıyla ilişkisini desteklemektedir. Bu biyobelirteçlerin gebelik takibinde kullanımı, yolakları hedefleyen yeni tedavilere olanak tanıyarak maternal/fetal prognozu olumlu etkileyebilir.

## ABSTRACT

### The Association of Complement System Activation and TNF Alpha with Pregnancy Prognosis in Pregnants with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome

**Objectives:** Systemic lupus erythematosus (SLE) and Antiphospholipid syndrome (APS) are associated with poor pregnancy outcome. We aimed to investigate 'Relation of Complement(c) activation and Tumor necrozis factor –alpha (TNF-alpha) with poor pregnancy outcomes among SLE and APS patients.

**Patients and Methods:** Patients were categorized into 4 groups. SLE/APS pregnants(n=37), SLE/APS patients (n=15), healthy pregnants(n=20), healthy volunteers (n=14). C3b, C5a and TNF-alpha were studied (ELISA) in serum (s) samples which belonged to the last trimester. After delivery placental tissues were collected then histopathologic and immunohistochemistry examination were performed.

**Results:** sC3b levels and positivity ratio in SLE/APS pregnant were higher than SLE/APS non-pregnant, healthy pregnant and healthy group ($p<0.05$ for all). Pregnancy loss (%18,9) and preeclempsia (%16,2) were the most common pregnancy morbidities. The most common disease activation findings in SLE patients were renal flare (%30,5) followed by thrombocytopenia (%19,4). The associations between sTNF-alpha and this activation were statistically significant ($p<0,05$). In addition, the ratio of sTNF-alpha positivity was significantly higher in SLE/APS patients with preeclampsia ($p<0.05$).

Compared to healthy pregnants, SLE/APS pregnancies resulted more preterm (%56,7), intrauterine growth restriction(IUGR)(%36,7), low birth weight-length and APGAR scores. Staining with placental C4d and TNF-alpha were higher in pregnant women with SLE/AFS($p<0,001$). Decidual vasculopathy, desidual inflamation and villous infarct were more common in SLE/APS pregnants. Associations were detected between these findings and preeclampsia, IUGR, the need for neonatal intensive care, respectively ($p<0,001$).

**Conclusions:** Findings in our study support the importance of complement and TNF-alpha, especially at the tissue in pregnant patients with SLE/APS. In the coming years, the use of these biomarkers in pregnancy follow-up and new therapies targeting the pathways related to these markers may positively affect maternal/fetal prognosis.

## I.GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), nükleus ya da sitoplazma antijenlerine karşı gelişen antikorlar aracılığıyla, çok sayıda sistemin etkilenebileceği inflamasyonlar ile kendini gösteren, alevlenmeler ile seyredebilen kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır(1). Antifosfolipid sendromu (AFS) antifosfolipid antikorların varlığında her boy ve çeşit damarlarda tromboz ve/veya gebelik morbiditesi ile karakterize kronik otoimmun bir hastalıktır(2). SLE'de AFS'nin görülme sıklığı % 15-20 olarak bilinmektedir. SLE ve AFS zemininde gelişen gebeliklerde intrauterin gelişim geriliği (IUGG), preterm doğum, gebelik kaybı, HELLP sendromu, preeklampsi bildirilen gebelik morbiditelerinin başlıcalarıdır (3, 4).

SLE veya AFS'li hastalar sağlıklılarla karşılaştırıldıklarında çok daha fazla oranda gebelik morbiditesi ile karşılaşmaktadırlar. Son yıllarda tedaviyle ilgili alınan yol ve sağkalımdaki düzelmeye rağmen bu hasta grubunda görülebilecek gebelik morbiditeleri sağlıklı topluma göre daha yüksektir(5).

Son 20 yıl içerisinde özellikle her iki hastalığın fizyopatogenezinde, aktivasyonunda ve hastalık ilişkili komplikasyonların oluşmasında rol oynayan kompleman (C) sistemine yönelik çok fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Birçok proteinin kaskad şeklinde reaksiyonlar sonucu aktifleştiği ve her bir basamakta oluşan ara elemanların çeşitli görevlerinin tanımlandığı bu sistem vücuttaki birçok sistemle de ilişki halindedir(6). Koagülasyon sistemi ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) aracılıklı inflamasyon yolağı bu etkileşimlerin başında gelmektedir(7). SLE ve AFS hastalarında hem deneysel fare modelleri hem de klinik çalışmalar ile kompleman sisteminin ve TNF-alfa'nın sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha aktif çalıştığı gösterilmiştir (8). Bu konu hakkında yapılan bazı önemli çalışmalar Tablo 1 de özetlenmiştir. SLE ve AFS li hastalarında hem dolaşım hem de doku (plasenta) düzeyinde aktif olan bu sistemin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisinin olduğu son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Benzer şekilde hem pro-inflamatuar etkisi hem de inflamasyon yolağını düzenleyici rolü olan TNF-alfa'nın embriyonun implantasyonu aşamasında oldukça önemli olduğu bilinmektedir(9, 10). Ancak sağlıklı bir gebeliğin devamı için ilerleyen gestasyonel haftalarında düzeyinde tedrici bir azalma olması da gerekmektedir. Bu örnekler TNF-alfa'nında gebelik fizyopatolojisindeki önemini göstermektedir. SLE ve AFS hastalarında TNF-alfa düzeylerinin sağlıklılara kıyasla daha yüksek olduğu, hatta hastalık aktivasyonu ve komplikasyonları ile ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11-13). Aynı zamanda gebelik kaybı, preeklampsi, IUGG gibi morbiditeler ile de TNF-alfanın ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14-16).

Bu çalışma ile SLE ve AFS'li gebe hasta grubunda, C3b, C4d, C5a ile TNF-alfa'nın, maternal - fetal sonlanım, gebelik sürecinde hastalık aktivitesi ve gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini hem dolaşım (serum) hem de doku (plasenta) düzeyinde ortaya koymayı hedefledik.

**Tablo 1.** Literatürde son 20 yıl içinde SLE/AFS kompleman aktivasyonu ile TNF-alfa ilişkisi hakkında yapılmış çalışmalar

| Yazar, yıl | Ülke | Değerlendirilen Biyobelirteçler | Hasta (n) | Bulgular |
|---|---|---|---|---|
| Mimi Y Kim ve arkadaşları(17), 2018 | A.B.D | Serum C5b-9 Serum Bb | SLE -/+Apl (487) ve sağlıklı gebe (204) | C5b-9 ve Bb kompleman ürünleri ile SLE li gebe grubunda gebelik ilişkili olumsuz sonuçlar arasında korelasyon saptanmıştır. |
| Girardi ve arkadaşları(18), 2003 | A.B.D | C3, C4, C5, Faktör B | aPL+ deney fareleri | aPL + deney farelerinde C3, C4 ve faktör B eksikleri ile özellikle C5a ve reseptörünün etkileşimi engellenmesi durumunda gebelik kayıplarının gözlenmediği tespit edilmiştir. |
| Nalli ve arkadaşları (19), 2021 | İtalya | C3 ve C4 seviyeleri | aPL + ve AFS AFS'li gebeler (197) | Gebelik öncesi düşük c3ve c4 seviyelerinin, özellikle üçlü pozitif aPL varlığında olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır |
| De Carolis ve arkadaşları(20), 2012 | İtalya | C3 ve C4 seviyeleri | Primer AFS ile SLE+ AFS gebeler (47) | Primer AFS ve SLE+ AFS li her iki grupta gebelik sırasında hipokomplementemi ile düşük doğum ağırlığı, yenidoğan düşük persentil doğumu, preterm doğum arasında ilişki gösterilmiştir. |
| Breen ve arkadaşları(21), 2012 | İngiltere | Bb ve C3 a seviyeleri | aPL+ ve AFS tanılı hastalar (186) ile sağlıklı kontrol (30) | aPL+ taşıyan tüm hastalarda Bb ve C3a düzeylerinin sağlıklılara göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır. |
| Shamonki ve arkadaşları (22), 2007 | A.B.D | Plasenta C3b, C4d ve C5b-9 | aPL+ gebe (47) ile sağlıklı gebe (23) | C3b ve C4d nin aPL+ gebe grubunda sağlıklılara kıyasla trofoblast sitoplazması ve yüzeyinde artmış birkimi tespit edilmiştir. |
| Cohen ve arkadaşları (23), 2011 | Hollanda | C1q, MBL,Properdin ve C4d | SLE/AFS hastası gebeler(21),intra uterin fetal ölüm geçiren gebeler(22), | Plasental C4d, SLE/AFS gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek düzeyde boyanma göstermiştir. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | sağlıklı gebeler(40) | |
| Matrai ve arkadaşları (24) ,2019 | A.B.D | C3b<br>C5b-9<br>C4d<br>Annexin A5 | Preeklempsi geçiren gebeler(10) ,gebe SLE (9), gebe AFS (11), Sağlıklı gebe | Plasental Annexin A5 ve C4d preeklempsi, SLE ve AFS grubunda sağlıklılara kıyasla daha fazla boyanırken C3b ve özellikle C5b-9 da sağlıklı ve hasta gebe gruplarında anlamlı istatiksel fark saptanamamıştır. |
| Berman ve arkadaşları (7) 2005 | A.B.D | C5a<br>TNF-Alfa | AFS modeli oluşturulan deney fareleri | Apl + deney farelerinde, TNF-alfa seviyesi ile gebelik kayıpları arasında ilişki olduğu gösterilmiş. TNF blokajı /eksikliğinde bu kayıplar görülmezken, C5 eksikliği olan farelerde ise apl varlığına rağmen TNF düzeyi artmamış ve gebelik kaybı oluşmamıştır. |
| Merril ve arkadaşları(25), 2018 | A.B.D | C4d | SLE hastaları (124) | SLE hastalık aktivasyonu saptanan hastalarda, SLEADI-2K skoru hastaların eritrosit membranına bağlı C4d düzeyiyle, serum C3 ve C4'ten daha iyi ilişki göstermektedir. |
| Swadzba ve arkadaşları(8), 2009 | Polonya | TNF-alfa | SLE/AFS li hasta popülasyonu (147 SLE, 24 SLE-benzeri sendrom, 36 AFS+SLE ve 20 primer AFS) ile sağlıklı kontrol grubu | Hasta grubunda TNF-alfa düzeyi daha yüksek sonuçlanmıştır. Hasta grubu içerisinde en yüksek TNF-alfa düzeyinin ise primer AFS'li grupta tespit edildiği raporlanmıştır |
| Minamigushi ve arkadaşları(26), | Japonya | C4d | 26 SLE, 26 gestasyonel hipertansiyon, 25 sağlıklı gebe | Plasentalarda C4d ile boyanma en yüksek SLE gebe grubunda, en düşük ise sağlıklı gebelerde gözlenmiş.C4d boyanma sıklığı ile IUGG arasında ilişki gözlenmiştir. |

## II. GENEL BİLGİLER

### A.Sistemik Lupus Eritematozus

### 1. Tanım ve epidemiyoloji:

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), nükleus ya da sitoplazma antijenlerine karşı gelişen antikorlar aracılığıyla, çok sayıda sistemin etkilenebileceği inflamasyon ile kendini gösteren, alevlenmeler ile seyredebilen kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır. En son verilere göre hastalığın dünya çapındaki insidansının her 100.000 erişkinde 50-100 arasında olduğu tahmin edilmektedir.(1, 27) . SLE, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9 kat daha fazla görülen bir hastalıktır. Kadın cinsiyette görülme oranının özellikle doğurganlık dönemi olan yaş aralığında, erkek popülasyona kıyasla 10-15 kata kadar artabileceği yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Hastalık tanı yaşı genelde 20 ile 40 arasında olmakla birlikte, semptomların başlangıcı herhangi bir yaşta olabilir. Vakaların %15-20 sine juvenil (çocukluk) dönemde tanı konduğu bilinmektedir. (28)

**2. SLE etiyopatogenezinde sorumlu faktörler**

Hastalığın etiyopatogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. SLE hastası olan bir kişinin tek yumurta ikizinde SLE görülebilme oranının %25 olduğu, ancak çift yumurta ikizlerinden birinin SLE hastası olması durumunda diğer ikizde SLE görülme olasılığının %2 düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar SLE patogenezinde tek başına genetik faktörlerin rol oynamadığını göstermektedir (29).

Kompleman sisteminde klasik yolak elemanlarının eksiklikleri ile (C1q, C2 ve C4) sonuçlanan genetik defektlerin, apoptotik hücre debrislerinin klirensinde azalmaya yol açarak ve artmış interferon(IFN) üretimine neden olarak SLE gelişme riskini yaklaşık 5 kat daha arttırdığı gösterilmiştir(30).

Ayrıca bazı SLE hasta gruplarında, interferon (IFN) düzenleyici faktör olarak bilinen gen dizimlerini ilgilendiren kromozom lokuslarında yer alan mutasyonların tip 1 IFN ailesi ile ilişkili moleküllerin düzeyini arttırdığı ve bu şekilde hastalığın oluşumu ve gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. (29)

İnsan lökosit antijeni (HLA) hücreler arası tanınma ve yabancı antijenlerin vücut hücreleri tarafından algılanması ve gerektiğinde immün sisteme sunulması ile ilgili antijenlerin ekspresyonundan sorumlu bir gen ailesidir. Bu gen ailesi içerisinde özellikle HLA DR2 ve DR3 grubunu taşıyan kişilerde SLE görülme riskinin diğer kişilere kıyasla 2-3 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir. DR2 ve DR3 ile eksprese olan genlerin vücudun kendi(self) antijenlerinin reaktif T ve B hücrelerine sunulma sıklığı ile ilişkili olduğu ve bu nedenle SLE sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. HLA dışındaki genetik lokuslarda yer alan, nükleer materyallerin klirensi,

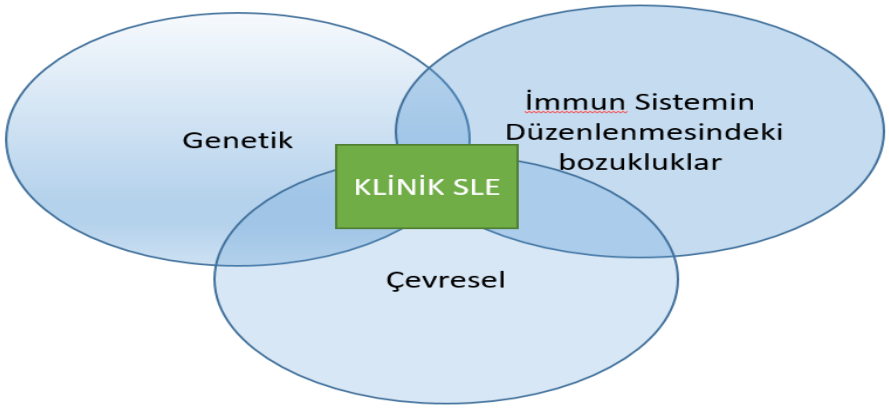
doğal immun sistemin aşırı aktivasyonu, T ve B lenfositlerin aktivasyonu ile sinyal iletimini düzenleyen genlerdeki anormal ekspresyonun da SLE ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın etyopatogenezinde yer aldığı düşünülen çevresel faktörler içinde Ebstein- Barr Virus infeksiyonları, sigara, östrojen ve farmakolojik ilaçlar ön sırada yer almaktadır. Başta prokainamid ve hidralazin olmak üzere anti-TNF ajanlar dahil birçok ajanın, ilaçlar ile indüklenebilen SLE benzeri bulguların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir (31). Ayrıca, ultraviyole ışınlarının DNA mikrokırıklarına yol açarak nükleik asid fragmanları ya da apoptotik/nekrotik hücre ölümlerine neden olmasının hastalık gelişimine katkı yaptığı da düşünülmektedir. [4]

Sigaranın SLE ilişkili antikorların ortaya çıkmasında ve sistemik dolaşımda sebat etmesinde risk faktörü olduğu da yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. SLE' nin daha çok doğurganlık yaş aralığındaki kadınlarda ortaya çıkması, postmenopozal dönemde görülme sıklığının azalması östrojenin fizyopatolojide önemli rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteron içerikli hormon replasman tedavisinin SLE alevlenme riskini placebo grubuna göre 1,34 kat arttırdığı kanıtlanmıştır(32).

SLE fizyopatogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immün sistemdeki değişikliklerin rol oynadığı bilinmektedir. Temelde patogenezde apoptotik hücrelerin oluşumu ve bu hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmasındaki yetersizlikler ön planda rol oynamaktadır. Vücuda giren mikrobiyal patojenler, apoptotik ya da nekrotik hücre debrisleri, nükleik asid içeren immun kompleksler ve sitoplazmik RNA ve DNA yapıları Toll-like reseptörlerle (TLR) ya da bu reseptörlerden bağımsız olarak nükleik asidlere spesifik reseptörler yoluyla dendiritik hücreler tarafından algılanır. Böylece doğal immun sistemin uyarılmasıyla Tip 1 interferon (IFN) üretimi indüklenir. IFN'nin salınımıyla JAK-STAT (Janus kinase –signal transducer activator of transcription: Janus kinaz sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü) sinyal ileti yolağı uyarılır ve IFN bağımlı olarak indüklenen yüzlerce genin transkripsiyonu gerçekleşir. Böylece immun sisteminin düzenlenmesinde rol oynayan proteinler ortaya çıkar. Tüm bu süreç *İnterferon İmzası* olarak tanımlanmaktadır. Tip 1 IFN aracılığıyla immun sistemin dendritik hücrelerinin T hücrelerine antijen sunma görevinde artış gerçekleşir. Efektör T hücrelerinin salgıladığı sitokinler inflamasyonu tetikler. T lenfositlerin yüzeyinde yer alan CD 40 ligandının, B lenfositlerin yüzeyinde yer alan CD 40 reseptörüyle etkileşmesiyle B hücrelerinde antikor üretimi gerçekleşir. Self hücre antijenlerine karşı olması gereken anerjik yanıtın kaybolması ve meydana gelen immun kompleksler SLE ile ilişkili inflamatuvar yanıtı ve organ hasarını ortaya çıkarır.

**Şekil 1.** SLE patogenezinde sorumlu faktörler




## 3. Klinik bulgular

SLE konstitüsyonel bulgular, artrit, fotosensitivite gibi majör organ tutulumu olmayan klinik bulgulardan, son derece hızlı ve etkili immünsüpresif tedavi uygulanması gereken lupus nefriti, santral sinir sistemi tutulumu gibi çok farklı kliniklere kendini gösterebilen bir otoimmün hastalıktır. SLE hastalarındaki başlıca bulgular:

- Konstitüsyonel bulgular (halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı)
- Mukokutanöz bulgular: ağrısız oral/nazal ülserler, skar bırakmayan alopesi, fotosensitivite,
- Akut kutanöz lupus eritematozus (kelebek tarzı raş, ekstansör yüzeylerde makulopapüler karakterde eritem vb.) Subakut kutanöz lupus eritematozus ve kronik kutanöz lupus eritematozus (Diskoid lupus eritematoz)
- Kas iskelet sistemi bulguları: Artralji, genelde karpal ve proksimal interfalangeal eklemlerin simetrik, poliartiküler bir biçimde tutulduğu non erozif artrit bulguları
- Renal tutulum: Asemptomatik hematüri ya da proteinüriden, hızlı ilerleyiş gösteren glomerülonefrit tablosuna kadar değişen spektrumda kendini gösterebilen SLE nefriti, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Genelikle SLE tanısının ilk yıllarında saptanan renal tutulum düşünülen hastalarda, lupus nefriti tanısı ve tedavisine yön vermesi amacıyla renal biyopsi uygulanmalı renal tutulumun sınıfıyla birlikte aktivite ve kronisite skorları göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır.

- Hematolojik tutulum: Kronik hastalık anemisi ,otoimmün hemolitik anemi , trombotik mikroanjiyopati ,lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati ile kendini gösterebilir.
- Kardiyak tutulum: Kalbin tüm katmanları (Libman-Sacks endokarditi ,myokardit ve perikardit), kalp kapakları ve koronerler etkilenebilir. Erken ateroskleroz ve artmış koroner arter hastalık riski morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasında yer almaktadır.
- Pulmoner tutulum: Plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, diffüz alveolar hemoraji ve shrinking-lung sendromu hastalık seyrinde görülebilir.
- Nöropsiyatrik tutulum: Kognitif fonksiyonlarda yavaşlama, epilepsi, baş ağrısı, periferal nöropati, antifosfolipid antikor sendromu beraberliğinde sıklığı artan inme, despresyon, psikoz görülebilecek bulgular arasındadır.

**4. Tanı ve sınıflandırma**

Çok sayıda doku ve organı etkileyebilen SLE için belirlenmiş bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Hastalık tanısı, hastaya ait mevcut klinik ve laboratuar bulgular eşliğinde hekimler tarafından klinik olarak konulmaktadır. Ancak hastalık için uluslararası ortak bir dil oluşturabilmek ve hastalık gruplarını daha iyi tanımlayabilmek amacıyla sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur.

SLE için hastalık sınıflandırılma kriterleri İlk olarak 1971'de Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından geliştirilen, 1982 ve 1997'de revize edilen ACR kriterleridir(33). ACR tanı kriterleri klinik ve immünolojik olmak üzere toplam 11 kriterden oluşur ve toplamda en az 4 kriterin varlığı sınıflandırma için yeterlidir (Tablo 1). Fakat süreç içerisinde bu sınıflandırma kriterlerinde cilt ve nörolojik bulgular gibi hastalığın farklı tutulumlarının kriterler arasında yeteri kadar tanımlanamaması gibi eksiklikler ve hastalık için spesifitesinin düşük olması göz önünde bulundurularak, 2012 yılında SLICC (The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group) çalışma grubu tarafından farklı bir sınıflandırma kriteri oluşturulmuştur(34). Bu sınıflandırmaya göre klinik ve immünolojik olarak toplamda 17 kriterden en az bir klinik ve bir immünolojik kriteri karşılamak şartıyla toplamda 4 kriterin tamamlanması SLE sınıflandırması için yeterli bulunmuştur. Ayrıca biyopsi ile kanıtlı renal tutulum varlığı ve eşlik eden ANA ya da ds- DNA antikor pozitifliği de mevcut tabloyu SLE olarak sınıflandırmak için yeterli bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, klinisyenler tarafından SLE olarak tanımlanan hasta gruplarında SLICC kriterlerinin ACR sınıflamasına göre daha

sensitif olduğunu ancak daha az spesifik olduğunu göstermiştir. Uluslararası alanda kabul gören SLE hastalığına özgü en son sınıflandırma kriterleri ise 2019 yılında ise ACR / EULAR tarafından geliştirilmiştir. Bu kriterler ile sensitivite - spesifite değerlerinde önceki kriterlere kıyasla bir düşüş olmadan SLE hastalarını çok daha erken dönemde sınıflandırabilmek amaçlanmıştır. ANA antikor pozitifliğine (en az 1/80 titrede) sahip olmak şartıyla; konstisyonel, hematolojik, nöropsikiyatrik, mukokutanöz, serozal, iskelet-kas, renal klinik kriterler ile antifosfolipid antikorlar, kompleman seviyeleri ve SLE spesifik antikorlardan (ds-DNA ve anti Sm) oluşan immünolojik kriterler 2 ile 10 arasında skorlanır. En az bir veya daha fazla klinik kriterin sağlanmasıyla toplam skorun 10 ve üzerinde olması SLE sınıflaması için yeterli olarak tanımlanmıştır.(35, 36)

**Tablo 2**.1997 ACR SLE Klasifikasyon Kriterleri

| **1997 ACR SLE KLASİFİKASYON KRİTERLERİ** | |
|---|---|
| **Malar Raş** | Nazolabial kıvrımların etkilenmediği, malar çıkıntılar üzerinde düz veya kabarık fikse eritem |
| **Fotosensitivite** | Hasta anamnezi ya da klinisyen değerlendirilmesi sonucunda güneş ışığına olağandışı reaksiyon olarak tanımalanan deri döküntüsü varlığı |
| **Diskoid Raş** | Skuamlı eritemli papül ve plaklar ile karakterize lezyon, iyileşirken atrofik skar bırakabilir |
| **Oral ülser** | Klinisyen tarafından gözlenen, çoğunlukla ağrısız oral veya nazofaringeal alanda lokalize ülserasyon |
| **Artrit** | İki veya daha fazla periferik eklemi tutan, hassasiyet, şişme veya efüzyon ile karakterize eroziv olmayan artrit |
| **Serözit** | a) Plörit- Plöretik ağrı öyküsü / fizik muayenede plevral sürtünme sesi/ görüntülemede plevral efüzyon<br>veya<br>b) Perikardit- EKG bulguları/ fizik muayenede perikardiyal sürtünme sesi/ görüntülemede perikardiyal efüzyon |
| **Renal** | 500 mg/gün'den fazla sebat eden proteinüri<br>Eğer kantitatif proteinüri bakılamıyorsa 3+ ve daha fazla proteinüri saptanması<br>Hücresel silendirler |
| **Nörolojik** | Nöbet veya Psikoz:<br>Neden olabilecek ilaçların veya bilinen metabolik bozuklukların yokluğunda (üremi, ketoasidoz, elektrolit dengesizliğ) |
| **Hematolojik** | -Hemolitik anemi (beraberinde Retikülositoz)<br>- 2 veya daha fazla gösterilmiş Lökopeni (<4000/mm3)<br>- 2 veya daha fazla gösterilmiş Lenfopeni (<1500/mm3)<br>-Sebep olabilecek ilaçlar dışlandığı durumda saptanan 2 veya daha fazla gösterilmiş Trombositopeni(<100.000 mm3) |

| | |
|---|---|
| **ANA Pozitifliği** | İlaç ile indüklenen lupus yokluğunda, herhangi bir zamanda immünofloresan veya eşdeğer bir tahlil ile saptanan anormal bir ANA titresi |
| **İmmünolojik Bulgular** | - LE hücresi<br>- Anti ds-DNA pozitifliği<br>- Anti Sm<br>- Pozitif antifosfolipid antikoru:<br>1. IgG veya IgM tipi antikardiyolipin antikorlarının anormal serum seviyesi VEYA<br>2. Lupus antikoagülan pozitifliği VEYA<br>3. En az 6 aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum immobilizasyon veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testi ile doğrulanan sifiliz için yanlış pozitif serolojik test |

**Tablo 3.** SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri

| **KLİNİK KRİTERLER** |
|---|
| **1.Akut veya subakut kutanöz lupus**<br>**Akut kutanöz lupus**<br>-Lupus malar raş<br>-Bullöz lupus<br>-SLE varyantı olan Toksik Epidermal Nekrozis<br>-Makulopapular lupus raş<br>-Fotosenstif lupus raş (dermatomyozit dışlanmak şartıyla)<br><br>**Subakut kutanöz lupus**<br>-Endüre olmayan psöriaform ve/veya skar bırakmadan iyilşen annüler poliksitik lezyonlar |
| **2.Kronik kutanöz lupus**<br>-Diskoid raş<br>-Hypertrofik (verrüköz) lupus<br>-Lupus paniküliti<br>-Mukozal lupus<br>-Chillblains lupus<br>-Diskoid lupus / liken planus overlap<br>-Lupus eritematozus tumidus |
| **3.Skar bırakmayan alopesi**<br>Alopesi areata ,demir eksikiği, ilaçlar ve androjenik alopesi gibi diğer sebeplerin yokluğuda saçlarda diffüz incelme ya da kırılganlığında artma |
| **4.Oral veya nazal ülser**<br>Behçet hastalığı, infeksiyon (herpesvirus), infllamatuar barsak hastalığı reaktif artrit ve asidik gıdalar gibi diğer sebep olabilecek durumların yokluğunda |
| **5.Artrit**<br>**-**İki veya daha fazla eklemde ağrı ve şişme bulguları veya<br>-Sabahları en az 30 dakika süren sabah tutukluğu ile birlikte iki veya daha fazla eklemde hassasiyet olması |

| |
|---|
| **6.Serozit (Plörit, Perikardit**)<br>-Bir günden uzun süren tipik plörezi, plevral efüzyon ya da plevral frotman bulguları<br>-Bir günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal efüzyon, perikardiyal frotman ya da EKG ile tespit edilen perikardit (enfeksiyon, üremi, Dressler sendromu gibi diğer nedenlerin yokluğunda). |
| **7.Renal**<br>24 saatlik idrarda veya spot idrar protein / kreatinin oranında 500 mg/gün üzerinde proteinüri saptanması ya da eritrosit silendirleri içeren idrar sedimenti |
| **8.Nörolojik bulgular**<br>- Nöbetler<br>- Psikoz<br>- Mononöritis multipleks (primer vaskülit gibi diğer nedenlerin yokluğunda)<br>- Myelit, periferik veya kranyal nöropati (primer vaskülit, enfeksiyonlar ve diabetes mellitus gibi diğer nedenlerin yokluğunda)<br>- Akut konfüzyonel durum (toksik/metabolik, üremik ve ilaçlara bağlı olaylar gibi diğer nedenlerin yokluğunda). |
| **9.Hemolitik anemi** |
| **10.Lökositopeni veya Lenfopeni**<br>-Lökosit <4000/mm3 (Felty sendromu, ilaçlar ve portal hipertansiyon gibi diğer sebeplerin yokluğunda)<br>-Lenfosit <1000/mm3 (kortikosteroidler, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi diğer sebeplerin yokluğunda). |
| **11.Trombositopeni**<br>Trombosit sayısı <100.000/$mm^3$ (ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer sebeplerin yokluğunda). |
| **İMMÜNOLOJİK KRİTERLER** |
| **1.ANA pozitifliği** |
| **2.Anti-dsDNA pozitifliği** |
| **3.Anti-Sm varlığı** |
| **4.Antifosfolipid antikorları pozitifliği**<br>-Lupus antikoagülanı pozitifliği<br>- RPR yanlış pozitifliği.<br>- Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikorları pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM).<br>- Anti-beta-2-glikoprotein-1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM). |
| **5.Hipokomplementemi**<br>Düşük C3, C4 veya CH50. |
| **6.Direkt Coombs testi pozitfliği**<br>Otoimmün hemolitik anemi yokluğunda |
| En az 1 klinik kriter 1 immunolojik kriter dahil olmak üzere 17 kriterden 4'ünün sağlanması ya da ANA ve/veya ds-DNA antikor pozitifliği beraberinde biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti SLICC-2012 ye göre Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandırmak için gereklidir. |

**Tablo 4**. 2019 EULAR/ACR Sınıflandırma Kriterleri [10]

<table>
<tr><th colspan="4">2019 EULAR/ACR SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ</th></tr>
<tr><td colspan="4">Dahil edilme kriteri: ANA 1/80 pozitifliği<br>Yok ise SLE olarak sınıflandırmaz<br>Varsa ek kriterler değerlendirilir.<br><br>Ek kriterler:<br>-Değerlendirilen kriter için SLE’den daha olası bir açıklama varsa bu kriter puanlamaya dahil edilmez.<br>-Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterlidir.<br>-Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez.<br>-Her kriter başlığı içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir<br>-SLE sınıflandırması için en az bir klinik kriter ile 10 ve üstü puan gerekmektedir.</td></tr>
<tr><td>KLİNİK KRİTERLER</td><td>SKOR</td><td>İMMÜNOLOJİK KRİTERLER</td><td>SKOR</td></tr>
<tr><td colspan="2">KONSTİTÜSYONEL</td><td colspan="2">ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLAR</td></tr>
<tr><td>Ateş</td><td>2</td><td>LAK, AKL, Anti- β2G1</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="2">HEMATOLOJİK</td><td colspan="2">KOMPLEMAN</td></tr>
<tr><td>Lökopeni</td><td>3</td><td>Düşük C3 veya C4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Trombositopeni</td><td>4</td><td>Düşük C3 ve C4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Hemolitik anemi</td><td>4</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">SLE-SPESİFİK ANTİKORLAR</td></tr>
<tr><td colspan="2">NÖROPSİKYATRİK</td><td>Anti-dsDNA veya anti-Sm</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Deliryum</td><td>2</td><td colspan="2" rowspan="13"></td></tr>
<tr><td>Psikoz</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Epilepsi</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">MUKOKUTANÖZ</td></tr>
<tr><td>Skar bırakmayan alopesi</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Oral ülser</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Subakut kutanöz veya diskoid lupus</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Akut kutanöz lupus</td><td>6</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| **SEROZAL** | | AKL: Antikardiyolipin antikorlar<br>LAK: Lupus antikoagülanı<br>Anti-β2G1: Anti beta 2 glikoprotein-1 antikorları |
| Plevral veya perikardiyal efüzyon | 5 | |
| Akut perikardit | 6 | |
| **İSKELET-KAS** | | |
| Eklem tutulumu | 6 | |
| **RENAL** | | |
| Proteinüri > 500 mg /gün | 4 | |
| Sınıf II veya V lupus nefriti | 8 | |
| Sınıf III veya IV lupus nefriti | 10 | |

**5. SLE hastalık aktivasyonu ve değerlendirilmesi**

Hastalığın organ tutumlarının aktivitesi ve derecesini değerlendirebilmek, tedaviye yön verebilmek ve klinik çalışmalarda ortak bir hastalık dili oluşturabilmek amacıyla günümüze kadar SLE hastalığına özgü farklı aktivite skorlamaları geliştirilmiştir. Her bir aktivasyon indeksi, SLE'ye özgü klinik ve bazı laboratuar bulgularını içerirken, SLEADI skorunda ayrıca kompleman seviyesi ds-DNA düzeyi gibi serolojik değerler de bulunmaktadır. (37)

İlk olarak 1985'de oluşturulan SLEDAI skorlaması, 2002 yılında bir takım değişiklikler ile modifiye edilerek SLEADI-2K adını almıştır.SLEADI-2K SLE hastalık aktivite skorlaması için günümüzde en yaygın olarak kullanılan skorlamadır. Toplamda 9 organ ve sistemi 24 kriter ile değerlendiren bu sistemde klinisyenler hastaların son 10 gün içerisindeki hastalık aktivitesini değerlendirebilirler. Ayrıca yapılan çalışmalar ile SLEADI-2K skoru ile hastaların 6 aylık sağ kalımları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

BILAG (British Isles Lupus Activity Group) hastalık aktivitesi ise; hastalar A dan E ye kadar 5 farklı grupta kategorize edilebilir. Bu indekse göre A kategorisi çok aktif hastalık grubunu oluşturur. İmmunsüpresif ajan ihtiyacı ve/veya 20 mg prednisolon ve üzerinde kortikosteroid ihtiyacını düşündürür. Grup B orta şiddette hastalık aktivitesine tanımlar iken daha düşük dozlarda kortikosteroid ihtiyacı, topikal kortikosteroid ya da antimalaryal ilaç gereksinimini öngörür. Grup C hafif şiddette hastalık aktivitesini gösteririken. Grup D de önceden mevcut hastalık aktivitesinin güncel değerlendirmede bulunmadığını gösterir. Grup E ise güncel değerlendirmede ya da daha önceden hastalık aktivitesinin bulunmadığı grubu tanımlamak için kullanılır. ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement),

SLAM (Systemic Lupus Activity Measure Index) ve SLEADI-SELENA ise SLE hastalık aktivasyonu değerlendirilmesinde kullanılan diğer testler arasındadır. (38)

**Tablo 5.** SLEDAI-2K hastalık aktivite skorlaması [11]

| BULGU | TANIM | SLEDAI-2K SKORU |
|---|---|---|
| Nöbet | Yeni başlangıç. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kullanımına bağlı nedenler ile hasara bağlı nöbetler dışlanmalı. | 8 |
| Psikoz | Halüsinasyon, tutarsızlık, mantıksız düşünme, garip, disorganize, katatonik davranış. Üremi ve ilaçlara bağlı psikoz dışlanmalı. | 8 |
| Organik beyin sendromu | Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite (Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı olaylar dışlanması şartıyla). | 8 |
| Görme bozuklukları | Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit (Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlara bağlı olarak gelişen olaylar dışlanmak şartıyla). | 8 |
| Kraniyal sinir tutulumu | Kraniyal sinirlerde yeni başlangıçlı duyusal veya motor nöropati, lupusa bağlı vertigo | 8 |
| Lupus baş ağrısı | Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzer nitelikte olabilir. Ancak narkotik analjeziklere yanıtsız olmalı. | 8 |
| Serebrovasküler olay | Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay (Aterosklerotik nedenler dışlanmalı) | 8 |
| Vaskülit | Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit | 8 |
| Artrit | İnflamasyon belirtileri (hassiyet, şişlik, efüzyon) ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem | 4 |
| Myozit | Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı, elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit | 4 |
| Üriner silendirler | Hem, granüler ya da eritrosit silendirleri. | 4 |
| Hematüri | Mikroskobik bakıda yüksek büyütme alanında her alanda 5 ten fazla eritrosit görülmesi. (üriner taş ve enfeksiyonlar dışlanması durumunda) | 4 |

| | | |
|---|---|---|
| Proteinüri | >0,5 g/gün. Yeni başlamış olabilir ya da proteinüride >0,5 g/gün artış olabilir | 4 |
| Pyüri | Mikroskobik bakıda yüksek büyütme alanında her alanda 5 ten fazla lökosit görülmesi (Üriner enfeksiyonların dışlanması durumunda). | 4 |
| Raş | İnflamatuar tipte lupus raşı. | 2 |
| Alopesi | Anormal, yama tarzında ya da diffüz saç kaybı. | 2 |
| Mukozal ülserler | Oral veya nazal ülserler. | 2 |
| Plörezi | Klasik ve ciddi plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma. | 2 |
| Perikardit | Klasik ve ciddi perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya perikardiyal tutulumun elektrokardiyogram ya da ekokardiyografi ile doğrulanması. | 2 |
| Kompleman düşüklüğü | Düşük C3, C4, CH50 | 2 |
| Anti ds-DNA pozitifliği | Farr yöntemi ile >% 25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını aşan titreler. | 2 |
| Ateş | 38˚C ve üzeri ateş (Enfeksiyonların dışlanması durumunda) | 1 |
| Trombositopeni | Trombosit sayısının 100.000/mm3 den az olması | 1 |
| Lökopeni | Lökosit sayısının 3.000/mm3 den az olması (İlaç etkisi dışlanması durumunda) | 1 |

## 6. SLE hastalık hasarı ve değerlendirilmesi

SLE hastalığının hem kendisi hem de hastalığın tedavisinde kullanılan ajanlar doku ve organlarda geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlar bırakabilir. SLE hastalığının doku ve organlara vermiş olduğu kümülatif hasarını değerlendirebilmek ve çalışmalarda bu konu hakkında ortak bir dil oluşturmak amacıyla 1996 yılında SLICC ve ACR tarafından ortak olarak SLE Hasar İndeksi (SDI) geliştirilmiştir.(39)

SDI içerisinde yer alan inme ve kardiyovasküler olaylar hariç, kriterlerin tutulum olarak sayılabilmesi için bulguların en az 6 ay boyunca devam etmesi gerekmektedir. Toplamda 12 doku ve organ sisteminin değerlendirilmesini içeren bu indeksle hasar nedeni lupus ile ilişkili olsun ya da olmasın SLE tanılı hastalarda meydana gelen kümülatif hasar hesaplanmış olunur. Yapılan çalışmalar ile SDI hasar skoru ile SLE'ye bağlı mortalite arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.(40, 41)

**Tablo 6.** SLICC/ACR Hasar İndeksi

| **TUTULUM ALANI** | SKOR |
|---|---|
| **OKÜLER** | |
| Katarakt<br>Retinal değişiklik ya da optik atrofi | 0,1<br>0,1 |
| **NÖROPSİKYATRİK DEĞİŞİKLİKLER** | |
| Kognitif bozukluk veya major psikoz | 0,1 |
| Tedavi gerektiren ve 6 aydır süren nöbetler | 0,1 |
| Serebrovaskuler olay (1 den fazla ise 2 puan ) | 0,1,2 |
| Kranial ya da periferal nöropati | 0,1 |
| Transvers Myelit | 0,1 |
| **RENAL** | |
| Glomerüler filtrasyon hızı %50 den az | 0,1 |
| 3,5 gr/gün den fazla proteinüri | 0,1 |
| Son dönem böbrek yetmezliği | 0,1 |
| **PULMONER** | |
| Pulmoner hipertansiyon | 0,1 |
| Pulmoner fibrozis (radyografi ile) | 0,1 |
| Büzülmüş akciğer (radyografi ile) | 0,1 |
| Plevral fibrozis (radyografi ile) | 0,1 |
| Pulmoner infarkt (radyografi ile) | 0,1 |
| **KARDİYOVASKÜLER** | |
| Angina ya da Koroner arter by pass | 0,1 |
| Miyokard infarktüs | 0,1 |
| Kardiyomyopati (ventrüküler disfonksiyonun gösterilmesiyle ) | 0,1 |
| Kapak hastalığı (disatolik ya da 3/6 dan daha fazla oranda sistololik üfürüm) | 0,1 |
| Perikardit (6 aydır) ya da perikardiyotektomi | 0,1 |
| **PERİFERAL VASKÜLER** | |
| Kladikasyon (6 aydır devam eden) | 0,1 |
| Minor doku kaybı | 0,1 |
| Önemli düzeyde doku kaybı (parmak ya da uzuv kaybı vb) (birden fazla ise 2 puan) | 0,1,2 |
| Ülsereasyon, ödemle birlikte olan venöz tromboz ya da venöz staz | 0,1 |
| **GASTROİNTESTİNAL** | |
| Duodenum altından itibaren olan barsak segmentinin ya da dalak, karaciğer, safra kesesinin herhangi bir sebepten infarktı veya rezeksiyonu<br>(birden fazla alan varsa 2 puan) | 0,1,2 |
| Mezenterik yetmezlik | 0,1 |
| Kronik peritonit | 0,1 |
| Üst gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi öyküsü ya da striktür | 0,1 |
| **KAS - İSKELET** | |
| Kas atrofisi ya da güçsüzlük | 0,1 |

| | |
|---|---|
| Deformitif ya da erozif artrit (avasküler nekroz dışlanması şartıyla) | 0,1 |
| Kırıklar ile ya da vertebral çökme ile seyreden osteoporoz | 0,1 |
| Avasküler nekroz (birden fazla alanda ise 2 puan) | 0,1,2 |
| Osteomyelit | 0,1 |
| Tendon rüptürü | 0,1 |
| **DERİ** | |
| Skar bırakan alopesi | 0,1 |
| Skalp ya da pulpa alanları dışında yaygın skar alanları | 0,1 |
| Cilt ülsereasyonu (trombozun dışlandığı durumlarda en az 6 ay sürmek şartıyla) | 0,1 |
| **PREMATÜR GONADAL YETMEZLİK**<br>(40 yaşından önce başlayan sekonder amenore) | 0,1 |
| **DİABETES MELLİTUS** | 0,1 |
| **MALİGNİTE (DİSPLAZİ HARİÇ)**<br>Birden fazla yer var ise 2 puan | 0,1,2 |

**B.Antifosfolipid sendromu**

**1.Tanım**

İlk olarak 1980 lerde tanımlanan antifosfolipid sendromu (AFS), hastalıkla aynı ismi taşıyan otoantikorların varlığında meydana gelen arteryel, venöz ya da küçük damar trombozları ve gebelik morbiditeleri ile seyredebilen kronik otoimmun bir hastalıktır. AFS tek başına bir hastalık olabileceği gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte de görülebilir. AFS ile birlikteliğin en sık görüldüğü hastalık SLE dir. Hastalığın klinik manifestasyonlarına göre genel olarak trombotik AFS, obstetrik AFS ve nadir görülen Katastrofik AFS olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır(2).

**2.Epidemiyoloji**

AFS'nin yıllık insidansı ve prevalansı üzerine farklı ülkelerden bildirilen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde, ABD' den bildirilen ulusal klinik veritabanı kayıtları 15 yıllık süreç içerisinde analiz edildiğinde AFS nin yıllık insidansının yaklaşık olarak 100.000 kişide 2, toplam prevalansının ise 100.000 kişide 50 olduğu bildirilmiştir (42).Bu çalışmada AFS hastalarının cinsiyet dağılımında belirgin bir fark saptanmamıştır.

AFS tanılı 1000 hastadan oluşan Avrupa-AFS kohortunda yer alan hastaların %82 si kadın cinsiyetten oluşmasına rağmen, son zamanlarda yapılan epidemiyelojik çalışmalarda erkek hasta oranlarında önceye göre artış olduğu gözlenmektedir. Avrupa-AFS kohortunda cinsiyet dağılımı AFS'ye eşlik eden SLE ve obstetrik tip AFS hastaları dışlanarak hesaplandığında erkek/kadın cinsiyet oranının neredeyse eşit olduğu gözlenmiştir. (36, 42-44)

**3.Tanı ve sınıflandırma**

Hastalıkla aynı ismi taşıyan antifosfolipid antikorlar (aPL) varlığında ve diğer trombofili sebeplerinin dışlanması şartıyla ortaya çıkan trombotik olaylar ile, tekrarlayan gebelik morbiditeleri ve gebelik kaybı durumlarında AFS'den şüphelenilmelidir. AFS için ortak bir dil oluşturmak ve hastaları klinik çalışmalarda tanımlamak, kategorize etmek amacıyla AFS sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. İlk olarak 1998'de Japonya'nın Sapporo şehrinde toplanan 8. Uluslararası Antifosfolipid Antikor Kongresi sırasında belirlenerek 1999 yılında 'Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri' olarak tanımlanmıştır(45). 2006 yılında ise İmmünolojik kriterlere beta 2 glikoproteine karşı meydana gelen IgM ya da IgG antikor pozitifliği eklenmiştir. İmmünolojik kriterler için gerekli olan farklı zamanlardaki en az 2 aPL pozitifliği için aradaki süre 6 haftadan 12 haftaya çıkartılmıştır. Bu değişiklikler ile AFS sınıflandırılmasında günümüzde kullanılmakta olan kriterler son halini almış ve 'Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri' olarak adlandırılmıştır (Tablo 6). Bu sınıflandırılmaya göre AFS icin en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterin mevcut olması gerekmektedir.

**Tablo 7**. Revize Sapporo (Sidney) AFS Sınıflandırma Kriterleri

| **Klinik kriterler** |
|---|
| **1. Vaskuler tromboz**<br>Herhangi doku veya organda, görüntüleme ile veya histopatolojik olarak gösterilmiş arter,ven veya küçük damar trombozu olması (Histopatolojik doğrulamada damar duvarında anlamlı inflamasyon olmamalıdır.) |
| **2. Gebelik morbiditesi**<br>a. 10. gestasyonel hafta veya sonrasındaki gestasyonel dönemde, morfolojik olarak normal en az bir fetusun açıklanamayan ölümü<br>b. Morfolojisi normal olmak şartıyla; eklampsi, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle 34. gestasyon haftasından önce en az bir prematür doğum<br>c. Maternal anatomik ve hormonal anormalliklerin ve kromozomal anomalilerin dışlanmasından sonra, 10. gestasyonel haftadan önce nedeni açıklanamayan en az üç ardışık spontan abortus |
| **Laboratuvar Kriterleri** |
| 1. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu (ISTH) kılavuzuna göre plazmada belirlenmiş lupus antikoagulan (LA) aktivitesi varlığı<br>2. Serumda standart ELISA ile belirlenmiş orta veya yuksek titrede (≥ 40 GPLU/MPLU veya ≥ 99. Persentil) IgG ve/veya IgM izotipinde antikardiyolipin antikorları (aKL) |

| |
|---|
| 3. Serumda standart ELISA ile belirlenmiş titresi ≥ 99. Persentilde IgG ve/veya IgM izotipinde anti-β2 glikoprotein I antikorları (aβ2GPI) |
| Sınıflandırma icin en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterinin mevcut olması gerekmektedir. |

**4. Trombotik AFS**

AFS'de arter, ven ve küçük damar trombozları görülebilmekle birlikte, venöz yapılar içerisinde en sık tromboz derin ven trombozu sonrasında pulmoner emboli iken, arteryel sistemde ise en sık tromboz iskemik serebrovasküler (inme ve geçici iskemik atak) olaylardır (46). Hastalığın tekrarlayan trombozlar ile seyredilme riski oldukça yüksek olması nedeniyle özellikle hayatı tehdit edici tromboz geçmişi durumunda yaşam boyu antikoagülan tedavisi önerilmektedir. Arteriyel trombozu olan hastalarda ilave olarak antiagreganlarda tedaviye eklenebilir.

**5. Obstetrik AFS**

AFS'li gebe hastalarda aPLA varlığında gebelik morbidite ve kayıpları görülebilmektedir. Bu klinik manifestasyonlar fetüsün büyüme-gelişme geriliği, gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA), prematürite gibi durumlardan erken ve geç dönemde gebelik kayıplarına kadar olan bir spektrumda görülebilir. Sadece fetüsün değil aynı zamanda preklempsi, eklempsi ve HELLP sendromu gibi prezentasyonlarla maternal komplikasyonlar da hastalık seyrinde görülebilmektedir.

**6. Katastrofik AFS**

AFS nadir görülen bu alt grubunda aPL varlığında meydana gelen, 3 veya daha fazla doku-organ sisteminin, 1 haftadan daha kısa süre içerisinde etkilenmesi ile tanımlanır. Tanı için en az bir küçük damar oklüzyonunu histopatolojik olarak gösterilmesi gerekir. Mortalitesi diğer AFS kliniklerinden çok daha fazladır.

**7. Kriter dışı AFS klinik tutulumları**

Sydney sınıflandırma kriterleri arasında yer almamasına rağmen AFS hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla artmış sıklıkta görülen bazı klinik bulgular tanımlanmıştır. Livedo retikülaris, cilt ülserleri, kalp kapak disfonksiyonu, kalınlaşması, migren, epilepsi, kore, demans, trombositopeni, hemolitik anemi, AFS renal tutulumu kriter dışı bulgular arasında yer almaktadır.

**C. SLE ve AFS hastalarında gebelik ilişkili olumsuz sonuçlar**

SLE, sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, gebelikte alevlenme riski olan otoimmün bir hastalıktır. Hem gebe hem de fetüs için hafif düzeyde morbiditelerden son derece mortal seyredebilecek klinik tablolara kadar geniş spektrumda kendini gösterebilecek prezentasyonlara neden olabilir. Gebelik SLE hastalık alevlemesine yol açan sebeplerin başında gelmektedir. Gebelik sürecinde SLE hastalık aktivasyonu, hastanın (gebe) organ disfonksiyonuna, gebelik ile ilişkili olumsuz sonlanımlara yol açabilir. Fetusta ise gelişim geriliği, preterm doğum riski, düşük doğum ağırlığı, abortus gibi birçok istenmeyen durum gelişebilir.

SLE hastalarında gebelikte alevlenme ve hastalığın olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi her zaman merak edilen bir araştırma konusu olmuştur. aPLA ile gebelik morbiditeleri ve kayıpları arasındaki ilişki ilk olarak SLE'li hastalarda gösterilmiştir. Ancak SLE tanılı olmayan hastalar arasında da bu antikorların varlığında aynı klinik tabloların ortaya çıktığının gösterilmesi üzerine ayrı bir antite olan obstetrik primer AFS hastalığı tanımlanmıştır.

Gebeliğin insan fizyolojisinde yapmış olduğu bazı değişiklikler SLE kliniğinde de görülebileceğinden, SLE hastalık aktivitesi ya da gebeliğe sekonder fizyolojik değişikliklerin ayrımını yapabilmek güç olabilir. Örneğin gebelikte görülebilecek ılımlı trombositopeni ya da proteinürideki fizyolojik artış SLE hastalık aktivasyonu lehine değerlendirilebilir.

SLE'li bir gebede, preeklampsi ile lupus nefrit alevlenmesi birbirinden ayırt edilmesi zor, iki farklı klinik patolojidir. Her ikisinde de proteinüri artışı, hipertansiyon, renal yetmezlik bulguları gözlenebilir. Aynı şekilde gebelik döneminde fizyolojik olarak artan östrojen etkisiyle, serum konsantrasyonu artan C3 ve C4'ü SLE hastalık aktivasyonunu değerlendirmesinde kullanmak güvenilir olmayabilir(47). Gebelikte ve SLE de görülebilecek klinik ve laboratuar değişiklikler Tablo 7 de gösterilmiştir(3).

**Tablo 8**. Gebelikte ve SLE'de görülebilecek klinik ve laboratuar değişiklikler

| | **Gebelikteki değişiklikler** | **SLE aktivitesi** |
|---|---|---|
| **Klinik semptomlar** | Halsizlik<br>Fasial kızarıklık(flushing)<br>Palmar eritem<br>Artalji, myalji<br>Hafif düzeyde ödem | Enfeksiyon kanıtı olmadan ortaya çıkan ateş<br>Fotosensitivite, raş<br>Oral ya da nazal ülserler<br>İnflamatuar artrit |

| | | |
|---|---|---|
| | İstirahatta dispne (ileri gebelik haftalarında)<br>Saç dökülmesi | Serozit |
| **Laboratuar özellikler** | Ilımlı anemi<br>Ilımlı trombositopeni<br>Proteinüri < 300 mg | Hemolitik anemi<br>Trombositopeni<br>Lökopeni, lenfopeni<br>Proteinüri >300 mg<br>Aktif idrar sedimenti<br>Kompleman düzeylerinde düşüş<br>Anti- dsDNA titresinde artış |

**1. SLE ve gebelikte hastalık alevlenmesi**

SLE ve gebelik ilişkisini inceleyen 37 çalışmanın değerlendirildiği bir metanalizde 1842 SLE'li hastaya ait 2751 gebelik incelenmiş ve gebeliklerin %25,6 sında SLE hastalık alevlenmesi bildirilmiştir. Bu çalışmaların bütününe bakıldığında birçok organ ve sistemi etkileyen SLE'nin gebelik döneminde alevlenmesinin, renal tutulum dışında diğer sistemlerde belirgin olarak artmadığı gösterilmiştir(5). Lupus nefrit alevlenmesi gebelik sürecinde de novo olabileceği gibi, çoğunlukla önceden var olan lupus nefritinin alevlenmesi görülmektedir (4).

SLE hastalarında gebelik öncesindeki 6 aylık dönemde aktif hastalığın olması SLE alevlenmesi için 2 kat daha riskli olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada gebelikten 6 ay öncesindeki dönemde, SLEADI skorunun 4 ve üzerinde olması ile nefrit öyküsü, maternal komplikasyonlar (alevlenme ve preklempsi) ile ilişkilendirilmiştir(3, 48). SLE'li gebe popülasyonunda hastalık aktivitesi ve obstetrik sonlanım açısından prediktör faktörlerin etkilerini inceleyen en önemli çalışmalardan biri olan PROMISSE çalışması ile renal tutulumu olan gebe hastalarda alevlenme riskinin, renal tutulumu olmayanlara kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, C4 düzeyinin düşüklüğü SLE nefrit alevlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilirken, tek başına C3 ya da ds-DNA pozitifliğinin nefrit alevlenmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. SLE tedavisinde en önemli ajanların başında gelen hidroksiklorokini gebelik döneminde de kullanan hastalarda, kullanmayanlara oranla daha düşük hastalık aktivitesi ve doğum sürecinde daha düşük doz steroid ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Fetal toksisite etkilerinden korunmak için kullanımı bırakılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü antihipertansifler ile daha güçlü bir immunsüpresif etkinliği olan mikofenolat mofetil

tedavisinin sonlandırılarak azatioprin tedavisine geçilmesinin de lupus nefrit alevlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir(49).

Yapılan farklı çalışmalarda, gebeliği sürecinde SLE hastalık aktivasyonu olan gebelerin hastalık aktivitesi olmayan grupla karşılaştırıldığında, daha düşük yenidoğan doğum ağırlığıyla sonlandığı gösterilmiştir(50). Ancak her iki gruba ait plasental örnekler incelendiğinde patolojik olarak tanımlanan histopatolojik bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadığı bildirilmiştir(51)

Son yıllarda SLE gebe popülasyonda komplikasyonsuz gebelik ve sağ kalım oranı giderek artmaktadır. Güncel çalışmalar SLE'li hastalarda canlı doğum ile sonuçlanan gebelik oranının %83-90 arasında olduğu gösterilmiştir(49, 52). Tüm bunlara rağmen gebelik kayıpları, preterm doğum, preklempsi, intrauterin gelişme geriliği sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir. Ayrıca SLE li gebelerin sezaryen ile doğum oranının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla 2 ile 4 kat arasında daha fazla olduğu ve doğum sonrası hastane yatış süresinin daha uzun olduğu ortaya konmuştur(53).

SLE'li gebe hastalarda yapılan çalışmalar ile gebelik ilişkili istenmeyen sonuçlar olarak adlandırılan bazı patolojilerin sağlıklı kontrol gruplarına oranla arttığı gösterilmiştir. Gebelik ilişkili istenmeyen sonuçlar (GİİS) , gebelik sürecinden postpartum 6.haftaya kadar olan zaman dilimi içerisinde gebe ya da fetüsta meydana gelen; gebelikle ilişkili hipertansif olaylar (gebelik hipertansiyonu, preeklempsi, eklempsi), fetal büyüme geriliği, gebelik kayıpları, prematüre doğum, hastalık tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar ile ilişkili yan etkiler, konjenital kalp bloğu ve neonatal lupus gibi olumsuz patolojiler olarak tanımlanmaktadır(49).

Primer AFS ve AFS'ye eşlik eden SLE'li gebe hastalarda ise aPLA aracılığıyla oluşan fizyopatolojik mekanizmalar ile de gebelik morbidite ve kayıpları görülebilmektedir. Gebeliklerin %80 e yakın oranı canlı doğum ile sonuçlansa da, bu hasta grubunda sağlıklı populasyona göre artmış morbiditeler ve gebelik kayıpları meydana gelmektedir. Ayrıca düşük doz aspirin ve heparin tedavisine rağmen, özellikle erken dönem preklempsi riski %18-40, IUGG %5-15 arasında olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Yine bu hasta grubunda preterm doğum prevelansı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir(54).

**2. Gebelik kaybı**

Lupus aktivitesinin şiddetli olması, LAK pozitifliği ya da üçlü aPL pozitifliğinin olması özellikle 20. gestasyonel haftadan sonra görülen gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur. Düşük kompleman düzeyi ve yüksek anti-ds DNA değerleri gibi serolojik olarak aktivite

bulgularının olması gebelik kaybı ve prematürite doğum riskini arttırmakla birlikte, hem klinik hem de laboratuar olarak aktif hastalar bahsedilen riskin en fazla arttığı hasta grubunu oluşturmaktadır. Gebelik kaybı ile ilişkili diğer risk faktörleri ise proteinüri, trombositopeni ve gestasyonel dönemin erken haftalarında ortaya çıkan sistemik hipertansiyondur(55).

**3. Preterm doğum**

37 haftanın altında doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanan preterm doğum sıklığı SLE'li hasta grubunda artmıştır. Yapılan bir çalışmada SLE'li gebelerinin %33 ü preterm doğum ile sonuçlanırken sağlıklı populasyonda ise bu oranın %12 olduğu tespit edilmiştir(56). Farklı bir meta-analize göre SLE'li gebelerde sağlıklı gruba göre preterm doğum yapma rölatif riski 2,05; aktif hastalığı olan SLE'li gebelerde, inaktif SLE'li gebelere oranla 2,98 kat artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada LN öyküsü olan hastalarda LN olmayanlara göre preterm doğum meydana gelme rölatif riskinin 1,62 kat; aktif LN'si olanlarda, inaktif LN'si olanlara ile göre 1,78 kat artmış olduğu tespit edilmiştir(57)

**4. İntrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı**

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) fetal büyüme hızının, ırk ve cinsiyete göre potansiyel olarak belirlenmiş normal sınırların altında kalması olarak tanımlanmaktadır. Aynı terminoloji beklenen büyüme hızının fetal takip süreci içerisinde azalması olarak da kullanılmaktadır. Sağlıklı bir yenidoğanın doğum ağırlığı; gestasyonel yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak belirlenmiş büyüme eğrilerinde 10. ile 90. percentil aralığında yer alır. IUGG ve yaşa göre küçük doğum ağırlığı (SGA) terimleri çalışmalarda çoğunlukla birbiriyle eş anlamlı olarak kullanılmakla beraber, SGA terimi fetüsün in-utero gelişim sürecine bakmaksızın sadece doğum sırasındaki ağırlığının gestasyonel yaş, cinsiyet ve ırka göre 2 standart sapmadan düşük olması ya da 10. persentilden daha düşük olması olarak tanımlanmaktadır. IUGG olarak tanımlanan bir bebek doğumda gestasyonel yaş ve cinsiyete göre normal doğum aralığına sahip olabilir.

IUGG sağlıklı gebe popülasyonunda sık görülmeyen patolojik bir durumdur. Sigara kullanımı ile gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon, IUGG'nin en sık nedenleri arasında yer alır. Ancak yapılan çalışmalar SLE'li hastalarda IUGG görülme sıklığının sağlıklı gebe popülasyonuna kıyasla oldukça önemli oranda arttığını göstermiştir. A.B.D'den bildirilen bir çalışmada SLE' li gebelerin %5,3'ü, kontrol grubundaki gebelerin ise %1,6'sında IUGG geliştiği gösterilmiştir (58). Ayrıca, LN'si olan hastalar ile gebelik öncesi 6 aylık süreç

içerisinde aktif hastalığı olan SLE'li gebelerin bebeklerinde IUGR görülme riskinin arttığı bildirilmiştir(59).

Aynı şekilde SLE ve sağlıklı gebelerin doğum anındaki gestasyonel haftalarına göre fiziksel özelliklerini inceleyen bir çalışmada SLE'li gebelerin bebeklerinde SGA görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (SLE'li gebeler %25 vs sağlıklı gebeler %4,5; $p<0,05$). Ayrıca çalışmadaki yenidoğanların gestasyonel yaşı ve doğum sırasındaki ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirilmiştir(5, 60).

Eşlik eden AFS durumunda meydana gelebilecek plasental infarkt nedeniyle fetüsa yeteri kadar nütrisyon desteği sağlanamaması da fetal gelişim geriliği ile sonuçlanabilir.

**5. Preeklampsi**

Gebeliğin 20. gestasyonel hastasından sonra, 4 saat ara ile yapılan en az 2 ölçüm ile tespit edilen yeni başlangıçlı hipertansiyon (Sistolik basınç> 140 mmHg diyastolik basınç > 90 mmHg) ve eşlik eden proteinüri (idrar dip-stick yöntemi ile en az 2 + proteinüri ya da 24 saatlik kantitatif idrar protein ölçümünün 300 mg gün ve üzerinde olması) ya da proteinürinin yokluğunda yeni başlangıçlı hipertansiyona aşağıdaki durumlardan en az birinin eşlik etmesi ile karakterize klinik tablo preeklampsi olarak tanımlanmaktadır.

- Trombositopeni (<100.000/microL)
- Renal yetmezlik (Serum kreatinin değerinin 1,1 mg/dl den daha fazla artması ya da bazal değerinin 2 katına çıkması diğer renal hasar nedenlerinin dışlanması şartıyla )
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (Transaminaz değerlerinin normal üst sınırının en az 2 kat üzerine çıkması)
- Pulmoner Ödem
- Geçici olmayan serebral ya da vizüel semptomların varlığı

Preeklampsi görülme sıklığının genel popülasyon içerisinde %2 ile 5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Birçok olumsuz tablo ile sonuçlanan bu durum, yıllık yaklaşık 46.000 gebe ölümü ve toplamda 500.000 e yakın fetal kayıp ve yenidoğan ölümüne yol açması nedeniyle dünya çapında son derece önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır(61-64).

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte plasentadaki vasküler disfonksiyon başlıca suçlanan faktörler arasındadır. İleri gebelik yaşı, önceden preeklempsi öyküsü, gebelik öncesi kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, nulliparite, çoğul gebelik tanımlanan risk faktörleri arasındadır. Preeklampsi görülme sıklığının sağlıklı gebelere kıyaslar SLE'li gebe hastalarda artmış olduğu bilinmektedir. SLE'li gebe hastalarda görülme sıklığı %12 ile %35

arasından değişmektedir(65). SLE gebelerinin gebelik dönemi ve postpartum ilk 5 yılını prospektif olarak inceleyen bir klinik çalışma verilerine göre SLE hastalarında preeklampsi görülme oranı %16 iken, bu oran genel popülasyonda %5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca preeklampsi döneminde SLE tanısıyla takip edilmeyen ancak bazı klinik ve immünolojik özellikleri ile pre-SLE olarak tanımlanan hasta grubunun prospektif incelemesinde, gebeliğinde preeklampsi geçirenlerin %26'sının postpartum ilk 2 sene içerisinde, % 13 ünün ise postpartum 2-5 sene içerisinde SLE kliniği geliştirerek süreç içerisinde bu hastalara SLE tanısı konulduğu raporlanmıştır(66).

LN olan hastalarda, hastalığı aktif olanlarda, eşlik eden aPL, trombositopeni, düşük kompleman seviyeleri olan hastalarda ve 10 mg/gün dozundan daha fazla prednizon kullananlarda preeklampsi sıklığının arttığı gösterilmiştir(67). Bazı çalışmalarda LN Sınıfı 3 ile 4 olan proliferatif gruplarda, sınıf 2 ile 5 gibi proliferatif olmayan gruplara kıyasla daha sık preeklampsi görüldüğü belirtilse de son yıllarda yapılan meta-analizler ile, LN sınıfı ve daha önceden alınan immünsupresif ajan çeşidinin preeklampsi geliştirme riskinde anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Ancak, LN tutulumu olanlarda olmayanlara oranla preeklampsinin daha erken gestasyonel haftalarda görüldüğü bildirilmiştir.

**6. Anti- Ro, Anti –La ile konjenital lupus ve fetal kardiyak ileti bozukluğu İlişkisi**

SLE'li hastalarda eşlik eden anti-Ro 52 ya da 60 kd ile Anti-La 48 kd antikor varlığı cilt tutulumu ve/veya konjenital kalp bloğu (KKB) ile seyredebilen neonatal lupus kliniğine yol açabilir. Sitopeniler ve kolestatik hepatit klinikleri ise bu antikorlar ile ilişkili daha az gözlenen neonatal lupus fromlardır(68). 11.gestasyonel haftadan itibaren plasental bariyerlerlerden geçerek fetal dolaşıma katılan bu antikorlar kardiyak etkileri nedeniyle hayatı tehdit edici olabildiğinden, fetal kalp atımlarının takibi ile gebeliğin yakın izlemini ve bazı durumlarda erken doğumu gerektirebilir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada Anti-Ro antikoruna sahip gebelerin % 4-16 arasındaki sıklıkta neonatal lupusa neden olabileceği gösterilmişken aynı kohort içerisinde konjenital total kalp bloğu görülme oranı %1,6 saptanmıştır (69). Ancak önceki gebeliklerinde konjenital kalp hastalığı öyküsü olanlarda bu oran 10 kata kadar artmaktadır. Özellikle anti Ro ve anti La pozitifliğinin birlikteliğinde ya da önceki gebeliklerinde konjenital kalp bloğu öyküsü olan hastaların 18 ve 24. gestasyonel haftaları arasında fetal kardiyak değerlendirme açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anti-Ro ve/veya Anti-La antikoruna sahip gebelerden doğan 187 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada 9 yenidoğanda 1.derece kalp bloğu, 2 yenidoğanda 2.dereceden kalp bloğu

gözlenirken, 4 yenidoğanının doğum sonrası 2.derecede kalp bloğu ile doğmasına rağmen takiplerinde 3.dereceden kalp bloğuna ilerlediği gözlenmiştir. Vakaların %3,8 inde geçici fetal bradikardi gözlenmiştir(70).

**7. Antifosfolipid sendromunda fetal ve maternal gebelik morbiditelerinin görülme sıklıkları**

AFS, hastalık patogenezinden sorumla aPL lerin varlığında meydana gelen trombotik süreçlerin yanında erken – geç dönem gebelik kayıpları ya da gebelik morbiditeleriyle seyredebilen bir sendromdur. Toplumdaki tekrarlayan gebelik kayıplarının %10-15'ini AFS oluşturmaktadır(71, 72). AFS'nin sadece gebelik kayıpları ile sonuçlanmadığı aynı zamanda düşük doğum ağırlığı, IUGG, preterm doğum, preeklempsi, HELLP (Hemoliz, Artmış karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni) sendromu gibi gebelik ilişkili morbiditelerin görülme riskini de arttırdığı bilinmektedir.

AFS konusunda günümüze kadar yapılmış en kapsamlı çalışmalardan bir olan Avrupa-fosfolipid projesinde (Euro-phospholipid project) primer AFS ile SLE ye eşlik eden AFS hastalarından oluşan toplamda 1000 hasta, kohorta alındığı tarihten itibaren 10 yıl boyunca izlenmiştir. Bu kohort içerisinde yer alan 820 kadın hastanın takibinde 127 sinin gebe kaldığı görülmüş ve süreç içerisinde toplam gebelik sayısı 188 olarak saptanmış. Gebeliklerin %72,9'u sağlıklı doğum ile sonuçlanırken, hastaların %16,5'inin erken dönem (<10 hafta) gebelik kaybı, %4,8'inin ise geç dönem (>10 hafta) gebelik kaybı ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Gebelerin %6,4'ünde preeklampsi saptanırken, canlı doğumların %26,3'ünde intrauterin büyüme geriliği (IUBG), %48,2'sinde ise prematürite (SGA) tespit edilmiştir.(46)

AFS'de preeklampsi sıklığının arttığının gösterilmesine rağmen, yapılan çalışmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde antifosfolipid antikor profili ile preeklampsi arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır(73) (74).

750 primer AFS hastasının tekil gebelik süreçlerinin incelendiği çalışmalardan biri olan PREGNANTS isimli çalışmada, hastalar tüm gebelik süresince düşük doz aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi altında izlenmiş. Hastaların %7,32'si sadece LAK pozitifliği, % 61'i sadece AKL pozitifliği, %17,1'i sadece anti β2GPI pozitifliği, %12'si LAK hariç ikili aPL pozitifliği, %20'sinin ise üçlü aPL pozitifliğine sahip olduğu tespit edilmiş. Çalışmanın analizinde; çoklu aPL pozitifliğine sahip gebelerin tekli aPL pozitifliğine sahip gebeler ile kıyaslandığında daha az canlı doğum gerçekleştirebildiği görülürken, bu grupta daha çok preeklampsi, IUGG ve ölü doğum görüldüğü raporlanmıştır. Tekil pozitiflikler kendi

içinde değerlendirildiğinde ise izole anti β2GPI antikor pozitifliğinin izole LAK ve izole AKL e kıyasla daha yüksek preeklampsi, IUGG ve ölü doğum insidansına sahip olduğu gösterilmiştir. Üçlü antikor pozitifliği olan hastalarda, gebelik döneminde düşük doz aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisine rağmen canlı doğum yapabilenlerin oranı ancak %30 olarak saptanmıştır(75).

Antifosfolipid Sendrom Uluslararası Klinik Araştırmalar Birliği ve Bilgi Ağı (APS ACTION) nın yapmış olduğu AFS, SLE'ye eşlik eden AFS, SLE ve aPL pozitifliği ve sadece aPL pozitifliklerinin mevcut olduğu dört farklı gebe hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada aPL'ler içerisinde yalnızca LAK pozitifliğinin gebelik morbiditesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(76).

Toplamda 92 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ise preeklampsi görülme oranın en yüksek olduğu hasta grubunun AFS'li gebe hastalar olduğu gösterilmiştir(77). Farklı bir metanalizde ise toplamda 770 AFS'li hastanın, yaklaşık 212.000 kişiden oluşan sağlık kontrol grubuna kıyasla gebelik süreçleri incelenerek maternal- fetal sağkalım ve morbidite sonuçları analiz edilmiştir(78). Gebelikle indüklenen hipertansiyon (eklampsi ve preeklampsi) sıklığının kontrol gruplarına kıyasla (RR: 1.81, 95% CI: 1.33–2.45; p=0,002) AFS'li hastaların gebelik sürecinde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.

## 8. SLE ve AFS li hastalarda aPL profili ve profil riskine göre tedavi önerileri

AFS hastalarının bir kısmında hem obstetrik hem de trombotik olaylar görülmekle birlikte bazı hastalarda izole trombotik ya da izole obstetrik AFS kliniği görülebilmektedir. Şu ana kadar AFS patogeneziyle ilgili yapılmış çalışmalar, hastalığın etiyolojisinde aynı aPL'ler olmasına rağmen ortaya çıkan bu iki farklı klinik tablonun nedenini henüz tam olarak açıklayabilmiş değildir.

Tromboz; trombotik AFS'nin elementer bulgusu olmasına rağmen, obstetrik AFS'li gebelerin desidual spiral arterlerinde nadiren rastlanan bir bulgudur. Benzer şekilde inflamasyon bulguları trombotik AFS karakteristik özellikleri arasında yer almazken, obstetrik AFS'li hastaların plasenta dokularında sıklıkla rastlanan bulgular arasındadır(79).

Yapılan bir çalışmada aPL taşıyan gebelerin plasentalarında villöz iskemik nekrozlar olarak adlandırılan, infarktlara yol açabilecek trombotik oklüzyonlar görülmekle birlikte bu bulguların aPL taşımayan fakat gebeliği düşük ile sonuçlanmış hastaların plasentalarında da görülebildiğini ortaya konulmuştur(80). Hastalığın temelinde yetersiz plasenta oluşumunun tromboz dışı mekanizmalardan çok daha önemli olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte,

plasental damarlardaki tromboza bağlı vasküler oklüzyonun oksijenizasyon ve nutrisyonel açıdan yetersizliğe, gebelik kaybına, gelişim geriliğine ve preeklampsiye yol açarak obstetrik AFS patogenezine katkı sağladığı düşünülmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı plasental damarlardaki trombozu önlemek amacıyla antiagregan ve antikoagülan tedavi (heparin) önerilmektedir. Trombotik ve obstetrik morbiditelere eğilimi oldukça yüksek olan AFS hastaları, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından aPL türü ve titresine göre 3 farklı risk grubuna ayrılmıştır(81):

**Düşük riskli aPL profili**: Düşük –orta titrede izole AKL ya da anti β2GPI antikor pozitifliği (özellikle geçici pozitiflik) olmasıdır.

**Orta- Yüksek riskli aPL profili**: AKL IgG ve/veya IgM izotiplerinde serum ya da plasma titresinin 40 ünite ve üzerinde olması veya ölçülen standart ELİSA yöntemiyle 99. Persentil ve üzerinde olmasıdır.

**Yüksek riskli aPL profili**: Aralarında 12 hafta olmak şartıyla yapılan en az iki ölçümle LAK pozitifliği (ISTH rehberinde tanımlanan ölçüm kriterlerine göre) ya da LAK, AKL veya anti β2GPI antikorlarında farklı 2 grup antikor pozitifliğinin birlikte olması ya da 3 lü antikor pozitifliği ya da aPL antikorlarının yüksek titrede sebat etmesi olarak tanımlanmıştır.

SLE ve AFS hastalarının gebelik planı aşamasında veya gebeliğin tespit edildiği ilk trimestrda mümkün olan en erken gestasyonel haftada, tüm aPL antikorlarına ve titrelerinin bakılması önermektedir. Yapılan çalışmalar ile bu aPL titrelerinin gebeliğin ilerleyen trimestr süreçlerinde değerlerinin artıp, azalabileceği ya da sabit kalabileceği, hastaların az bir kısmında ise bazı düşük titredeki antikorlarının ilerleyen trimestrlerde kaybolabileceği belirtilmiştir. Ancak aPL titre değişimlerinin gebelik ilişkili morbiditelerle ilişkili bulunmadığı raporlanmıştır. Aynı çalışmada sadece LAK varlığının gebelik morbiditesi ile ilişkisi gösterilebilmiştir. Bu nedenle hastalık risk profili ve gebelik sırasındaki tedavi stratejisini belirlemek için gebelik sürecinin ikinci ve üçüncü trimestr gibi dönemlerinde aPL titre ve alt türlerine tekrar bakılması önerilmemektedir(82).

Hem SLE hem de AFS hastalarında gebelik döneminde aspirin kullanımının preeklampsi riskini azalttığı kanıtlandığından, her iki hastalık grubu için güncel tedavi kılavuzları kontrendikasyon olmadıkça düşük doz aspirin kullanımını önermektedir(81). Avrupa Romatoloji Cemiyeti'nin SLE ve AFS'li hastalar ile ilgili aPL profilleri göz önünde bulundurularak gebelik süresinceki tedavi önerileri tablo 9'da belirtilmiştir.

**Tablo 9**. EULAR 2019 SLE ve AFS li gebe grubunda antikaogülan ve antiagregan önerileri

| |
|---|
| Daha önceden tromboz ya da gebelik morbidite öyküsü olmayan (eşlik eden SLE olsun ya da olmasın) ve yüksek riskli aPL profiline sahip hastaların gebelik süresince düşük doz aspirin tedavisi uygulanması önerilir. |
| Geçmişinde tromboz ya da gebelik ilişkili morbidite öyküsü olmayan SLE'li hasta grubunda:<br>-Yüksek riskli aPL profili olanlarda düşük doz aspirin tedavisinin profilaktik olarak eklenmesi önerilir.<br>- Düşük riskli aPL profiline sahip olanlarda ise düşük doz aspirin tedavisinin profilaktik olarak eklenmesi düşünülebilir. |
| Daha önceden AFS ile ilgili gebelik morbiditesi (10 haftadan önce en az 3 gebelik kaybı ya da 10 haftadan sonra en az 1 gebelik kaybı) olan fakat trombotik öyküsü olmayan hastaların gebelik süresince (eşlik eden SLE olsun ya da olmasın) düşük doz aspirin tedavisi ile birlikte profilaktik dozda heparin tedavisi uygulanması önerilir. |
| Daha önceden AFS ile ilişkili 34. gestasyonel haftasından önce eklampsi ya da ciddi preeklampsi sürecinden geçmiş veya önceki gebeliğinde plasental yetmezlik bulguları saptanmış hastalarda aPL risk profiline göre, düşük doz aspirin tedavisi veya düşük doz aspirin ile birlikte profilaktik dozda heparin tedavisi uygulanması önerilir. |
| 10.gestasyonel haftadan önce 2 kez düşük öyküsü ya da 34.gestasyonel haftasından önce ciddi preeklampsi ya da eklampsi öyküsü olan ve mevcut haliyle kriter dışı obstetrik AFS olarak tanımlanan hasta grubunda aPL risk profiline göre düşük doz aspirin tedavisi ile birlikte profilaktik dozda heparin tedavisi uygulanması önerilir. |
| Gebelik sürecinde profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin tedavisine rağmen halen AFS ile ilgili gebelik komplikasyonları olan hastalarda heparin dozunun tedavine dozuna yükseltilmesi veya hidroksiklorokin ya da düşük doz prednizolonun tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Bazı hastaların klinik durumuna göre intravenöz immunoglobulin tedavisi uygulanabilir. |
| Obstetrik AFS geçmişi olan hasta grubunda gebelik sürecinde kullanılan profilaktik doz heparin tedavisinin postpartum dönemde 6. haftaya kadar uzatılmasının maternal tromboz riskinin azalttığı gösterilmesi nedeniyle belirtilen süre boyunca kullanımı önerilmiştir. |
| Trombotik AFS geçmişi olan hastaların düşük doz aspirin tedavisi ile birlikte terapötik dozda heparin tedavisi kullanılması önerilmektedir. |

## D.Trombotik AFS Fizyopatolojisi

### 1. Çift Vuruş Hipotezi

Dolaşımda aPL antikorları sürekli olarak bulunmakla birlikte, trombotik olaylar her zaman meydana gelmez. Bu durum AFS patogenezinde tromboz gelişiminde aPL antikorlarının gerekli olduğunu ancak tek başına yeterli olmadığı görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur. Çift vuruş hipotezi olarak adlandırılan bu mekanizmaya göre, aPL antikorlarının varlığı tromboz gelişminin ilk vuruş aşamasını oluştururken, çevresel faktörler (infeksiyon), inflamatuar durumlar (eşlik eden konnektif bağ dokusu hastalığı gibi) ve diğer immünolojik olmayan prokaoagülan faktörler (östrojen içeren kontraseptifler, cerrahi operasyonlar ve immobil durum) tromboz için gerekli ikinci vuruşu oluşturmaktadır. Ancak her zaman araya giren tetikleyici faktör belirlenemeyebilir. Çift vuruş hipotezi yapılan fare deneyleriyle de desteklenmiştir. Deney hayvanlarına aPL enjekte edilmesine rağmen tromboz görülmemesi tromboz için gerekli ikinci vuruşun da önemi vurgulamaktadır.(2, 83)

**2. Endotel, Trombosit ve Monositlerin Aktivasyonu**

AFS'de görülen tromboz patogenezinde hücre yüzeylerinde yer alan β2GPI' e karşı gelişen antikorlar başlıca suçlanan faktörler arasındadır. β2GPI ve anti β2GPI etkileşimi; endotel trombosit ve monosit hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Hayvan modellerinde anti β2GPI'nin deney hayvanlarına infüze edilmesinin, koagülasyon kaskadının aktivasyonunda önemli rolü olan doku faktörünün, monosit ve endotel hücrelerinin uyarılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda hangi hücre grubunun hastalık patogenezde daha önemli olduğu henüz tespit edilmemiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile β2GPI ve anti β2GPI etkileşiminin Toll like reseptör (TLR) 2, TLR4, annexin A2, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 8'e (LRP8, diğer adıyla Apoliporotein E reseptör 2) bağlanmasıyla hücre içi sinyal ileti yolaklarının aktivasyonunun tromboza yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir(84). aPL'lerin deney farelerine infüzyonu sonrasında monositlerden salınan doku faktörü miktarının arttığı gösterilmiştir(85).

**3. Kompleman aktivasyonu**

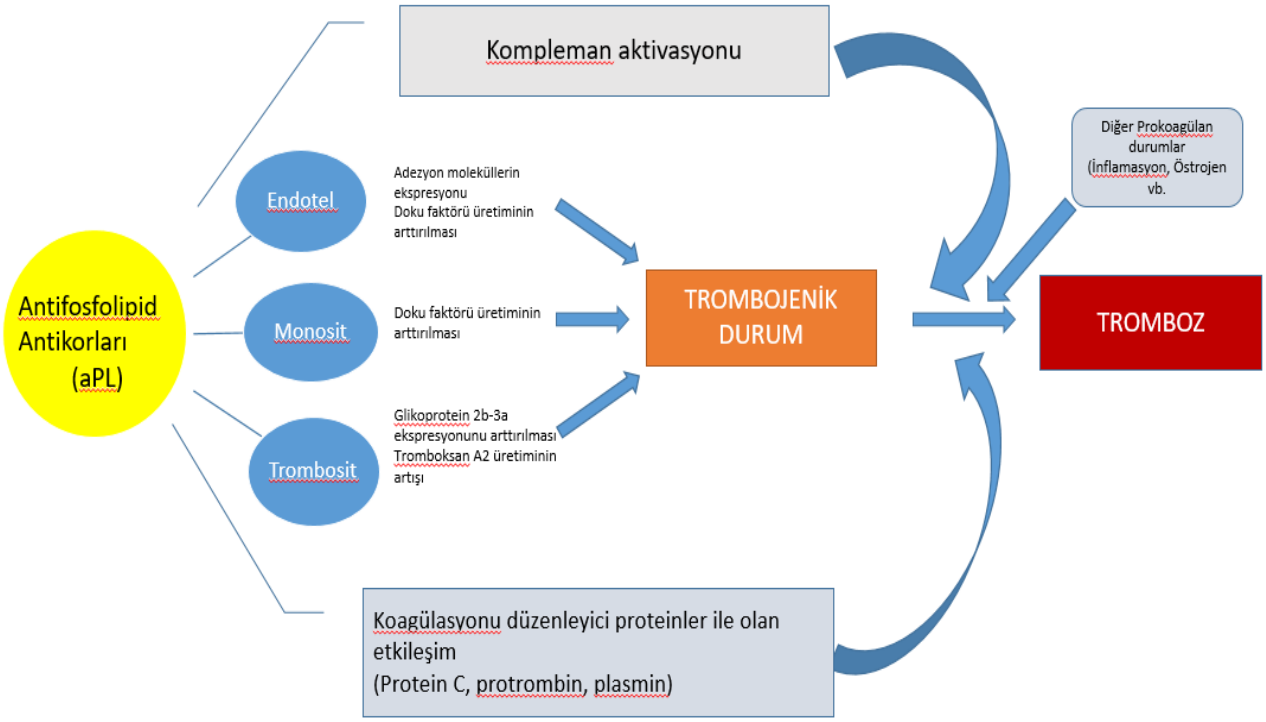
aPL kendisi ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlamaktadır. C3, C5 ve C6 eksikliği olan deney farelerinde trombotik yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, aPL aracılığıyla hem kompleman aktivasyonun hem de bu sistemin homeostazının trombotik süreçteki önemini vurgulamaktadır. Ancak intrinsik enzim kaskadlarının birbirleriyle bağlantılı olması nedeniyle koagülasyon yolağının aktivasyonunu takiben kompleman

aktivasyonuna da gerçekleşebilir(86). Ayrıca , endotel hücreleri C5a ile karşılaştığında doku faktörü salınımına yol açabilir.

C5a'nın aktivasyonu ile başlayan ve diğer kompleman ürünlerinin eklenmesiyle kaskadın devam etmesi sonucu C5b-9 olarak adlandırılan Membran Atak Kompleksi (MAK) ortaya çıkar. MAK' ın da tromboz ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu konu hakkında yapılan bir fare deneyi çalışmasında, membrana bağlı kompleman fonksiyonunu düzenleyen protein olan ve MAK'ın etkisini baskılayan CD59'a karşı gelişen antikorların varlığında, trombotik mikroanjiyopatiye yatkınlığın olduğu gösterilmiştir(87).

Ortamdaki inflamatuar hücreler, ayrıca C3a ve C5a ile karşılaştığında ise koagülasyon kaskadının başlangıcında rol oynayan prokoagülan faktörlerin üretiminde artışa yol açar. Tüm bu örnekler kompleman sistemi ile koagülasyon aktivasyonun yakın ilişki içersinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca aktive protein C (APC) direnci aPL'lerin aktive protein C ye katalizör görev yapan fosfolipidler ile yarışarak APC nin substratlarıyla etkileşimini kısıtladığını ve bu mekanizma ile de tromboza zemin hazırladığı in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak bu konu hakkında yapılan in vivo çalışmalar kısıtlıdır(88).

**Şekil 2**.Trombotik AFS'de kompleman sisteminin rolü




*The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome N Engl J Med 2013; 368:1033-1044*

**E. Kompleman sistemi, aktivasyon aşamaları ve TNF-alfa yolağı ile olan etkileşimleri**

Kompleman (C) sistemi, doğal immün sisteminin en önemli yapıları arasında bulunmaktadır. Bu yapı hücre dışı patojenlere ve bu patojenle etkilenmiş hücrelere karşı savunma mekanizmasının ilk basamağını oluşturmaktadır. Başlıca karaciğerde üretilen bu kompleman sisteminin proteinleri kaskad mekanizmasıyla çalışır. Patojenlerinin opsonizasyonunu sağlayarak, immün sistem hücrelerinin infeksiyon durumunda gerekli bağışıklık ve inflamasyon yanıtının oluşumuna yardımcı olur(6).

Kompleman sistemi 3 farklı yol ile aktive olabilir.

- Klasik yol
- Lektin aracılıklı yol
- Alternatif yol

Ancak bu üç yolak inaktif formda bulunan C3'ün yıkılmasıyla fonksiyonel olarak aktif yapılar olan C3a ve C3b'nin oluşması ortak sonucunda birleşir.

Sağlıklı insanlarda kompleman sisteminin alternatifi yolu patojenlere karşı tetik halinde olmak için düşük düzeyde sürekli çalışır haldedir (rölanti mekanizması olarak da adlandırılmaktadır)(89, 90). Kompleman sistemi; inflamasyon, opsonizasyon, fagositoz ve patojenlerin yıkımına yol açarak adaptif immün sistemin aktivasyonunu da sağlar. Bu sisteminin yetersiz olması ya da aşırı stimülasyonu; enfektif durumlara yatkınlık, otoimmün hastalıklar, kronik inflamasyon, trombotik mikroanjiyopati, maligniteler gibi birçok patolojiye yol açabilir(91).

Her ne kadar isimlendirmesi ile uyuşmasa da metabolizmadaki kompleman sistemi aktivasyonun %80-90 oranından alternatif yolak sorumludur. Dolaşımda, normal fizyolojik koşullar altında dominant olan aktif kompleman yolağı alternatif yolaktır. Bu sürekli fakat düşük düzeyde çalışır bir biçimde aktif olan yolak, inaktif yapıdaki C3 ü hidroliz ederek, bioaktif form olan C3($H_2O$)' e dönüştürür. Bu hidroliz sırasında C3 ün TED (tioester yapı: thioester domain) olarak adlandırılan kısmı konformasyonel (yapısal) bir değişiklik göstererek, başka bir alternatif yol kompleman proteini olan Faktör B(FB)' nin bağlanabileceği bir yapıya dönüşür. C3($H_2O$)- FB kompleksi ise Faktör D denilen serin proteaz tarafından C3 konvertaz kompleksi C3($H_2O$)Bb'ye dönüştürülür. Ortaya çıkan bu yapı ise nativ formda olan C3'ü, aktif kompleman elemanları olan C3a ve C3b'ye dönüştürür(92).

Normal fizyolojik koşullarda, C3 konvertaz sürekli ve az miktarda C3b oluşumuna izin verir. C3b, TED domani ile kompleman sisteminin bağlanacağı membranın yüzey hidroksil iyonları arasına kovalent bağlarla bağlanır. Bu bağlar özellikle karbonhidrat yapıların

6.pozisyonda yer alan OH iyonları ile çok daha güçlü bir şekilde bağ oluşturur. Konak hücrelere de aynı şekilde bağlanan C3b molekülleri ise, membran tarafından eksprese edilen kompleman regülatörleri tarafından parçalanır.

Klasik ve lektin yolunun yardımcı tanıma molekülleri yoluyla ortamdaki apoptotik hücreler tanınarak bağlanılır(Alternatif yoldan gelen C3b ile birlikte). Bu sayede apoptotik hücreler parçalanmaz, ancak fagositler tarafından immünolojik olarak sessiz bir şekilde hızla ortamdan uzaklaştırılması için uyarılmış olur. Hem hücreler hem de plasma, immünolojik açıdan son derece önemli olan bu sistemin aktivasyonunu sınırlayan çok sayıda düzenleyici proteine sahiptir.

Klasik yol ve lektin aracılıklı yollar alternatif yolaktan farklı olarak C1q (klasik yol için), mannoz bağlayıcı lektin ve fikolin (lektin aracılıklı yol için) gibi tanıma moleküllerine sahiptir. Bu tanıma moleküllerin aracılık ettiği mekanizmalar sonucu konformasyonel değişiklikler meydana gelir ve kompleman kaskadının santral enzimatik kompleksleri oluşur.

C1q, 100 den fazla hedef molekülü tanıyabilme özelliğine sahiptir. IgG veya IgM içeren immun kompleksler yüzeye bağlı pentaktrin yapılar (C-reaktif protein) bu moleküllerin başındadır(93). Ayrıca, patojen ilişkili yapılar olan lipopolisakkarit ve bakteriyal porinler ile ölü hücrelerin yüzeyindeki molekülleri, çift sarmallı DNA, gliseraldehit- 3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH), annexin A2, A5 ve kalretikulin gibi yapıları da tanıyabilir. C1q'nun bu özelliği nedeniyle klasik yolak hem immün kompleks aracılığıyla hem de immün kompleksten bağımsız olarak aktive edilebilir(94-99).

Mannoz bağlayıcı lektin ise patojenlerin yüzeyinde yer alan karbonhidratları tanıma özelliğine sahip moleküllerdir(100). Klasik yolağa benzer özellikler taşıyan lektin bağımlı yolakta ise C3 konvertazın oluşumuna MASP1 ve MASP2 (MASP: Mannoz bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz) isimli proteinler aracılık eder. MASP1'in inaktif formdan aktif forma dönüşümü lektin aracılıklı yolağın aktivasyonu için şarttır. Aynı zamanda, MASP2'nin oluşumu için MASP1 aktivasyonu şarttır. Hem MASP 1 hem de MASP2 C2 nin oluşumda görev alırken, MASP 4 ayrıca C4 ün oluşumda da görev almaktadır(101, 102).

Sonuçta, C1q ve MBL kalsiyum iyonu bağımlı serin proteazlar ile bir ilişki içerisindedir. Klasik yolak için C1r ve C1s; lektin aracılıklı yolak için ise MBL aracılıklı serin proteazlar, ortamda kalsiyumun varlığında gerekli konformasyonel değişiklikleri meydana getirerek C4 ve C2 yi oluşturmak üzere parçalara ayrılır. Böylece oluşan klasik ve lektin aracılı yolun C3 konvertazı olarak kabul edilen C4b2a meydana gelerek C3 ü bioaktif fragmanları olan C3a ve C3b yi oluşturur.

Kompleman sistemininin klasik yolağının aktivasyonu C1 inhibitörü ile kontrol edilmektedir. C1 inhibitörü; C1r ve C1s e bağlanarak onları inaktive eder. Aynı zamanda C1 inhibitörü ağrı, inflamasyon ve vasodilatasyondan sorumlu olan kinin yolağı ile ilişkilidir. Bu durum C1 inhibitörü eksikliğinde gözlenen herediter anjiyoödemi ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan C1 inhibitör tedavisini açıklmaktadır.

Aktive Nötrofillerin degradasyonu sonucu ortama salınan ve yine aktif halde bulunan trombositlere bağlanabilen Properdin isimli molekül, kompleman kaskadının alternatif yolağındaki C3 konvertazın stabilizasyonunun sağlanmasında ve alternatif yolağın stimulasyonunda görev alır. Komplemanın bu şekilde aktivasyonu vaskuler hasar veya trombozun inflamasyon alanında sınırlandırılmasında yardımcı olur. (90)

C3 ün subünitelerine parçalanması sonucu oluşan moleküllerden C3b dramatik bir yapısal değişikliğe uğrar ve bu durum C3b üzerinde yeni bağlanma bölgelerinin açığa çıkmasına neden olur. Magnezyum bağımlı bir reaksiyon aracılığıyla Faktör B'nin bağlanmasına izin verir ve pro-konvertaz olan C3bB oluşur. Faktör B'nin katalitik serin proteaz aktivitesine sahip alanı, molekülün büyük konformasyonel değişikliklere uğramasını sağlar (Faktör D nin bağlanabilmesi için kapalı olan molekuler formdan açık forma dönüşmesi). Sonuçta, Faktör D de bu yapıya dahil olur (C3bBD) ve N-Terminal uçta yer alan Ba fragmantının ana molekülden uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Böylece alternatif yolağın C3 konvertazı meydana gelir. Başka bir C3 substratı bu C3 konvertaza bağlanır ve bölünerek yeni C3bBb, C3b ve C3a molekülleri oluşturur.

C3bBb nin yarı ömrü 90 saniye gibi oldukça kısa bir süredir. Bu yüzden ortam koşullarına dayanabilmesi için stabilizayonu gerekir. Monosit, makrofaj ve T lenfositlerden sentezlenen, nötrofillerin içerisindeki sekonder granüllerde depolanan properdinin bu stabilizasyonun oluşmasında son derece önemli olduğu gösterilmiştir. Properdin' in C3bBb' ye bağlanmasıyla C3bBb ortamdaki stabilizasyonun 5-10 kat arasında arttığı gösterilmiştir.

C3 konvertaz ın inhibisyonunda ise Faktör H solubl inhibitör olarak görev alırken, Membran kofaktör protein (MCP), Bozulmayı arttırıcı faktör (Decay accelerating ) ve Kompleman Reseptörü 1 (CR1) ise membran üzerinde yer alan C3 konvertaz inhibitörleri olarak görev alarak kompleman sisteminin düzenlenmesinde rol oynarlar.

C3b opsonizasyon, fagositoz ve anafilatoksin özellikler göstererek immün sistemde rol alırken, C5 ise C3 konvertaz yapılarına C3b'nin eklenmesiyle oluşan C5 konvertaz aracılığıyla C5a ve C5b aktive kompleman elemanlarını oluşturmak üzere ileri yıkıma uğrar. C5a'nın anafilatoksin görevi inflamasyonu uyarıcı etkiler gösterirken, C5b ise kompleman kaskadındaki

yoluna devam ederek basamaklar şeklinde C5b-9 membran atak kompleksinin oluşumunu başlatır. MAK ise hücrelerin üzerinde delik benzeri hasarlar vererek hücrelerin lizisine yol açar. Kompleman sisteminin aşırılı uyarılması engellenmesi için bu sistem birtakım inhibitörler tarafından denetlenmektedir. Klasik yolağın C3 konvertazı (C4b2a), DAF (Bozulma hızlandırıcı faktör ) ve C1 reseptörü tarafından fonksiyonunu tamamladığı gibi yıkıma uğratılır.

Bu yapılar oluşurken klasik yolun elemanı olan C4b Faktör I ve kofaktörü olan kompleman reseptör 1 tarafından inaktive edilir. C4b nin parçalanması ile oluşan C4d yıkıma uğradığı hücre yüzeyine bağlanırken, C4c ise ortama salınır.

**F.Tümör Nekroz Faktörü-alfa ve immünolojik fonksiyonları**

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) hücre sinyal ileti sistemi aracılığıyla; hücre bölünmesi, fonksiyonları ve apoptozis mekanizmaları üzerine etki gösteren önemli bir sitokindir. TNF-alfa'yı esas sekrete eden hücreler olan makrofajlar özellikler gebelerin plasenta dokusunda da belirgin şekilde yer alırlar(103). Lenfoid sisteminin embriyolojisinden sorumlu mediatörlerin başında gelen TNF-alfa'nın ayrıca proapoptotik ve anti-apoptotik etkileri bulunmaktadır. TNF-alfa inflamasyondan sorumlu hücrelerin aktivasyonunu kontrol ettiği gibi aynı zamanda inflamatuar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde de rol oynamaktadır. Ayrıca B lenfositlerin gelişimi için uyarıcı sitokindir. B lenfositleri de TNF-alfa salınımına neden olarak TNF-alfa yolağı üzerinde pozitif geri bildirim sağlar. Endotel, monosit/makrofajlar üzerinden doku faktörünün ekspresyonuna yol açarak koagülasyon sisteminin indüklenmesi, monosit ve nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu indüklemesi, protein C ve fibrinolizisin inhibisyonuna yol açması TNF-alfa'nın tanımlanmış diğer fizyolojik etkileri arasındadır(104).

**G. Plasenta yapısı ve gelişim süreci**

Plasenta, gebe ile fetüs arasında dolaşım desteği ile madde alış-verişini sağlayan, bazı moleküllere karşı bariyer görevi görerek fetal dokunun canlılığını sürdürmede rol oynayan son derece önemli bir dokudur. Term sağlıklı bir gebe plasentası, yaklaşık 450 gr ağırlığında, ortalama 15-20 cm çapında ve 3 cm kalınlığında disk biçimindedir.

Plasenta, makroskobik olarak 2 yüzey alanından oluşmaktadır. Bu tabakalar: Fetusun umblikal kord aracılığı ile bağlandığı koryonik yüzey ve matenal endometriumun temas halinde bulunduğu bazal yüzeydir. Bu iki yüzey arasına, endometrial spiral arterler tarafından ulaştırılan maternal kan akımı sağlanmaktadır. Bu alan bazal tabakadan köken alan septumlar ile kısmi olarak ayrılmış, 10 ile 40 arasında değişen loblara ayrılır. Plasentanın koryonik

yüzeyinden ise bu loblarına yüzeyine uzanan dallanan ağaç benzeri villöz yapılar gelişir. Bu villöz yapıların embriyolojik süreç içerisinde en gelişmiş ve dallanmış fonksiyonel haline ise terminal villus denir.

Plasenta dokusunun oluşumu, blastokist fazındaki embriyonun uterin epitele implante olmasıyla eş zamanlı olarak başlamaktadır. Bu aşamada blastokistin dış tabakasında tek hücreli epiteller olarak adlandırılan trofoblastlar ile iç tabakasından ise ekstraembriyonik mesodermal hücreler gelişir. Bu iki tabaka koryon adı verilen plasenta yüzeyini oluşturur. Gelişim süreci ilerledikçe endometriyum ile temas halinde bulunan trofoblastlar sinstiyal dönüşüme uğrayarak sinsityotrofoblastları meydana getirir. Sinsityotrofoblastlar sayıca artarak endometriumun derin tabaklarına doğru invaze olmaya başlar ve bu hücrelerin aralarında vakuol olarak adlandırılan boşluklar oluşur. Vakuollerin genişlemesiyle lakünler onlarında genişlemesiyle intervillöz boşluklar meydana gelir. Sitotrofoblastlar plasental yapının bazal yüzeyinin oluşturmuş olur.

Plasenta esas fonksiyonu olan madde alışveriş görevini gerçekleştirebilmek için uygun maternal dolaşım desteğine ihtiyaç duyar. Sinsityotrofoblastlar büyüme devam ettikçe endometriumun yüzeyel venöz yapılarına yaklaşır.

Yapılan çalışmalar ile detaylı ultrasonografi yöntemleri ile intervillöz boşluklarda 10. gestasyonel haftadan önce maternal dolaşıma rastlanılmamıştır. 10 ile 12. hafta arasında fetal-maternal ünitede dolaşım yapılarının gelişimi için önemli bir gelişim gerçekleşir ve maternal eritrosit hücreleri intervillöz boşluklarda gözlenmeye başlanır. Plasental perfüzyondaki bu değişimin altında ekstravillöz trofoblast invazyonu rol oynamaktadır. (105)

Endometriumun derin tabakalarına doğru göç etmeye başlayan ekstravillöz trofoblastlar plasental yapının oluşumuna direkt olarak katılmasa da, plasental yapının işlev gösterebilmesi için son derece önemli yapılar olan maternal spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünde görev alır. Bu hücreler endometriyal arteryel yapıların media tabakasının çevresindeki düz kaslarının ve elastik liflerin kaybolması ve ardından fibrinoid yapıyla doldurulmasından sorumludur. Ekstravillöz trofoblast hücre populasyonu kendi içinde iki gruba ayrılabilir. Endovasküler trofoblastlar, spiral arterlerin lümenine doğru göç ederek endotelin yerini alan hücre grubu iken, endometrial stromaya göç eden hücreler ise interstisyel trofoblastlar olarak adlandırılır. Erken gebelik döneminde endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin bazal yüzeye kadar ulaşabilen uç kısımlarını tıkayabilecek sayıya ulaşırlar. İlk trimestrın sonlarına doğru bu fibrin tıkaçların ortadan kaldırılmasıyla vazoaktif olmayan geniş bir yüzey alanıyla kan akımının

kolay bir şekilde akışına izin veren spiral arterlerin fizyolojik dönüşümü tamamlanır ve böylece maternal dolaşım ile plasenta arasında bağlantı sağlanmış olur(106-108).

Ekstravillöz trofoblastlar hücreleri yüzeyinde polimorfik HLA-C antijenler ile doğal öldürücü hücrelerin yüzeyinde KIR olarak adlandırılan 'öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptör' e bağlanarak doğal öldürücü (NK) hücreler ile etkileşime girer. Bu etkileşim spiral arterlerin fizyolojik gelişiminde rol oynayan sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanması için gereklidir. Sonuçta NK hücreler, spiral arterlerin gelişimi aşamasında endotel hücrelerin ve etrafındaki düz kas hücrelerinin ortamdan kaldırılmasına aracılık eder. Sağlıklı bir spiral arter oluşumunda işleyen bu sürecin plasental yetmezlik bulguları olan gebeliklerde bozulduğu düşünülmektedir (109, 110).

Spiral arterlerin uç kısımlarının bahsedilen mekanizmalar sayesinde genişlemesiyle maternal kan akımının hem hız hem de basınç olarak azalmış bir biçimde intervillöz boşluklara aktarılması sağlanır. Bu sayede villöz yapılar, kanın dolaşım momentumunun yapabileceği hasardan korunmuş olunur. Ayrıca akımı hızı azalan kan dolaşımında, madde alışverişi çok daha kolay ve etkili bir biçimde gerçekleşir.

Gebelik ile ilişkili birçok komplikasyonun temelinde ekstravillöz trofoblastların invazyon aşamasında defektler ve maternal-plasental kan dolaşımının etkili bir biçimde sağlanamaması rol oynamaktadır. Preeklampsi fizyopatogenezinde olduğu gibi bu gelişim sürecindeki yetersizlikler, spiral arterlerin çevresindeki düz kasların sebat etmesine yol açmaktadır. Bu durum ise spontan vazokonstriksiyona neden olarak iskemi-reperfüzyon hasarına dolayısıyla, plasenta dokusuna zarar vermektedir.

İnvazyonun ciddi olarak etkilendiği durumlardan biri olan spontan düşük ile giden gebeliklere ait plasental dokular incelendiğinde, hastaların üçte ikisinde sitotrofoblastların oluşturduğu katmanın sağlıklı plasental dokulara kıyasla daha ince ve kırılgan yapıya sahip olduğu gözlenmiştir(111). Ayrıca altta yatan gebelik kaybı etiyolojisi farketmeksizin (kromozomal anomalikleri, uterin yetersizlikler, trombofili vb) azalmış trofoblast invazyonun ortak bir bulgu olduğu gözlenmiştir. İnvazyonun hafif-orta derecede etkilendiği vakalarda ise gebeliğin ilerleyen süreçlerinde preeklampsi, IUGG veya her iki durumunda görülebileceği bildirilmiştir. Ciddi preeklampsi sürecinden geçmiş hastalara ait plasentalar incelendiğinde spiral arterlerin yalnızca %10 kadarının fizyolojik değişimlerini tamamlayabildiği görülmüştür. Oysa ki bu oran sağlıklı plasental dokularda %96 oranındadır(112).

**H. Gebelik fizyolojisindeki immünolojik değişiklikler ve TNF-alfa'nın önemi**

Gebelik vücutta immünolojik değişikliklerin görüldüğü bir fizyolojik dönemdir. Oluşan ve büyüyen fetal hücreler sadece gebeye ait maternal genleri taşımadığı, paternal olarak aktarılan genleri de içerdiği için, fetal yapı vücuda yarı yarıya yabancıdır. Semi-allojenik olarak da tanımlabilecek bu yapının korunması ve gebelik kaybına yol açmadan yaşamına devam edebilmesi için gebe immün sisteminde birtakım değişikliklerin meydana gelmesi gerekmektedir. Etik sebeplerden dolayı sağlıklı gebeliklerin erken dönemlerindeki plasenta dokularının incelenememesi ve düşüklerle sonuçlanan plasenta dokularıyla tam olarak karşılaştırılamamaları nedeniyle gebelik sırasındaki lokal ve sistemik immün değişikliklere ait bilgiler hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yapılan fare deney çalışmalarında sorumlu olabilecek bazı immün hücreler ve sitokinler tanımlanmıştır. NK hücreleri, makroflar, fibroblastlar sitotrofoblastlar bu mekanizmalardan sorumlu olabilecek bazı hücreler arasında yer almaktadır.

Gebeliğin erken aşamalarında embriyonun başarılı bir şekilde implantasyonu ve yeni damar oluşumlarının uyarılması için pro-inflamatuar yanıtın ön planda olduğu T-helper 1(Th 1) ilişkili sitokinlerin ortamda hakim olması gerekmektedir(113). Ancak ilerleyen haftalarda Th1 ilişkili sitokinlerin yüksekliğinin devam etmesi hücresel immün yanıtın şiddetini arttırarak fetusa zarar verebilir ve bu durum düşüklere yol açabilir(10). Araştırmacılar çalışmalar sonucu teorisel olarak başarılı bir gebelik sürecinin devamı için T-helper 1(Th 1), T-helper 2(Th 2) ve T-helper 17(Th 17) ler ile salgıladıkları sitokinler arasında bir denge kurulmasının gerekliliğine vurgu yapmıştır(114). Th1 ile ilişkili sitokinler proinflamatuar özellikte olup başlıca IL-2, IFN-gama ve TNF-alfa iken, Th2 ile ilişkili sitokinler ise anti-inflamatuar özellikte olup başlıca IL-4, IL-5 ve IL-13 den oluşmaktadır. Gebelik sürecinde proinflamatuar etkili Th 1 hücrelerinin kısmen blokajı ya da sitokinler arasındaki dengenin antiinflamatuar etkinin daha ön planda olduğu Th 2 tarafına kayması, gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi için oldukça önemlidir. SLE gebeleri ile sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada Th1 ve Th2 aracılı sitokinlerin (IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-gama ve TNF-alfa) her iki grupta düzeyleri belirlenmiş. SLE gebelerinde Th1/Th2 oranın gebeliğin ilerleyen haftalarında, sağlıklı gebeler kadar azalmadığı raporlanmıştır(9). Gebelikteki immün sistemdeki bu değişikler feto-maternal anerji olarak da adlandırılmakta olup bu sistemdeki Th1 ilişkili önemli hedef moleküllerinden biri de TNF-alfa'dır. TNF-alfa'nın gebelik fizyolojisinde rol oynayan önemli mediatörlerden biri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(115).

Preeklampsi ve IUGG ile komplike olan gebeliklerde, plasental alandaki aktive makrofajlardan TNF-alfa ve IFN-gama sekresyonunun arttışı ekstravillöz trofoblastların apoptozisini indükleyerek, trofoblastların spiral arterlere yetersiz bir şekilde invazyonuna neden olmaktadır. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada TNF-alfa'nın özellikle preeklampsi olan hastalarda seviyesinin arttığı gösterilmiştir(14, 116, 117). Invitro fertilizasyon yöntemiyle eş zamanlı anti-TNF kullanımının, başarılı gebelik oranını yükselttiğini bildiren çalışmalarda gebelik kaybına yol açan immünolojik süreçlere TNF-alfanın katkı sağlayabileceğini düşündürtmektedir(16).

**I. SLE ve AFS hastalarında kompleman sistemi ve TNF-alfa'nın gebelik morbiditesiyle ilişkisi hakkında yapılmış çalışmalar**

SLE hastalık patogenezinde kompleman sisteminin rol oynadığı bilinmektedir. Kompleman düşüklüğünün hastalığın immünolojik tanı kriterleri içinde yer alması ve SLE hastalık alevlenme dönemlerinde hipokomplementeminin saptanabilmesi kompleman sisteminin patogenezdeki önemini ortaya koyan örneklerden birkaçıdır. Kompleman sisteminin, aPL+ ya da AFS tanılı hastalarda aPL+ ilişkili patolojilerde (obstetrik ya da trombotik sonuçlar) etkili olup olmadığı ise son yıllarda dikkat çeken araştırma konularındandır.

487 SLE (eşlik eden aPL-/+) gebe hasta grubunu, sağlıklı gebelerle karşılaştıran bir çalışmada gebelik süresince kompleman sisteminin aktive elemanlarının, SLE'li grupta sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Çalışmada özellikle 11 ile 15. gestasyonel haftalar arasındaki Bb ve C5b-9 düzeyleriyle, gebelik ilişkili olumsuz sonuçlar arasında ilişki saptanmıştır. Aynı belirteçler SLE ye eşlik eden aPL pozitif hasta grubuyla sağlıklı kontrol gebeler arasında karşılaştırıldığında ise istatiksel açıdan daha da anlamlı bir ilişki elde edildiği görülmüştür(17). Bu bilgiler SLE'li hastalarda gebelik morbiditesinin ön görmede kompleman sistemi alternatif yolağına ait aktive elemanlarının kullanılabileceğini düşündürtmektedir.

AFS ve SLE'li hasta grubunda gebelik döneminde kullanılan ve trombotik olaylar için hedeflenen terapötik dozdan çok daha düşük dozda heparin kullanımıyla, diğer antikoagülanların (fondaparinuks, hirudin) kuıllanımı karşılaştırılmış. Sub-terapotik doz heparin kullanan gebelerde daha yüksek oranda komplikasyonsuz gebelik sonuçları görülmüştür. Araştırmacılar heparinin daha başarılı sonuçlar vermesini, trombozdan ziyade inflamatuar patolojilerin daha ön planda olduğu SLE/AFS ilişkili obstetrik morbiditelerde, sub-terapotik dozlarda bile kompleman sistemini inhibe edici etkisiyle ilişkilendirmiştir.(118).

Toplamda 186 aPL+ ya da AFS hastası ile 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuna ait serum örnekleri Bb ve C3a düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve aPL+ taşıyan tüm hastalarda Bb ve C3a düzeylerinin sağlıklılara göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir(20). Primer AFS ve AFS'ye eşlik eden SLE'li gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, hipokomplementemi (C3/C4) ile yenidoğan düşük doğum ağırlığı, yenidoğan percentil değerleri ve preterm doğum sıklığı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir (sırasıyla p değerleri <0,0001, p<0,0003 ve p<0,0001). Hastalar Primer AFS ve SLE+AFS ler olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise Primer AFS li gebe grubunda SLE + AFS ye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada kompleman düşüklüğü ile preeklampsi ve IUGG arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(21).

Doku düzeyinde yapılan çalışmalarda ise aPL+ 47 gebe hasta ve 23 sağlıklı plasentanın C3b, C4d ve C5b-9 immünohistokimyasal boyanması açısından incelenmiş. Trofoblast sitoplazmasında (C3b ve C4d), trofoblast hücrelerinde ve bazal membranında (C4d) ve ekstravillöz trofoblastlarda (C4d) sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış kompleman ürünleri gösterilmiştir(22). Başka bir çalışmada ise hem deney fareleri hem de insanlarda, SLE/AFS gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırılarak analiz edilmiş. Plasental C4d'ün SLE/AFS gebe hastalarının plasental dokularında birikimiyle olumsuz gebelik sonuçları özellikle de fetal kayıplar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(23).

Günümüze kadar yapılan fare deneyi çalışmaları, aPL'nin etki ettiği yolaklar ve bunların oluşturduğu gebelik ilişkili fetal maternal hasar bulgularının tanımlanması açısından oldukça önem teşkil etmektedir. Bu çalışmalarda plasental dokular immunohistokimyasal olarak incelendiğinde aPL+ grupta aPL – gruba kıyasla daha fazla doku faktörü ve nötrofillerde daha fazla reaktif oksijen radikali birikimi olduğu gösterilmiştir. Ancak aPL+ ve aPL– grupta plasental desidua tabakasında fibrin birikimi ve trombüs sıklığı arasında bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar obstetrik AFS patogenezinde doku faktörü ilişkili hasar bulgularının, trombotik mekanizmalardan ziyade inflamatuar mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmiş olabileceğini hipotezini destekler niteliktedir(119).

AFS hastalarında özellikle patogenezdeki rolü iyi tanımlanmış olan β2G1'e karşı gelişen antikorlarının kompleman sistemi aktivasyonunda görev aldığı bilinmektedir. Anti-β2G1 antikorları aracılığıyla tetkiklenen kompleman sistemi aktivasyonu sonucu oluşan ara ürünlerden biri olan C5a' nın nötrofiller üzerinde yer alan reseptörüne bağlanmasıyla ortamda doku faktörü salınımına yol açmaktadır. Doku faktörünün ortaya çıkmasıyla koagülasyon kaskadı aktive olarak pıhtılaşma sürecini başlatır. Ancak doku faktörünün nötrofiller üzerinde

reaktif oksijen radikalleri ile TNF-alfa, IL'ler ve adezyon moleküllerinin de salınımına yol açarak inflamasyon ilişkili hasar bulgularına da yol açabildiği gösterilmiştir(120, 121). Bu örnekler, anti-β2G1 ve tetiklediği kompleman sistemi aktivasyonun, koagülasyon ve inflamasyon yolaklarıyla yakın bir ilişkisinin bulunduğunu desteklemektedir(122).

Kompleman ürünleri ilişkisi gösterilen diğer bir mediatör ise annexin 5 tir. AFS hastalarında artmış inflamasyon ile birlikte sağlıklı popülasyona kıyasla plasental tromboz da daha sık görülmektedir. Bu duruma yol açan nedenlerden birinin de annexin 5 proteinine karşı gelişen antikorlar olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı plasenta yapısında annexin 5, sinsityotrofoblastların yüzeyindeki fosfotildilserin tabakasının üzerini kaplayarak bu yapıları zırh gibi korur. Plasental antikoagülan protein olarak da adlandırılan bu proteinin güçlü bir antikoagülan özelliği olduğu invitro çalışmalar ile kanıtlanmıştır. AFS hastalarında annexin A5 antikorları aracılığıyla sinsityotrofoblastların yüzeyindeki fosfotildilserin tabakasının bütünlüğü bozulur ve açıkta kalan sinsityotrofoblastların yüzeyi C5a ve koagülasyon kaskadı ile reaksiyona girebilecek bir yapı kazanır. Böylece lokalize inflamasyon ve trombozis tetiklenmiş olur(123). Sinsityotrofoblastların yüzeyindeki bu koagülasyon histopatolojik olarak kendisini plasental villüsların çevresinde veya intervillöz aralıkta fibrin birikimi ile gösterebilir. Her iki lezyonda villöz yapıların iskemiye uğramasına, villüsların yeterli işlev görememesine yol açarak olumsuz gebelik sonlanımına neden olur.

Farklı bir fare deneyi çalışmasında aPL ile enjekte edilen farelerde C3, C4 veya faktör B eksikliği olması durumunda ya da C5a ile reseptörünün engellenmesi durumlarında olumsuz gebelik sonuçlarının gözlenmediği raporlanmıştır. Bu durum AFS patogenezinde kompleman sisteminin hem klasik hem de alternatif yolak üzerinden aktive olarak gebelik morbiditelerine neden olabileceğini düşündürtmektedir.(18)

C5a ve reseptörü etkileşimi ile ortaya çıkan sinyaller ayrıca TNF alfa üretimi ve ekspresyonuna yol açmaktadır. aPL'ler desidual hücreleri hedef alırken aynı zamanda lokal (desidual) ve sistemik olarak artmış TNF-alfa düzeylerine de yol açmaktadır(7). C5 eksikliği olan deney farelerinde TNF-alfa artışının gösterilmemesi ve bu farelerde fetal kayıpların gözlenmemesi C5 üzerinden başlatılan bu yolağın patofizyolojide ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bir başka fare deneyi çalışmasında ise, kompleman sistemi ya da TNF-alfa sinyal ileti blokajının, spiral arterlerinin fizyolojik düzenlemesine katkıda bulunarak gebelik komplikasyonlarının önlenebileceğini belirtilmiştir. TNF-alfa seviyelerinin özellikle preeklamptik hastalarda maternal dolaşımda ve amniyotik sıvıda artmış olduğu

kanıtlanmıştır(124). IUGG olan gebeliklerin plasental fetal ve metarnal yüzeylerinde de TNF-alfa artışı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarla SLE ve AFS hastalarında monosit, makrofaj ve T lenfositler tarafından kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek seviyede eksprese edilen TNF-alfa düzeyleri gösterilmiştir. SLE deney fare modellerinde, TNF-alfa düzeyinin sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca SLE'li gruba uygulanan TNF blokajının cilt, eklem, pnömoni bulguları ve lupus nefriti şiddetini azaltabileceğini raporlamıştır(125-127). SLE/AFS li hasta popülasyonu (147 SLE, 24 SLE-benzeri sendrom, 36 AFS+SLE ve 20 primer AFS) ile sağlıklı kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyini kıyaslayan bir çalışmada hasta grubunda TNF-alfa düzeyi daha yüksek sonuçlanmıştır. Bu çalışmada hasta grubu içerisinde en yüksek TNF-alfa düzeyi ise primer AFS'li grupta tespit edilmiştir(8, 12).

Ancak romatoid artrit ve ankilozan spondilit başta olmak üzere diğer romatolojik hastalıklarda da kullanılan tedavi ajanlarının başında gelen anti-TNF lerin kullanımıyla literatürde çok sayıda ilaç ilişkili lupus vakaları bildirilmiştir. SLE kliniğinin tüm bulgularını göstermeyen bu vakalarda ANA, ds-DNA ve aPL pozitiflikleri de bildirilmiştir. Yapılan bir SLE modeli fare deneyi çalışmasında, lupus nefriti gelişen farelerde TNF-alfa salınımının artmış olduğu gösterilmiş ve rekombinant TNF-alfa uygulanmasıyla SLE nefritinin ilerlemesinin yavaşlatılabildiği gösterilmiştir. Ancak bu etki diğer SLE fare modellerinde gösterilmemiştir(115, 128). Bahsedilen bu durumlar her ne kadar TNF-alfa'nın, SLE ve AFS'nin patogenezinde etkisi gösterilsede anti-TNF'lerin SLE hastalarında kullanımında çekince ve kısıtlamaya yol açmıştır. TNF-alfa'nın, pro-apoptotik etkilerinin yanında ayrıca apoptozis yolaklarını da kontrol ederek, gereğinde inhibe ederek apoptozisi düzenlediği bilinmektedir. In vitro çalışmalar ile TNF-alfa seviyesindeki ani düşüşün apoptotik mekanizmaların dengesinde bozulmaya yol açarak hücrelerde apoptozisi arttırdığını kanıtlamıştır. Araştırmacılar apoptozis sonucu ortaya çıkan hücre yapılarıyla karşılaşan immün sistemin bu yapılara karşı yeni antikorlar geliştirebileceği hipotezini ortaya atmıştır. Bu hipotezin, diğer romatolojik hastalıklarda kullanılan anti-TNF sonrası bildirilen ancak vakaların az bir kısmında SLE benzeri hastalık belirtilerine yol açan ANA, ds DNA ve aPL antikorlarını oluşum mekanizmasını açıklayabileceği düşünülmektedir(129). SLE hastalık patogenezinde ve tedavisinde TNF-alfa'nın etkisine dair çalışmalar devam etmektedir.

TNF-alfanın obstetrik AFS patogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir. Deneysel model yöntemi ile obstetrik AFS oluşturulan deney farelerinde TNF-alfa blokajı veya eksikliğinin gebelik kayıplarına karşı koruyucu etki gösterdiği çalışmalar ile gösterilmiştir(7). AFS'li

hastalarda yapılan bir çalışma da ise anti-B2GPI IgG seviyesi ile serum TNF-alfa seviyesi arasında korelasyon saptanmıştır(130, 131). Tekrarlayan düşük ve obstetrik AFS li hastalarda daha yüksek TNF-alfa seviyeleri raporlanmıştır(132). AFS'li gebelerde normal popülasyona kıyasla daha sık görülen preeklampsi, IUGG ve preterm gibi gebelik sonuçlarının patogenezinde de sorumlu tutulan TNF-alfa'nın, sağlıklı populasyonlara kıyasla AFS'li hastalarda da artmış bulunması obstetrik AFS ve TNF-alfa ilişkisi üzerine olan çalışmaların giderek artmasına yol açmıştır.

Deney hayvanlarında AFS patogenezinde etkisi belirgin olarak gösterilmiş TNF-alfa ya dair hasta bazlı çalışmalar henüz yaygın olmamakla birlikte klinik çalışmalar devam etmektedir. Başlangıcı 2017 yılında olan ve faz çalışmaları devam eden 'IMPACT' adlı klinik deney çalışması (İngilizce olarak baş harflerinin kısaltımasından oluşan: Certolizumab tedavisiyle iyileşme gösteren AFS gebeleri) bir anti –TNF olan ve plasentaya geçişi oldukça düşük Certolizumab'ın AFS'li gebe hastalarda 8. Gestasyonel haftadan önce (özellikle LAK + aPL taşıyan AFS li hastalarda) uygulanmasını kapsamaktadır. Bu çalışmanın yayınlanacak sonuçlarının gelecekte AFS li gebelerde TNF yolağını hedef alan ajanların kullanımında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir(133) (ClinicalTrials.gov araştırma numarası NCT03152058).

**J. Obstetrik Tip AFS fizyopatogenezi**

AFS'nin obstetrik formunda patogenezden sorumlu temel mekanizmaların; trofoblastların migrasyonu ile proliferasyonunun engellenmesi, lokal inflamasyon ve antiangiogenik faktörlerin artışı olduğu düşünülmektedir.

Literatürde AFS'li bir gebe plasentasının histopatolojik bulgularına dair ilk yayınlanan çalışmada %50 gibi yüksek bir oranda plasental infarkt ve spiral arterlerde intraluminal trombozların tanımlanması obstetrik AFS patogenezinde trombotik süreçlerin önemli olabileceğini düşündürtmüştür. Ancak, günümüze kadar bu konu hakkında yapılan daha geniş çaplı çalışmalar ile her AFS'li gebeye ait plasenta dokusunda bahsedilen trombotik bulguların saptanmaması, fizyopatogenezde trombotik süreç dışı etiyolojilerin araştırılmasına neden olmuştur (134).

AFS'nin trombotik ve obstetrik klinik manifestasyonlarına dair histopatolojik özellikler incelendiğinde yapılan çalışmalar trombotik AFS'de vasküler alanda inflamasyon görülmeksizin trombozun ön planda olduğunu göstermiştir. Oysa ki, obstetrik AFS hastalarına ait plasenta dokularında temel histopatolojik özelliğin inflamasyon bulguları olduğu dikkati çekmiştir(79).

aPL zemininde gelişen, tekrarlayan ilk trimestr gebelik kayıpları ile geç dönem gebelik morbiditelerinin patogenezi birbirinden farklıdır. İlk dönem gebelik kayıpları, çoğunlukla trofoblastlast proliferasyonun direkt inhibisyonu ile ilişkili bulunurken obstetrik AFS nin geç dönem morbiditeleri olan preeklampsi, IUGG ve ölü doğum gibi sonuçlarının daha çok plasental disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.(135-137).

Günümüzde, IgG yapısındaki aPL'lerin plasental alana geçişi ile aPL ilişkili gebelik morbiditelerine yol açtığı bilinmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmaların büyük kısmında aPL'ler içerisinde özellikle antiβ2GPI'e karşı gelişmiş antikorların, plasental oluşum aşamalarının inhibisyonuna yol açarak gebelik morbiditelerine neden olabileceğini düşündürtmüştür. Bu aşamalardan başlıcaları: trofoblast proliferasyonu, sinsityum oluşumu, sinsityumların maternal desidua tabakasına invazyonu ile spiral arterlerin gelişimidir. aPL'lerin aynı zamanda trofoblastların yüzeyine bağlanmasıyla tetiklenen hücre içi sinyaller aracılığıyla gebelik ilişkili fetal-maternal hasar bulgularına yol açtığı kanıtlanmıştır. Obstetrik AFS patogenezinde günümüze kadar β2GP1 ile ilişkili birçok mekanizma ve sinyal yolağı tanımlanmıştır.

Antifosfolipid antikorların in vivo ve in vitro çalışmalar ile ekstravillöz trofoblastların proliferasyon ve invazyon aşamasını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu durum başlangıç aşamasında klinik açıdan sessiz olarak dursa da, antiangiogenik faktörlerin üretimine ve ortamda miktarının artışına neden olmaktadır. Antiangiogenik proteinlerin başında gelen sFLT-1 (çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz-1) ve çözünebilir endoglin, proangiogenik faktörler olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile plasental gelişim faktörünün (PIGF) 'trofoblast ve endotel hücrelerindeki VEGF reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek angiogenik etkilerin oluşumunu baskılamaktadır. Maternal dolaşımda artan sFLT-1 ise endovasküler hemostazın bahsedilen mekanizma üzerinden preeklampsi oluşumuna katkıda bulunmaktadır(138-140).

β2GP1 plasental trofoblastların ve maternal desidual endotel hücrelerin yüzeyinde sürekli olarak eksprese edilmektedir(141). Plasental sinsityotrofoblastların dış tabakası ve ekstravillöz trofoblastlar anti-β2GPI antikorların bağlanabileceği hedefler arasındadır. Ancak sinsityotrofoblastlar içerisinde LDL reseptör ailesinin aracılık ettiği sinyal yolakları aPL ile indüklenirken, ekstravillöz trofoblastlarda hücre içi yolaklar belirgin şekilde indüklenmemektedir(141, 142). Buna rağmen, ekstravillöz trofoblastların AFS'li hastalarda özellikle spiral arterlerin gelişimi aşamasında yetersizliklerine dair bulgular raporlanmıştır. Bu yetersiz spiral arter gelişimi ise plasentaya ulaşan maternal kan akımında azalmaya,

plasental dokuda hipoksik iskemik hasara ve fetusün yeteri kadar nutrisyon desteği elde edememesine yol açmaktadır. Plasentadan iletilen azalmış kan akımının mevcut dirençlere bağlı olarak yüksek akım hızı ile fetal dokulara doğru ilerlemesi plasental dokuya ayrıca hasar vermektedir. Bu fizyopatolojik etkilerin klinik yansıması ise başta preeklampsi ve IUGG olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları olarak tanımlanabilir (54, 143).

aPL hakkında yapılan in vitro çalışmalarla aPL'lerin, spontan trofoblast migrasyonunu, trofoblastlar ile endotel hücreler arasındaki etkileşimi de bozduğu gösterilmiştir. Sonuçta aPL, ekstravillöz trofoblastların proliferasyonu ve invazyonunu azaltarak, plasentanın maternal ve fetal tarafında inflamasyonu indükleyerek plasental gelişimi olumsuz etkilemektedir(143). Bazı çalışmalarda 12.gestasyonel haftadan sonrasında gebelik morbiditesiyle LAK pozitifiliğinin ilişkisi gösterilmiş diğer aPL antikorlarının ise gebelik morbiditesiyle ilişkisi saptanmamıştır(144). 750 primer AFS hastasında oluşan başka bir çalışmada ise tekli antikor pozitflikleri içerisinde antiβ2GPI pozitifliği AKL ve LAK tekli pozitifliklerine kıyasla gebelik morbiditeleriyle daha yakın ilişikili bulunmuştur(75). Günümüzde tekli aPL pozitifliklerinden hangisinin gebelik morbiditelerini öngörmede daha güvenilir olduğu hala tartışma konusudur. Ancak üçlü aPL pozitfiliğinin tekli ya da ikili aPL pozitifliğine kıyasla çok daha anlamlı düzeyde gebelik morbiditeleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

AFS hastalarında yapılan çalışmalar ile erken gestasyonel dönemde aPL antikorlarının ekstravillöz trofoblast hücrelerde proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin üretimini indüklediği, spontan trofoblast göçüne engel oluşturduğunu, çözünebilir endoglin sekresyonunu arttırarak ve trofoblast-endotel etkileşimini bozarak anti-angiogenik etkiler gösterdiğini kanıtlamıştır(145).

β2GPI in lipopolisakkaridlere yapıca benzerliği sayesinde trofoblastlardaki TLR-4 e bağlanması ve TLR4 ile yardımcı proteini olan miyeloid farklılaşma birincil yanıtı (MYD88) aktivasyona yol açarak inflamasyon kaskadlarını etkilediği düşünülmektedir. MYD88'in aktivasyonu ile hasar sinyal elemanlarında bir olan ürik asitin indüklenmesi (NOD-, lösinden zengin tekrarlayıcı yapı ve pyrin içeren protein 3 ) NLRP3 inflamazom yolağının aktivasyonuna yol açarak IL-1β sekresyonuna neden olmaktadır. Benzer şekilde TLR4'ün uyarılması IL-8 üretimine, TLR8 tarafından algılanan ve RNA'yı doğrudan aktive eden mikroRNA'(miR-146a-3p) nın indüksiyonuna da yol açmaktadır. Bu nedenle, aPL ile indüklenen miR-146a-3p ve ürik asit, trofoblast inflamasyonunu yönlendirmek için endojen ikincil sinyaller olarak hareket etmektedir(146, 147).

anti β2GPI- β2GPI kompleksi, trofoblastların yüzeyinde yer alan apolipoprotein E2 reseptörü için hedef bir moleküldür. Bu reseptörün uyarılmasıyla IL-6 ve STAT-3 aktivitelerinin azaldığı ve trofoblast göçünün olumsuz şekilde etkilendiği gösterilmiştir(148).

aPL den etkilenmiş plasentaların ortak özelliklerinden birisi de sinsityal düğüm (knot) olarak adlandırılan histopatolojik yapıların bulunmasıdır(80). Sinsityotrofoblastların aPL ile uyarılması, mitokondrilerinin işlevlerini bozar ve hücre ölümünün başlamasına neden olurlar. Aynı zamanda aPL sinsityotrofoblastlardan büyük ekstrasellüler veziküller salınmasına yol açarak geride kalan sinsityotrofoblast kısımlarında çekirdeklerin topluluk oluşturacak şekilde biraraya gelmesine yol açar. Trofoblast kaynaklı veziküllerin endotel hücreleri tarafından içine alınması ile plasentanın maternal vaskülarizasyonunda transkripsiyon aşamasında değişimlerin başlanması indüklenir(149).

Sinsityotrofoblastlar insan koryonik gonadotropini olarak adlandırılan hCG (insan koryonik gonadotropini) üretiminde de görev alırlar. aPL, etkileştiği sinsityotrofoblastların gelişimine engel olarak hCG üretimini azaltır. aPL, az sayıda ve fonksiyonel açıdan zayıf sinstiyotrofoblastların ayrıca kolesterol taşıyıcılarının miktarını da azaltarak transplasental transportun azalmasına yol açar(150).

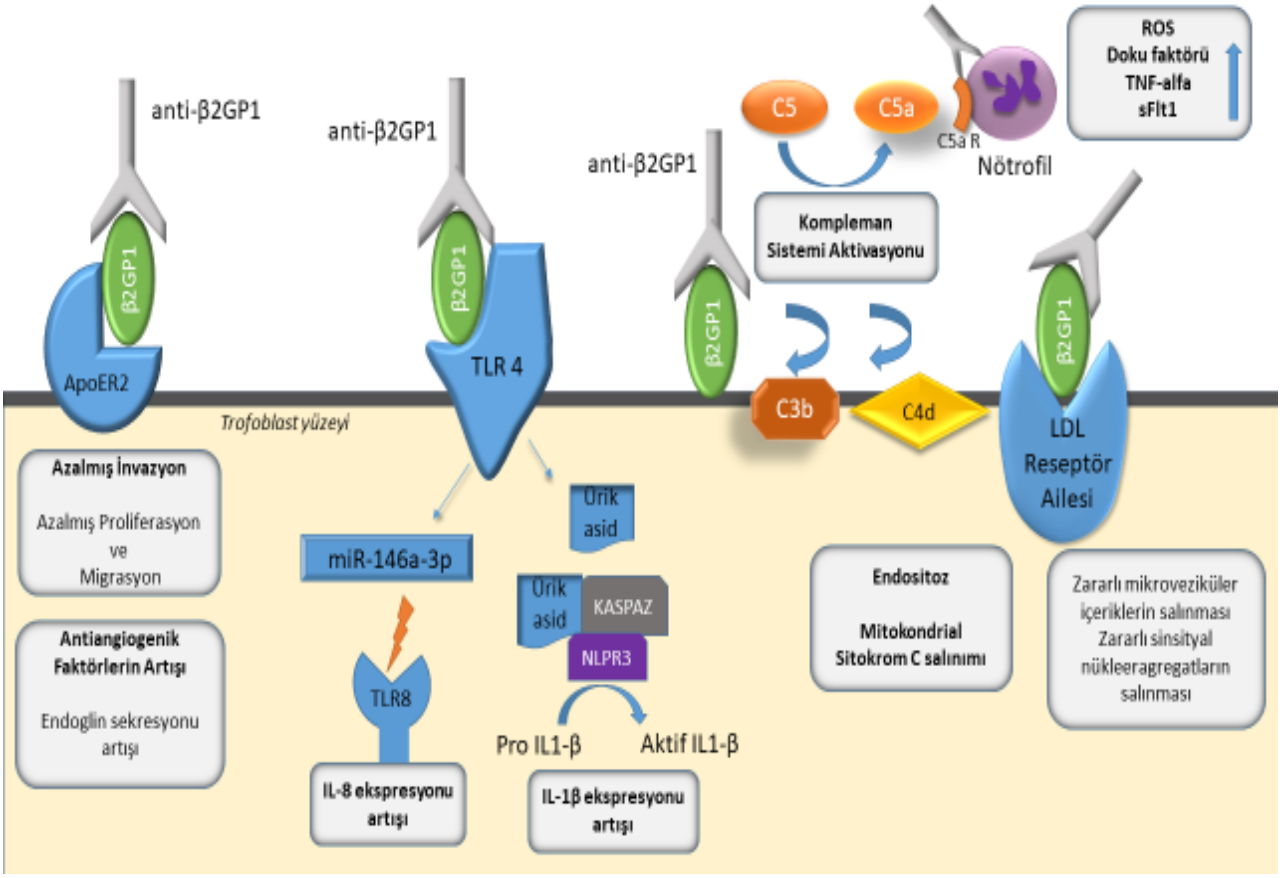
Yapılan deney hayvanı çalışmaları ve insan plasenta dokularına ait incelemelerde aPL'lerin plasentada lokalize olarak inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. aPL'lerin kompleman sistemi aktivasyonu, nötrofillerin uyarılması gibi inflamasyon yolakları aracılığıyla plasental yetmezliğe yol açtığı ve fetal gelişimin kısıtlanmasına katkıda bulunduğu invitro çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Özellikle, ilk trimestr döneminde ekstravilloz trofoblastlarda anti β2GP1'nin, IL-1, IL-7 ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini arttırdığı da gösterilmiştir (145, 151). Ancak bütün bunların yanında inflamasyon yanıtında ve özellikle plasental yetmezliğin oluşmasında en çok suçlanan yolağın kompleman sistemi aktivasyonu ve bununla ilişkili olarak nötrofillerin uyarılması olduğu düşünülmektedir(18, 152, 153). Aktive olan kompleman sistemi sayesinde plasental alandaki lökositler TNF-alfa ve sFLT-1 salınımına yol açarak plasenta gelişimine ileri bir hasar vermektedir (7).

Nötrofillerin yüzeyinde yer alan β2GPI'e bağlanan anti-β2GPI SLE hastalarında olduğuna benzer bir biçimde TLR-4 ve reaktif oksijen radikalleri bağımlı, nötrofil ekstrasellüler tuzağını (NET) aktive eder(154). Bu durum da tip 1 interferon aracılıklı yolakların ve sitokinlerin üretimine neden olarak ileri bir hasar oluşturur. Ayrıca kompleman aktivasyonu sonucu uyarılan nötrofillerdeki lokalize TNF alfa artışı, VEGF azalmasına yol açarak plasental gelişime engel olur. AFS hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla, sitokin

artışına ve Tip 1 interferon yolağının aktivasyona yol açabilecek boyutta NETozisin arttığı ve yine bu sistemin klirensinin azaldığı gösterilmiştir(154). Özellikle preeklampsi ile sonuçlanan SLE'li gebe hastaların plasenta örneklerinde intervillöz aralıkta NETozisle ilişkili hasar kanıtların olduğu ve vasküler yapılarda değişikler tanımlanmıştır(155).

AFS nin yol açtığı obstetrik morbiditelerde hem klasik hem de alternatif kompleman yolağının aktif olduğu gözlenmiştir. Klasik kompleman yolağının elemanlarından biri olan C4d, hem SLE hem de AFS li gebe hastalarının plasentalarında gösterilmiş ve C4d boyanmasının gebelik morbiditeleriyle ilişkisi tespit edilmiştir. (22, 23). Benzer şekilde alternatif yolağın elemanları ve düzenleyici proteinlerdeki fonksiyonel eksikleri olan deney hayvanlarında AFS ve SLE ilişkili gebelik morbiditelerine karşı dirençli olduğu kanıtlanmıştır.

**Şekil 3.** Obstetrik AFS'de kompleman sisteminin rolü




*(Arthritis Rheumatol. 2017 September ; 69(9): 1710–1721 )*

## K. SLE ve AFS hastalarının plasenta örneklerindeki histopatolojik özellikler

33 SLE tanılı hastaya (17 aPL negatif, 20 aPL pozitif) ait toplamda 37 gebeliğinin, gebelik süreçlerindeki prospektif takibi, doğum sonuçları ile plasenta histopatolojilerinin kendi aralarında (SLE aPL+ grup ve SLE aPL – grup olarak) ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslayan bir çalışmada bazı histopatolojik bulguların SLE'li grupta belirgin olarak arttığı gösterilmiştir(51).

SLE'nin eşlik eden aPL'den bağımsız olarak spontan abortus, preterm doğum ve fetal büyüme kısıtlılığı ile tek başına ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Plasental ağırlık, belirgin infarkt alanı ile iskemik hipoksik değişiklikler SLE'li grupta sağlıklı kontrollere göre daha fazla gözlenmiş. Hastaların çoğunda fokal ve ılımlı olarak gözlenen kronik villitis sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla oranda artmıştır. Çalışmada belirgin infarkt plasental alanın %20 sinden fazlasında mevcut olan infarkt olarak tanımlanmış ve belirgin infarkt alanları içeren 7 farklı plasenta örneği tespit edilmiş. Bu hastaların tamamının SLE + aPL grubuna ait örnekler olduğu belirtilmiştir. Çalışma sürecinde 6 gebelik kaybının 5 inde belirgin infarkt bulgusu saptanmış ve plasental infarkt ile prematürite arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır.

aPL + grupta, aPL – lere kıyasla; daha düşük plasental ağırlık ile daha belirgin iskemik hipoksik değişiklikler ve desidual vaskülopati bulguları gösterilmiştir. Her iki grupta ise desidual trombozis, kronik villitis, perivillöz fibrin birikimi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Bir diğer önemli bir ilişki ise desidual vaskülopati ile desidual tromboz arasında gösterilmiştir. Ancak gebelik sırasındaki SLE hastalık aktivitesinin, plasental histopatolojik bulgularla ilişkisi istatiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Farklı bir çalışma ise yine benzer sonuçlar elde edilmiştir(156).

AFS'li gebe hastalara ait plasental örneklerde karşılaşılan histopatolojik bulgulara ait kontrollü çalışmalarda, aPL ile bazı özelliklerin ilişkili olabileceği gösterilmiştir. AFS hastalarının plasenta örneklerindeki ortak histopatolojik bulguları analiz eden bir derlemede en sık görülen bulguların: plasental infarkt, spiral arter gelişimindeki yetersizlik, desidual inflamasyon, artmış sinsityal düğüm, azalmış vaskülosinsityal membran ve C4d birikimi olduğu gösterilmiştir. AFS'li gebelerde damar içi ve villüslar arasındaki tromboz bulgularına inflamasyon bulgularına kıyasla daha nadir rastlandığı bildirilmiştir (80).

### 1. İnfarkt

AFS hastalarında, villöz iskemik alanda nekroz en çok araştırılan histopatolojik özelliklerinden biri olmuştur. Ancak AFS'li hastaların plasenta örneklerine ait çalışmaları içeren bir derlemede villöz infarkt 34 çalışmadan 17 sinde rapor edilmiş. 5 çalışmada aPL pozitif ve negatif grup arasında infarkt açısından fark bulunmamış (157-160). 4 çalışmada aPL + grupta aPL – lere göre istatiksel açıdan anlamlı fark yaratacak düzeyde infarkt daha sık saptanmış(51, 157, 161, 162). 6 çalışmada ise istatistiksel açıdan ileri tanımlamalar yapılmasa da aPL+ grupta infarkt prevalansının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiş(163-168). Bir çalışma da ise AFS kliniği olan hasta grubu ile AFS kliniği olmayıp aPL pozitifliği olan grubun plasenta örnekleri kıyaslandığında AFS kliniği olanlarda infarktın daha sık gözlendiğini ortaya koymuştur. Aynı çalışma aPL + ve 18. haftadan önce gebelik kaybı ile sonlanan hastalara ait plasenta dokularının hiçbirinde infarkt gözlenmediğini tanımlamıştır (169).

**2. Desidual vaskülopati ve spiral arter trombozisi**

Desidual vaskülopati, uterin spiral arterlerin aterotik değişikler göstermesi ile ekstravillöz trofoblastların fizyolojik yeniden düzenlenmesindeki yetersizliği tanımlamaktadır. AFS hastalarında desidual vaskülopati ve spiral arterlerde tromboz hakkında yapılan çalışmaların bir kısmında bu bulgular aPL + grupta aPL – lere kıyasla daha fazla oranda görülmesine rağmen istatiksel açıdan anlamlı düzeye erişemediği bildirilmiştir. (157, 159, 161, 165, 169, 170).

**3. Desidual ve plasental inflamasyon**

20 AFS gebe ile 16 sağlıklı kontrol grubuna ait plasenta örnekleri histopatolojik olarak karşılaştıran bir çalışmada AFS plasentalarının kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak boyutta desidua ve myometriumda artmış inflamatuar hücrelerin olduğu raporlanmış (desidua için p değeri =0.0002 ve myometirum için p değeri =0.0001). Aynı çalışmada AFS li hastalara ait örneklerde artmış makrofaj göstergesi olan CD68 ile boyanma oranının kontrol grubuna göre yine anlamlı istatistiksel fark oluşturacak boyutta daha fazla olduğu gösterilmiştir(p değeri =0.014, güven aralığı: 1.3 - 6.7)(170).

Farklı bir çalışmada ise AFS, AFS benzeri kliniği olan (diğer abortus nedenleri ekarte edilmiş tekrarlayan düşüklerle seyreden ve aPL negatif olan hastalar) ve sağlıklı kontrol gruplarının plasentaları incelenerek analiz edilmiş. AFS ve AFS benzeri kliniği olan hastalar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmazken, her iki grupta sağlıklı kontrol grubuna göre

daha fazla oranda akut ve kronik inflamasyon bulguları saptanmış(157). (AFS/kontrol ve AFS benzeri/ kontrol gruba ait p değerleri sırasıyla; akut inflamasyon için p değeri =0.0009 ve p değeri =0.0072 ; kronik inflamasyon için, AFS grubu /AFS benzeri grup/kontrol grubuna ait kronik inflamasyon görülen hasta oranları sırasıyla %67, %39, %13 olarak tespit edilmiş p istatistik değeri çalışmada belirtilmemiş.)

Villöz stromal yapılarda lenfosit infiltrasyonun saptanması olarak tanımlanan villit ve koryoamniyonik membranın inflamasyonu olarak tanımlanan koryoamniyonit aPL+ ve aPL- hastlara ait plasenta örneklerinde değerlendirilmiş. Ancak yapılan çalışmalarda her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamış(157, 159, 160, 169-171).

**4. Villöz trofoblastlarda anomalilikler**

Plasental sinsityal düğüm bulgusu bir çok AFS hastasında değerlendirilmiş. Yapılan çalışmaların çoğunda aPL+ grupta aPL- grupa kıyasla bu bulguya daha sık rastlanılmış(51, 157, 161, 162, 165, 168).Yapılan iki çalışmada vaskülosinsityal membranın aPL pozitif grupta negatif olanlara kıyasla boyut olarak azalmış ve ince olduğu gösterilmiş(161, 162)

Sinsityotrofoblastlar ve bazal lamina arasında fibrin birikimi ve bu birikimin genişleyerek neden olduğu dejeneratif değişiklikler olarak tanımlanan fibrinoid nekroz, AFS ve sağlıklı grup plasenta örneklerinde karşılaştırıldığında her iki grupta da benzer oranda görüldüğü raporlanmıştır(162, 165).

**5. Villöz stromaya ait bulguları**

Villöz stromal ödem aPL+ plasenta örneklerinde yaygın görülen bir bulgu değildir(160, 162, 170). Fakat villöz dokuya ait diğer bir patolojik bulgu olan villöz stromal fibrozis aPL + grupta aPL– lere kıyasla bazı çalışmalar da anlamlı istatistiksel fark oluşturacak şekilde daha sık rastlanılmıştır(157, 160, 162).

**6. Villöz damarlarda anomali bulguları**

Plasental damarlarda trombozis, avasküler villus ve fibromuskuler sklerozis inceleyen literatürdeki çalışmaların çoğunda aPL+ grupla aPL- ler arasında bu özellikler bakımından fark saptanmadığı raporlanmıştır. Bazı çalışmalarda bu bulguların aPL+ plasentalarda daha sık rastlandığını belirtse de bu çalışmaların metodolojik eksikleri ve istatistiksel verilerinin yeterli olmaması nedeniyle aPL + gruba genellenmemektedir(51, 157, 159, 162, 165, 172).

### 7. Plasental C4d birikimi

SLE veya AFS'li gebe hastaların plasental dokularında özellikle de trofoblastik sitoplazma, hücre membranı ve bazal membranında C4d birikimi sağlıklı kontrol grubuna göre artmış derece saptanmıştır. Bu birikimin fetal kayıp, desidual vaskülopati, artmış sinsistyal düğüm ve villöz infarktlar ile ilişkili olduğu raporlanmıştır(22, 24). Farklı bir çalışma hem deney fareleri hem de insan plasenta dokusunda SLE ya da AFS li'hasta grubunda C4d birikimi araştırılmış. SLE/AFS grubunda kontrol grubuna kıyasla artmış C4d birikiminin bu hasta popülasyonunda fetal hasar biyobelirteci olabileceğini belirtilmiştir(23).

Diğer kompleman ürünleri C3b, MAK ile ilgili yapılan çalışmalarda her ne kadar serum seviyelerindeki artışın gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği sonuçları raporlansa da bu kompleman ürünlerinin plasental incelemelerinde AFS ve kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmamış(22).

## III. AMAÇLAR

Bu prospektif çalışmada amacımız, SLE ve AFS' li gebe hastalarda, hastalık ilişkili olumsuz gebelik patogenezinde yer alan kompleman sistemi ve TNF-alfa yolağının önemini vurgulamaktır. Çalışma için SLE/AFS tanılı gebe hastalardan oluşan hasta grubu ile SLE/AFS tanılı hastalar, sağlıklı gebeler ve sağlıklılardan oluşan 3 farklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasıyla gebeliğin ve hastalığın (SLE ya da AFS) aktive kompleman ürünlerine (C3b, C5a) ve TNF-alfa serum seviyelerine etkisi gösterilmesi amaçlanmıştır. SLE/AFS gebe hasta grubu da kendi içerisinde primer AFS/ SLE/ SLE ve aPL+ / SLE ve AFS olmak üzere dört alt gruba ayrılarak mevcut değerlendirmeler alt gruplar arasında da gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, SLE/AFS tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerin gebelik sonuçları, plasenta histopatolojik incelemeleri ve C4d ile TNF-alfa immünohistokimyasal boyanması yapılarak kompleman ve TNF-alfa'nın doku (plasenta) düzeyinde de etkilerini gösterebilmek hedeflenmiştir.

## IV.HASTALAR VE YÖNTEMLER

### A. Hastalar ve kontrol grupları

Kesitsel olarak kurgulanan bu tek merkezli çalışma, Şubat 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından SLICC sınıflandırma kriterlerine göre SLE olarak sınıflandırılan hastalar ile Modifiye Sapporo (Sidney) klasifikasyon kriterlerine göre AFS olarak sınıflandıran hastalar

çalışmaya hasta grubu olarak dahil edildi. Poliklinikteki takipleri sırasında gebelik döneminde olan SLE/AFS hastalarından çalışma koşullarını kabul ettikleri ve çalışmaya katılacaklarına dair sözlü ve yazılı onam alındı.

Gebelik sürecinin başlangıcında takibin parçası olarak rutin laboratuvar testlerin yanı sıra aPL (LAK, AKL ve anti- β2GPI), anti-Ro/La, anti-dsDNA antikorları ve komplemanlar (C3 ve C4) çalışıldı. SLE/AFS hastaları geçmişlerindeki obstetrik ve trombotik öyküleri ile aPL risk profillerine göre düşük doz aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi uygulanması açısından değerlendirildi.

SLE'li hastaların gebelikten önceki 6 ayda, her trimesterda ve sonraki 6 ayda hastalık aktivitesi SLEADI-2K ile değerlendirildi. Hastaların her trimestrda periferik venöz kan numuneleri alınarak serum alınma tarihi ile eş zamanlı hesaplanan SLEADI-2K skorları kaydedildi. SLEDAI-2K skorunun 4 ve üzerinde olması 'aktif hastalık' olarak tanımlandı. SLEDAI-2K içerisinde yer alan 4 renal kriterden en az biri varsa (Proteinüride ≥ 0,5 g/gün artış, idrar sedimentinde her alanda ≥5 eritrosit ya da ≥ 5 lökosit bulunması, idrar sedimentinde silendirler görülmesi) 'renal aktivite' olarak kabul edildi. SLE hastalarının gebelik öncesi ve sonrası altıncı ayda SLICC hasar indeksleri hesaplandı. AFS hastaları ise geçmişlerindeki trombotik ve obstetrik öyküleri detaylandırılarak kendi içlerinde obstetrik AFS, trombotik AFS ve trombotik + obstetrik AFS olarak gruplara ayrıldı. Hastaların gebelik öncesi 6. ay ve gebelik sonrası 6.aydaki AFS hastalık ilişkili hasarları AFS ile ilişkili hasar indeksi (DIAPS hasar skoru) kullanılarak hesaplandı.

İlk kontrol grubu SLE ve/veya AFS tanısı olan, çalışma süresince gebe olmayan 15 hastadan oluşmaktaydı. İkinci kontrol grubu çalışmayı katılmayı kabul etmiş, İ.Ü Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde yatmakta olan 20 sağlıklı gebeden oluşmaktaydı. Üçüncü kontrol grubu ise hasta grubuyla cinsiyet ve yaş açısından uyumlu, bilinen kronik hastalığı ve gebeliği olmayan 14 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

Tüm gruplardaki hastaların demografik özellikleri, kümülatif klinik ve immünolojik verileri İTF Romatoloji BD'a ait veritabanından elde edilerek güncellenip yeni bir veritabanı oluşturuldu. Kan örnekleme gününe ait klinik, laboratuar verileri, gebelik süreci ve öncesindeki tedaviler, gebelik takipleri sırasında geçirdikleri olaylar, maternal-fetal gebelik sonuçları, İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da işbirliği yapılan ekipten alınan takip verileri kaydedildi. Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden aydınlatılmış onam alındı (Ek-1). Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü(173).

**B. Serum örneklerinin toplanılması ve saklanılması**

Çalışmada 2019 Şubat -2022 Nisan arasındaki zaman diliminde çalışmaya katılmayı kabul eden gebe SLE/AFS hastalarından poliklinik takiplerinde her trimestrda periferik venöz kan örneği toplandı. Sağlıklı gebelere ait periferik venöz kan numune örnekleri ise İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Servisi'nde yatmakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan toplandı. Toplanan periferik kan numuneleri 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. İşlem sonrası ayrışan serum epondorflara konularak 48 saat boyunca -20 derece ardından -80 derecede saklanılmak üzere derin dondurucular a aktarıldı.

Hastaların ulaşabildikleri son trimestr dilimine ait serum örnekleri İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi yürütücülüğünde, 96 kuyu içeren ticari ELISA kitleri yönergelerine uygun şekilde hazırlanarak İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde laboratuar koşullarında çalışıldı.

**C. Serum C3b seviyelerinin ölçümü**

Serum C3b düzey ölçümü için ticari olarak hazırlanmış nitel sandviç ELISA kiti (NOVUS Biologicals, Cat No:NBP2-60553) ile üreticinin önerdiği protokol uygulandı. Çalışma için serum numuneleri ve standartlar önerilen C3b Enzim Assay Dilüent (EIA tamponu) ile çözdürüldü. Serum örnekleri 400.000 kat seyreltildi. Kit içeriğindeki 16 ng liyofilize İnsan kompleman C3b Standarta 1,6 ml EIA solüsyonu eklendi, 10 ng/ml konsantrasyonunda stok standart elde edildi. Standart eğrisi için stok standarttan 2 kat seri dilüsyonlar (sırasıyla 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313 ve 0.156 ng/ml) hazırlandı. Standart 0 ng/ml için EIA tamponu kullanıldı. Katı fazı anti-insan C3b poliklonal antikor ile kaplı 96 kuyu içeren ELISA plağı kuyucuklarına 50'şer µl C3b standartlar ve serum örnekleri kondu. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca inkübe edildi. Kuyucuklar 200 µl Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Biotin konjuge İnsan Kompleman C3b antikoru 50 kat seyreltildi ve 50'şer µl bütün kuyucuklara eklenerek 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra, 100 kat seyreltilmiş streptavidin-peroksidaz (HRP) konjugatından 50'şer µl tüm kuyucuklara kondu ve 30 dk süresince oda sıcaklığında inkübasyon işlemine tabi tutuldu. Tekrar 5 kere yıkandıktan sonra 50 µl kromogen substrat eklenen plak 15 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edilirken, standart kuyucuklarındaki mavi renk yoğunluğundaki değişim takip edildi. İşlem kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu (0.5 N hidroklorik asit) ilavesi ile durduruldu. Rengin maviden sarıya dönüşmesinin hemen ardından (10 dakika içinde), mikroplak optik ELISA okuyucusunda (ELx800, BioTek, ABD) 450 nm dalga boyunda okutularak, bütün kuyucukların Optik Yoğunluk (Optic density, OD) veya absorbans değerleri kayıt edildi. Standart konsantrasyon

değerleri x ekseni, absorbans değerleri ise y ekseni üzerine yerleştirilerek standart eğrisi oluşturuldu. Her bir serum örneğinin C3b içeriği ng/ml cinsinden KCjunior (BioTek, ABD) yazılımı ile hesaplandı.

**D. Serum C5a seviyelerinin ölçümü**

Serum C5a düzeyi ticari ELISA kiti (Invitrogen BMS2088-ThermoFisher Scientific) ile önerilen protokol doğrultusunda ölçüldü. İlk işlem olarak insana özgül C5a antikorları ile kaplı kuyucuklar 2 kez 400 µl Buffer solüsyonu ile yıkandı. Hasta ve sağlıklı kontrol serumları 1:100 oranında seyreltildi. Standart eğrisi için 5 ng/ml konsantrasyonlu C5a stoktan ½ seri dilüsyonlar hazırlandı. Çalışma kuyucuklarına 50 µl serum örnekleri ve 50 µl standart eklendi. Oda ısısında 2 saat boyunca inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 6 kez yıkandı. Biotin ile konjuge anti-insan C5a monoklonal antikor 1:100 oranında hazırlandı ve her bir kuyucuğa 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında mikroplak çalkalayıcı üzerinde 1 saat boyunca inkübe edildi. Sonrasında 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 100 µl 1:200 dilue Streptavidin-HRP eklendi. Tekrar 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra 100 µL TMB Substrat solüsyonu kuyucuklara aktarıldı. Oda sıcaklığında, karanlıkta 30 dk boyunca inkübasyon esnasında standart kuyucuklarında mavi renk yoğunluk açısından izlendi. En yüksek standart kuyucukta koyu lacivert renk dönüşmesi ile tüm kuyucuklara stop solüsyonu (1M fosforik asit) ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Plak mikroplak optik okuyucuya 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standart konsantrasyon değerleri x ekseni, absorbans değerleri ise y ekseni üzerine yerleştirilerek standart eğrisi oluşturuldu. Değerler ng/ml cinsinden elde edildi.

**E. Serum TNF-alfa seviyelerinin ölçümü**

Serum TNF-alfa düzeyi ticari sandviç ELISA kiti (Human TNF-α ELISA KHC3011 Invitrogen-ThermoFisher) ile saptanmıştır. Üreticinin önerdiği protokol doğrultusunda stok standarttan (2000 pg/ml) ½ seri dilüsyonlar ve streptavidin-HRP (100X) solüsyonları hazırlandı. Bütün kuyucuklara 50 µl inkübasyon buffer çözeltisi sonrasında 100 µl TNF-alfa standart çözeltileri veya serum numuneleri eklenerek, 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından kuyucuklar yıkama buffer solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Biotin konjugat (anti insan TNF-α) kuyucuklara 100 µl eklenerek 1 saat boyunca inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. İnkübasyon işlemi 30 dk uygulandı. Son yıkama işleminden sonra 100 µl stabilize kromojen (Tetramethylbenzidine-TMB) ilave edilen kuyucuklarda mavi renk değişimi oluşması için 30 dk boyunca karanlıkta inkübe edildi.

Renk oluşumu 100 µl stop solüsyonu durdurulduktan sonra mikroplak optik okuyucuya 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri okutuldu. Standart eğrisi x eksenine standart konsantrasyon değerleri, absorbans değerleri ise y ekseni üzerine yerleştirilerek oluşturuldu. Değerler pg/ml cinsinden elde edildi.

**F. Plasenta örneklerinin toplanması, uygun koşullarda saklanması, histopatolojik incelenmesi, C4d ve TNF-alfa ile immünohistokimyasal boyanma aşamaları**

Çalışmada 2019 Şubat -2022 Nisan arasındaki zaman diliminde çalışmaya katılmayı kabul eden hasta gruplarından toplanan plasentalar (5 Primer AFS, 4 SLE ve aPL+, 17 SLE, 7 SLE+AFS plasenta dokusu) ve 20 sağlıklı gebeye ait plasenta dokuları %10'luk formol içinde 48-72 saat fikse edildi. Fiksasyon sonrası makroskopik olarak göbek kordonu, ekstraplasental zarlar, plasentaların fetal ve maternal yüzleri değerlendirildikten sonra, her plasenta örneğinden standart örneklemeler yapıldı. Standart örnekler fetal yüzeyden en az 4 parankimal kesit, umblikal korddan 2 kesit içermekte olup, yanı sıra makroskopik incelemede dikkat çeken hematom, nekrotik alanlar vb lezyonlar da örneklendi. Mikroskopik inceleme için alınan bu örneklerden hazırlanan bloklardan 4-6 µ kalınlığında kesitler elde edilerek, hematoksilen-eozin (H&E) ile boyandı. Histopatolojik değerlendirme İTF Patoloji Anabilim Dalı-Jinekopatoloji bilim dalı öğretim üyesi tarafından 2016 yılında yayınlanan 'Amsterdam Plasenta Çalışma Grubu Konsensus Raporu' önerileri doğrultusunda yapıldı (174). Her plasenta örneğinin uygun miktarda villüs içeren standart bir örneği C4d ve TNF-alfa immünohistokimyasal incelemesi için H&E boyalı kesitlerden seçildi. C4d (CellMarque 404A-14 C4d Poliklonal Conc. 0,1 ml (1:50-200)) ve TNF-alfa (Santa Cruz sc-130349 TNF alfa [4E1]Conc.1 ml (1:50-500)) immünohistokimyal boyanmaları gerekli prosedürel işlemlerden geçildikten sonra ROCHE/Ventana UltraView Universal DAB Detection KİT ile boyanma özellikleri açısından analiz edildi.

**G. İstatiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS versiyon 28.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD), programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Sonuçlar normal dağılıma sahip değişkenlerde ortalama ± standart sapma (SS), aksi halde medyan [çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR)] ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi; ikiden fazla sayıda grubun varlığında ise ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı.

Gruplarda ilgili biyobelirteçlerle (serum C3b, C5a ve TNF-alfa) ilişkili optik kuyucudan elde edilen direkt sonuçlar (absorbans) kaydedildi. Ayrıca her biyobelirteç için sağlıklı kontrol ortalamasının ayrı ayrı bir (ORT+SD) ve iki standart (ORT+2SD) deviasyon üzerinde olan değerler 'pozitiflik' olarak tanımlandı. İstatiksel analizler , biyobelirteç absorbans değerleri ve belirlenen pozitiflik- negatiflik yüzde oranlarıyla hasta ve kontrol grupları arasında yapıldı. Tüm analizler iki yönlüydü ve $p \leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## V. BULGULAR ve SONUÇLAR

### A.Demografik ve Klinik Özellikler

Hastalar 4 gruba ayrılarak analiz edildi.

Hasta grubu 35 SLE ve/veya AFS tanılı gebe hastadan oluşmaktaydı. Bu grup kendi içerisinde 6 Primer AFS, 4 SLE ve aPL+, 5 SLE+AFS ve 20 SLE tanılı gebe hastadan oluşmaktaydı. İlk kontrol grubu SLE ve/veya AFS tanılı gebe olmayan hastalar (n=15), ikinci kontrol grubu kronik tanılı hastalığı olmayan sağlıklı gebelerden (n=20), üçüncü kontrol grubu ise sağlıklı gönüllülerden (n=14) oluşmaktaydı.

Hastaların yaş ortalaması SLE/AFS tanılı gebe hastalarda 31,02 ± 5,13 (22-40), SLE/AFS tanılı gebe olmayan hastalarda 29,53 ± 5,68 (19-40), sağlıklı gebelerde 32,05 ± 5,39 (24-40), sağlıklılarda 28,71 ± 1,76 (27-30) idi.

SLE ortalama tanı yaşı 21,13 ± 6,62 (12-35) idi. Hastaların %25,7'si (n=9) jüvenil başlangıçlı SLE'ydi. Gebelik öncesi SLE ortalama hastalık süresi 102,91 ± 87,09 (6-348) aydı. AFS ortalama tanı yaşı 26,69 ± 5 (19-34) idi. Gebelik öncesi ortalama AFS hastalık süresi 61,69 ± 46,73 (6-144) aydı. SLE/AFS gebe grubuna ait hastalık tanı yaşı ve takip sürelerine ait bilgiler Tablo 10'da yer almaktadır.

**Tablo 10**. SLE ve AFS tanılı gebe hastaların hastalık başlangıç yaşı ve takip süresi

| | **AFS n=11** | **SLE n=24** |
|---|---|---|
| Hastalık tanı yaşı ORT ± SD | 26,69 ± 5 | 21,13 ± 6,62 |
| Juvenil dönemde başlangıç n(%) | 0 | 9 (25,7) |
| Gebelik öncesi hastalık süresi (ay) ORT ± SD | 61,69 ± 46,73 | 102,91 ± 87,09 |

Hastaların %51,4 ünde (n=18) akut/subakut kutanöz lupus, %8,5 inde (n=3) kronik kutanöz lupus, %22,8'inde(n=8) skar bırakmayan alopesi, %2,8 inde (n=1) oral ülser, %57,1'inde (n=20) artrit,%8,5'inde (n=3) serözit, %42,8 inde(n=15) SLE nefriti, %5,7'inde (n=2) nörolojik bulgular, %17,1'inde (n=6) hemolitik anemi, %14,2'sinde(n=5) lökositopeni ya da lenfopeni, %22,85'inde (n=8) trombositopeni mevcuttu. Lupus nefriti olan hastalar içerisinde en sık görülen Class IV tü(%40). Hastaların klinik özelliklerine ait bilgiler Tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 11**. SLE hastalarının SLICC/ ACR kriterlerine göre klinik özelliklerinin dağılımı

| **Özellik, n (%)** | **SLE + aPL N= 4** | **SLE+AFS N=5** | **SLE N= 20** |
|---|---|---|---|
| **Akut / subakut kutanöz lupus** | 3 (75) | 1 (20) | 14 (70) |
| **Kronik kutanöz lupus** | 0 | 1 (20) | 2(10) |
| **Skar bırakmayan alopesi** | 0 | 1 (20) | 7 (35) |
| **Oral ülser** | 0 | 1 (20) | 0 |
| **Artrit** | 4 (100) | 3 (60) | 13 (65) |
| **Serozit** | 0 | 0 | 3 (15) |
| Plörit | | | 2 (10) |
| Perikardit | | | 2(10) |
| **Lupus Nefriti** | 3(75) | 2 (40) | 10 (50) |
| Class II | 0 | 0 | 1 (5) |
| Class III | 3(75) | 0 | 1 (5) |
| Class IV | 0 | 0 | 6 (30) |
| Class V | 0 | 0 | 1 (5) |
| Class III+ V | 0 | 0 | 1 (5) |
| Renal biyopsi uygulanamamış ancak renal tutulum mevcut (Zorunlu antikoagülan kullanımına bağlı kanama riski nedeniyle ) | 0 | 2(40) | 0 |
| **Nörolojik bulgular** | 0 | 1 (20) | 1 (5) |
| **Hemolitik anemi** | 1 (25) | 2 (40) | 3 (15) |
| **Lökositopeni veya lenfopeni** | 1 (25) | 0 | 4 (20) |
| **Trombositopeni** | 1 (25) | 4 (80) | 3 (15) |

Hastaların %91,42' sinde(n=32) ANA pozitifliği, %17,14'ünde (n=6) Direkt coombs pozitifliği, %54,28'inde (n=19) hipokomplementemi, %28,57'sinde (n=10) anti-Ro, %11,42'sinde (n=4) anti –La, %54,28'sinde (n=19) anti-ds DNA, %20'sinde (n=7) anti-Sm, %11,42'sinde (n=4) anti-RNP mevcuttu. Hastaların SLICC/ACR kriterlerine göre immünolojik özelliklerine ait bilgiler Tablo 12 de görülmektedir.

**Tablo 12.** Hastaların SLICC /ACR immünolojik karakterlerine göre sınıflandırılması

| **SLICC /ACR İmmünolojik Kriterleri** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Özellik, n (%) | **Primer AFS N= 6** | **SLE + aPL N=4** | **SLE+AFS N=5** | **SLE N=20** |
| **ANA n (%)** | 3 (50) | 4 (100) | 5 (100) | 20 (100) |
| **Direkt Coombs n (%)** | 0 | 0 | 2 (40) | 4 (20) |
| **Hipokomplomentemi n (%)** | 1( 16,6) | 3 (75) | 4 (80) | 11 (55) |
| **Anti-Ro n (%)** | 1 ( 16,6) | 0 | 1 (20) | 8 (40) |
| **Anti –La n (%)** | 1( 16,6) | 1 (25) | 0 | 2 (10) |
| **Anti ds-DNA n (%)** | 0 | 3 (75) | 5 (100) | 11 (55) |
| **Anti-SM n (%)** | 0 | 0 | 1 (20) | 6 (30) |
| **Anti-RNP n (%)** | 0 | 0 | 1 (20) | 3 (15) |
| **aPL Profili** | | | | |
| **LAK n (%)** | 1 (16,6) | 3 (75) | 4 (80) | 0 |
| **AKL n (%)** | 3(50) | 0 | 0 | 0 |
| **B2GPI n (%)** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **LAK + AKL n (%)** | 0 | 0 | 1 (20) | 0 |
| **LAK+ B2GPI n (%)** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **AKL+B2GPI n (%)** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **LAK+AKL+B2GPI n (%)** | 2 (33,3) | 1 (25) | 0 | 0 |

SLE/AFS gebe hasta grubu içerisinde yer alan AFS tanılı (primer AFS ve SLE+AFS birlikteliği) hastaların AFS klinik prezentasyonlarına (trombotik, obstetrik, kriter dışı bulgular) ait bilgiler Tablo 13'de özetlenmiştir.

Primer AFS (PAFS) tanılı hastaların ortalama AFS tanı yaşı 28,5 ± 4,99, SLE+AFS tanılı hastaların ortalama AFS tanı yaşı 24,80 ±4,70 iken tüm AFS tanılı hastaların ortalama AFS tanı yaşı ise 31,76 ± 5,52 idi. Hastaların takip sürecinde SLE ve AFS grubunda yer alan

2 hastanın takip sürecinde ikinci gebelikleri olması nedeniyle bu grupta yer alan hastaların hastalık bilgileri 5 hasta üzerinden gebelik sırasındaki izlemleri ve bu gebeliğe ait sonuçları ise 7 gebelik üzerinden hesaplanarak verileri analiz edilmiştir. Hastaların çalışma öncesindeki AFS prezentasyonlarında %36,3'ünde (n=6) obstetrik AFS, %9 unda (n=1) trombotik AFS, %27,2 sinde (n=3) hem trombotik hem de obstetrik AFS, %9 unda (n=1) ise sadece kriter dışı bulgular mevcuttu. Hastaların %27,2'sinde (n=3) tromboz, %63,6'sında (n=7) ise olumsuz obstetrik sonlanım, %9'unda (n=1) ise kriter dışı tutulum AFS'nin ilk klinik prezentasyonuydu. En sık arteriyel tutulum hastaların %27,2'sinde (n=3) görülen iskemik serebrovasküler olay iken, hastaların %27,2 sinde venöz tromboz öyküsü mevcuttu. Venöz trombozların %9'u (n=1) üst ekstremite ven trombozu %9'u (n=1) derin ven trombozu, %9'u (n=1) Budd Chiari sendromu idi. Hem arteriyel hem de venöz tromboz öyküsü olan hasta bulunmamaktaydı. 1 hastaya çalışma sırasındaki gebeliğinin 3.trimestrı sırasında karın ağrısı ve eşlik eden karaciğer enzim yüksekliği bulgularıyla Budd-Chiari sendromu tanısı konulmuştur.

Diğer AFS hastalarının gebelik süresince ve postpartum takiplerinde herhangi bir trombotik olay yaşanmamıştır. 1 hasta APL+ olmasına rağmen herhangi bir obstetrik ve trombotik olay yaşamamış ancak livedo retikülaris, beyin ak madde değişikliği, trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi klinikleri nedeniyle kriter dışı bulgularla karakterize AFS olarak izlenmiştir.

Hastaların çalışmaya kadarki dönemde %72,7'sinde gebelik kaybı (n=8) öyküsü bulunmaktaydı. %9'unda (n=1) 10. haftadan önce gebelik kaybı, %18,1'inde (n=2) 10. haftadan sonra gebelik kaybı, %45,4'ünde ise (n=5) hem erken hem de geç dönemde gebelik kaybı mevcuttu. %36,3 hastanın (n=4) ise geçmişinde preeklampsi mevcuttu.

En sık gözlenen AFS kriter dışı tutulumu hastaların %36,3'ünde (n=4) görülen kardiyak kapak bulguları iken, hastaların %9'unda (n=1) livedo retikularis, %27,2'sinde (n=3) trombositopeni, %18,1'inde (n=1) AFS ilişkili nefropati, %9'unda (n=1) konvülzyon, %18,1'inde (n=2) beyin parankiminde ak madde değişikliği, %18,1'inde (n=2) ise otoimmün hemolitik anemi mevcuttu.

**Tablo 13.** AFS tanılı gebe hastaların klinik prezentasyonları, hastalıklarına ait klinik ve immünolojik bulgular

| | **PAFS n=6** | **SLE+AFS n=7** | **PAFS ve SLE+AFS n=13** |
|---|---|---|---|
| **Gebelik sırasındaki yaş** | 32,83 ± 3,54 | 30,85 ± 6,96 | 31,76 ± 5,52 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ORT ± SD** | (28-37) | (min:22-max:40) | (22-40) |
| **AFS tanı yaşı ORT ± SD** | 28,5 ± 4,99 | 24,80 ±4,70 | 26,69 ± 5,00 (18- 34) |
| **AFS takip süresi ORT ± SD (ay )** | 51,3 ± 43,75 | 70,57 ± 46,90 | 61,69 ± 46,73 (min:6-max:144) |
| **AFS alt grup n (%)** | İzole Obstetrik öykü: 3 (50) Obstetrik+ Trombotik Öykü :3(50) | İzole Obstetrik öykü 1(20) Obstetrik+ Trombotik Öykü 3 (60) İzole Kriter Dışı tutulum 1 (20) | Obstetrik öykü 4 (36,36) Obstetrik+ Trombotik Öykü 6 (54,54) Kriter Dışı tutulum 1 (9,09) |
| **Güncel gebeliğe kadar AFS öyküsü n (%)** | İzole Obstetrik öykü 4(66) İzole Trombotik öykü 1(16,7) Obstetrik+ Trombotik Öykü 1(16,7) | İzole Obstetrik öykü 2(40) İzole Trombotik öykü 0(0) Obstetrik + Trombotik Öykü 2(40) İzole Kriter Dışı tutulum 1 (20) | İzole Obstetrik öykü: 6 (36,36) İzole Trombotik öykü 1 (9,09) Obstetrik+ Trombotik Öykü 3 (27,27) İzole Kriter Dışı tutulum 1 (9,09) |
| **Arteryel tromboz n (%)** | Var 2 (33,3) Yok 4 (66,7) | Var 1 (28,6) Yok 4 (71,4) | Var 3 (27,27) Yok 8 (72,72) |
| **Arteryel tromboz lokalizasyonu** | İskemik SVO 2 (100) | İskemik SVO 1 (100) | İskemik SVO 3(100) |
| **Venöz tromboz n (%)** | Var (16,7) 1 Yok (83,3) 5 | Var (40) 2 Yok (60) 3 | Var 3 (27,27) Yok 8 (72,72) |
| **Venöz tromboz lokalizasyonu n(%)** | DVT 1(100) | BCS 1(50) Üst ekstremite ven 1(50) | DVT 1 (33,3) BCS 1 (33,3) Üst ekstremite ven 1 (33,3) |
| **Arter + ven trombozu** | 0 | 0 | 0 |
| **İlk prezentasyonu trombotik AFS n(%)** | 2(33,33) | 1 (20) | 3 (27,27) |
| **İlk prezentasyonu obstetrik AFS n(%)** | 4 (66,66) | 3 (60) | 7 (63,63) |
| **İlk prezentasyonu kriter dışı AFS n(%)** | 0 | 1 (20) | 1 (9,09) |
| **İzole kriter dışı Tutulum** | - | 1(20) | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **n(%)** | | | |
| **Livedo retikularis n (%)** | 0 | 1 (20) | 1 (9,09) |
| **Konvülzyon n (%)** | 0 | 1 (20) | 1 (9,09) |
| **Trombositopeni n (%)** | 0 | 3 (60) | 0 |
| **Nefropati n (%)** | 0 | 2 (40) Renal biyopsi ile konfirme edilemeyen | 2 (18,18) |
| **Kardiyak tutulum n (%)** | 0 | 4 (80) | 4 (36,36) |
| **Kranial ak madde lezyonları n (%)** | 0 | 2 (40) | 2 (18,18) |
| **Otoimmün hemolitik anemi n (%)** | 0 | 2 (40) | 2 (18,18) |

BCS: Budd-Chiari sendromu, DVT: Derin ven trombozu, SVO: Serebrovasküler olay,

Hasta grubu kendi içinde SLE ve AFS olarak incelendiğinde hastaların çalışmaya kadar geçirmiş olduğu obstetrik olaylar Tablo 14'de gösterilmektedir. AFS grubunda yer alan 11 gebeden iki tanesinin çalışma sürecinde ikinci kez gebe kalmaları nedeniyle toplamda 13 gebelik çalışmaya dahil edilmiştir. Obstetrik öykülerine ait veriler analiz edilirken, gebelik değil hasta sayısı hesaba katılmıştır.

AFS grubundaki hastaların %72,7 sının (n=8), SLE grubundaki hastaların ise %20,8 (n=5) inin gebelik kaybı geçmişi bulunmaktaydı (p=0,005). AFS hastalarında %36,3'ünün, SLE hastalarının ise % 4,1'inin geçmişinde preeklampsi öyküsü vardı(p=0,026). Hastaların çalışma zamanına kadar olan toplam gravidite ortalaması AFS grubunda 3 ± 2,34, SLE grubunda 0,95 ± 1,19 iken toplam abort ortalaması AFS grubunda 2,23 ± 2,20 SLE grubunda ise 0,25 ± 0,53 idi (p=0,0001). AFS grubunda gebelik kaybı ve preeklampsi SLE grubundan anlamlı ölçüde daha fazlaydı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,026)

**Tablo 14.** SLE ve AFS hastaların geçmişindeki obstetrik veriler

| | **AFS n=11** | **SLE n=24** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Gebelik kaybı, n (%)** | 8 (72,7) | 5 (20,8) | **0,005** |
| **10 hf dan önce gebelik kaybı, n(%)** | 6(54,5) | 4 (16,6) | **0,031** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **10 hf dan sonra gebelik kaybı, n(%)** | 6 (54,5) | 1 (4,16) | **0,002** |
| **Erken+ Geç dönem gebelik kaybı, n(%)** | 4 (36,3) | 0 | **0,006** |
| **Preeklampsi geçmişi, n (%)** | 4 (36,3) | 1 (4,16) | **0,026** |
| **Çalışmaya kadar gebelik öyküsü** | | | |
| **Toplam gravidite ORT ± SD** | 3± 2,34 (0-8) | 0,95 ± 1,19 (0-4) | **0,001** |
| **Toplam parite ORT ± SD** | 0,69 ± 0,75 (0-2) | 0,66 ± 1,09 (0-4) | 0,940 |
| **Toplam gebelik kaybı ORT ± SD** | 2,23 ± 2,20 (0-7) | 0,25 ± 0,53 (0-2) | **0,0001** |

Toplamda 29 SLE hastasının (primer AFS tanılı gebeler hariç tutulup SLE, SLE+aPL ve SLE+AFS tanılı hastalar dahil edilmiştir) takip sürecindeki 31 gebeliği prekonsepsiyonel ve gebelik sürecindeki SLE hastalık aktivitesi açısından değerlendirilmesi Tablo 12'de görülmektedir. Gebelerin %45,16'sının (n=14) gebelik öncesi SLE'si aktifti. %9,67 si (n=3) klinik olarak inaktif ancak laboratuar olarak aktifti. Hastaların %83,3'ü (n=26) gebelik öncesi dönemde SLE nefriti açısından inaktifi.

Gebelik takibinde %51,61'i (n=16) SLE alevlenmesi geçirdi. Hastaların %35,48 (n=11) lupus nefrit alevlenmesi geçirdi. Diğer hastalık alevlenmeleri: hastaların %22,58'i (n=7) trombositopeni, %3,22'si (n=1) lökopeni, %6,45'i (n=2) otoimmün hemolitik anemi, %6,45'i (n=2) kutanöz bulgular, %6,45'i ise (n=2) artrit saptanması şeklindeydi.

Hastaların %6,4'ü (n=2) gebelik öncesi, %9,6'sı (n=3) 1.trimestr, %12,9'u (n=4) 2.trimestr, %19,3'ü 3.trimestr, %3,2 si (n=1) postpartum dönemde SLE alevlenmesi tespit edildi. Hastaların gebelik öncesi, gebelik trimestr dönemleri ve postpartum SLEADI-2K hastalık aktivite skorları Tablo 15'de görülmektedir.

**Tablo 15.** SLE tanılı gebelerinin prekonsepsiyonel ve gebelik sürecindeki hastalık durumu ve aktivitesi

| | **SLE + aPL N= 4** | **SLE+AFS N= 7** | **SLE N= 20** | **TOPLAM SLE gebeliği N=31** |
|---|---|---|---|---|
| **Gebelik öncesi remisyonda SLE n (%)** | 1 (25) | 6 (85,71) | 10 (50) | 17 (54,8) |
| **Gebelik öncesi aktif SLE n (%)** | 3 | 1 | 10 | 14 (45,08) |
| **Gebelik öncesi klinik olarak inaktif fakat laborutar aktif SLE n(%)** | 2 | 0 | 1 | 3 (9,66) |
| **Gebelik öncesi remisyonda LN n (%)** | 4 (100) | 6 (85,71) | 16 (80) | 26 (83,72) |
| **Gebelik öncesi renal tutulum süresi (ay) ORT ± SD** | 132 ± 84 (36- 192) | 31,33 ± 19,42 (10- 48 ) | 126 ± 64,80 (48- 276 ) | 127,38 ± 65,82 (10-276) |
| **Gebelikte SLE alevlenmesi n (%)** | 2 (50) | 6 (85,71) | 8 (40) | 16 (51,62) |
| **Gebelikte LN alevlenmesi n (%)** | 2 (50) | 4 (57,14) | 5 (25) | 11 (35,4) |
| Kreatinin yüksekliği | 0 | 1 (14,28) | 2 (10) | 3 (9,66) |
| Proteinüri artışı | 2 (50) | 4 (42,85) | 5 (25) | 11 (35,42) |
| - Nefrotik düzey | 1 (25) | 1 (14,28) | 2 (10) | 4 (12,88) |
| - Non- nefrotik düzey | 1 (25) | 3 (42,85) | 3 (15) | 7 (22,54) |
| **Gebelik öncesi renal tutulum süresi (Ay) ORT ± SD** | 132 ± 84 ay (36-192) | 31,33 ± 19,42 (10- 48 ) | 126 ± 64,80 (48- 276 ) | 109 ± 70,82 (10-276) |
| **Gebelikte SLE Alevlenmesi n (%)** | 2 (50) | 6 (85,71) | 8 (40) | 16 (51,52) |
| LN alevlenmesi | 1 | 5 (71,42) | 5 (25) | 11 (35,42) |
| Trombositopeni | 2 (50) | 4 (57,14) | 1 (5) | 7 (22,54) |
| Lökopeni | 0 | 0 | 1 (5) | 1 (3,22) |
| Otoimmün Hemolitik Anemi | 0 | 1 (14,2) | 1(5) | 2 (6,44) |
| Cilt bulguları | 0 | 0 | 2 (10) | 2 (6,44) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Artrit | 0 | 0 | 2 (10) | 2 (6,44) |
| **SLE alevlenmesinin başladığı dönem n (%)** | | | | |
| **Gebelik öncesi** | 2 (50) | 0 | 0 | 2 (6,44) |
| 1.trimestr | 0 | 1 (14,28) | 2 (10) | 3 (9,66) |
| 2.trimestr | 0 | 3 (42,85) | 1(5) | 4 (12,88) |
| 3.trimestr | 0 | 1 (14,28) | 5 (25) | 6 (19,32) |
| Postpartum | 0 | 1 (14,28) | 0 | 1 (3,22) |
| **Gebelik öncesi 6.ay SLEDAI-2K > 4 n (%)** | 3 (75) | 1 (14,28) | 10 (50) | 14 (45,08) |
| **SLEADI gebelik 6 ay öncesi ORT ± SD** | 3,50 ± 2,51 (0 – 6) | 2 ± 2 (0 – 6) | 2,85 ± 3,09 (0 –10) | 2,76 ±2,82 (0-10) |
| **1.trimestr SLEDAI-2K 4 üzerinde olanlar n (%)** | 2 (50) | 5 (71,42) | 7 (35) | 14 (45,08) |
| **SLEADI-2K 1.trimestr öncesi ORT ± SD** | 3 ± 2,58 (0 – 6) | 5,86 ± 3,67 (2 –12) | 2,3 ± 2,97 (0 –10 ) | 3,19 ± 3,34 (0-12) |
| **2.trimestr SLEDAI-2K 4 üzerinde olanlar n (%)** | 2 (50) | 2 (28,57) | 6 (30) | 10 (32,20) |
| **SLEADI-2K 2.trimestr öncesi ORT ± SD** | 5,5 ± 7,18 (0 - 16) | 6 ± 6,78 (0 –16 ) | 2,6 ± 3,77 (0 –16) | 3,58 ± 4,90 (0-16) |
| **3.trimestr SLEDAI-2K 4 üzerinde olanlar n (%)** | 2 (50) | 3 (42,85) | 7 (35) | 12 (38,64) |
| **SLEADI-2K 3.trimestr öncesi ORT ± SD** | 5,5 ± 5,50 (0 - 12) | 9,75 ± 8,34 (4 –22) | 3,89 ± 5,42 (0 – 18) | 5,25 ± 6,05 (0-22) |
| **Postpartum 6.ay SLEDAI -2K 4 üzerinde olanlar n (%)** | 3 (75) | 3 (42,85) | 4 (20) | 8 (25,76) |
| **SLEADI postpartum 6.ay ORT ± SD** | 4 ± 1,63 (2 –6) | 3,43 ± 1,90 (2 –6) | 1,88 ± 3,64 (0 –14) | 2,53 ± 3,12 (0-14) |

SLE hastaları içerisinde, C3 düşüklüğü gebelik öncesi %38,7'sinde (n=12), 1.trimestrda %32,2'sinde (n=10), 2.trimestrda %22,5'inde (n=7), 3.trimestrda %16,1 inde (n=4), postpartum dönemde ise %25,8 inde (n=8) tespit edildi.

SLE hastaları içerisinde, C4 düşüklüğü gebelik öncesi %25,8'sinde (n=8), 1.trimestrda %22,5'sinde (n=7), 2.trimestrda %19,3'üde (n=6), 3.trimestrda %16,1 inde (n=4), postpartum dönemde ise %16,1 inde (n=4) tespit edildi.

Aynı zamanda C3 ve C4 düşüklüğü SLE hastalarının gebelik öncesi %22,5'inde (n=7), 1.trimestrda %9,6 unda (n=3), 2.trimestrda %16,1'inde (n=4), 3.trimestrda % 6,4 ünde (n=2),

postpartum dönemde ise %16,1 inde (n=4) tespit edildi. Hastaların gebelik öncesi, gebelik takiplerinde ve postpartum dönemlerine ait kompleman seviyeleri ve düşüklükleri Tablo 16' da görülmektedir.

**Tablo 16.** SLE tanılı gebe hastalarının gebelik öncesi, gebelik takiplerinde ve postpartum dönemlerine ait kompleman seviyeleri

| | **SLE + aPL N= 4** | **SLE+AFS N=7** | **SLE N=20** |
|---|---|---|---|
| Gebelik 6 ay öncesi C3 düşüklüğü n (%) | 3 (75) | 4 (57,14) | 5 (25) |
| Gebelik 6.ay öncesi kantitatif C3 ORT ± SD (min-maks) | 80 ± 5 (75 - 85) | 81,83 ± 22,12 (52 -107) | 103,72 ± 26,71 (57-166) |
| 1.trimestr C3 düşüklüğü n (%) | 3 (75) | 4 (57,14) | 3 (15) |
| 1.Trimestr kantitatif C3 ORT ± SD (min-maks) | 71,67 ± 2,3 (69-73) | 84,43 ± 25,88 (53-123) | 109,58 ± 17,34 (79 - 136) |
| 2.trimestr C3 düşüklüğü n (%) | 3 (75) | 2 (28,57) | 2 (10) |
| 2.Trimestr kantitatif C3 ORT ± SD (min-maks) | 94,25 ± 34,38 (73 -145) | 100,4 ± 27,28 (62 -131) | 117,70 ± 26,74 (51-159) |
| 3.trimestr C3 düşüklüğü n (%) | 1 (25) | 1 (14,28) | 2 (10) |
| 3.Trimestr kantitatif C3 ORT ± SD (min-maks) | 101,25 ± 41,19 (50 -150) | 104,5 ± 24,11 (83- 139) | 121,32 ± 23,87 (80-164) |
| Postpartum 6.ayda C3 düşüklüğü n (%) | 2 (50) | 5 (71,42) | 1 (5) |
| Postpartum 6.ay kantitatif C3 ORT + SD (min-maks) | 105,50 ± 38,71 (72 -159) | 85,14 ± 28,26 (56 -132 ) | 112,94 ± 20,43 (74-147) |
| Gebelik 6 ay öncesi C4 düşüklüğü n (%) | 1 (25) | 4 (57,14) | 3 (15) |
| Gebelik 6 ay öncesi kantitatif C4 ORT ± SD (min-maks) | 9,5 ± 4,95 (6 -13) | 12,33 ± 7,44 (4 - 25) | 16,06 ± 5,89 (6 - 26) |
| 1.trimestr C4 düşüklüğü n (%) | 1 (25) | 4 (57,14) | 2 (10) |
| 1.Trimestr kantitatif C4 ORT ± SD (min-maks) | 13 ± 3,6 (9-16) | 13,57 ± 9,86 (3-31) | 18,05 ± 6,00 (7-29) |
| 2.trimestr C4 düşüklüğü n (%) | 1 (25) | 2 (28,57) | 3 (15) |
| 2.Trimestr kantitatif C4 ORT ± SD (min-maks) | 10,75 ± 2,21 (8-13) | 16,40 ± 9,73 (6-30 ) | 18,45 ± 7,30 (8-38) |
| 3.trimestr C4 düşüklüğü n (%) | 0 | 1 (14,28) | 3 (15) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3.trimestr kantitatif C4 ORT ± SD (min-maks) | 13,75 ± 2,63 (10-16) | 10,50 ± 4,50 (4-14) | 17,47 ± 8,18 (7-42) |
| Postpartum 6.ayda C4 düşüklüğü n (%) | 0 | 3 (42,85) | 1 (5) |
| Postpartum 6.ay kantitatif C4 ORT + SD (min-maks) | 17,50 ± 7,04 (10-24) | 15,17 ± 10,36 (4-30) | 20 ± 7,61 (7-37) |
| C3 ve C4 düşüklüğü n (%) | | | |
| Gebelik öncesi | 1 (25) | 4 (57,14) | 2 (10) |
| Birinci trimestr | 1(25) | 1 (20) | 1 (5) |
| İkinci trimestr | 1 (25) | 1 (25) | 2 (10) |
| Üçüncü trimestr | 0 | 0 | 2 (10) |
| Postpartum dönem | 0 | 3 (42,85) | 1 (5) |

Hastaların %78,3'ü (n=29) düşük doz aspirin , %54'ü (n=20) enoksiparin tedavisi almıştı. Hastaların %18,9'u (n=7) profilaktik doz enoksiparin, %35,1'i ise (n=13) ise terapötik doz enoksiparin almıştı. Tüm hastalar hidroksiklorokin almıştı. %81'i (n=30) oral steroid, %59,4'ü (n=22) azatioprin almaktaydı.

Gebelik nedeniyle hastaların daha önce kullanmakta olduğu immünsupresif tedavilerde bazı değişikler yapılmıştı. Gebelik öncesi dönemde hastaların %35,1'i (n=13) mikofenolat sodyum , % 2,7'si (n=1) ise metotreksat kullanmaktaydı. Bu ilaçların fetal toksik etkileri nedeniyle poliklinik takip süreçlerinde tedavileri azatioprine değiştirilmişti. Hastaların %8,1'inde (n=3) ü 1.trimestr, %10,8'inde (n=4) 2.trimestr, %10,8'inde (n=4) ise 3.trimestrda hastalık aktivasyonu nedeniyle immünsupresif tedavi değişikliği yapılmıştı.

Hastaların % 29,7'sinde (n=11) oral steroid dozu arttırılmış, %2,7'sine (n=1) azatioprin eklenmiş, %2,7'sinde (n=1) tedavisinde azatioprin dozunun arttrılmış, %10,8'inde (n=4) IVIG eklenmişti. Bir hastada ise gebelik sırasında ciddi hastalık aktivasyonu nedeniyle pulse intravenöz steroid, plazmaferez tedavisi uygulandı.

Postpartum ilk altı aylık dönemde SLE hastalık aktivasyonu nedenli hastaların %2,7'sine (n=1) IVIG ve takrolimus tedavisi, %2,7'sine (n=1) mikofenolat sodyum, %2,7'sine (n=1) ise takrolimus tedavisi eklenmişti.

Hastaların %13,5'inde (n=5) postpartum dönemde uzamış vajinal kanama, %2,7'sinde (n=1) plasental yatakta kanama,%2,7'sinde (n=1) ise batın dreninden hemorajik mayi ile kendini gösteren antiagregan-antikoagülan tedavi ilişkili hayatı tehdit edici olmayan kanama

komplikasyonu yaşanmıştı. Hastaların gebelik sürecinde kullanmakta olduğu tedaviler ile ilgili veriler Tablo 17'de yer almaktadır.

**Tablo 17**. SLE/AFS gebe hastaların gebelik döneminde almış olduğu tedaviler

| N (%) | PAFS N= 6 | SLE + aPL N= 4 | SLE+AFS N= 7 | SLE N= 20 |
|---|---|---|---|---|
| Aspirin | 6 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 12 (60) |
| Enoksiparin | 5(80) | 3 (75) | 7 (100) | 5(25) |
| ***Profilaktik doz*** | 0 | 0 | 3 (42,85) | 4 (20) |
| ***Terapötik doz*** | 5 (80) | 3 (75) | 4( 57,14) | 1 (5) |
| Hidroksiklorokin | 6 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 20 (100) |
| Oral steroid | 0 | 4 (100) | 7 (100) | 19 (95) |
| Azatioprin | 0 | 4 (100) | 4 (57,14) | 14 (70) |
| IVIG | 0 | 0 | 3 (42,85) | 1 (5) |
| Takrolimus | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gebelikte yeni eklenen tedavi | 0 | 0 | IVIG : 1 (14,2) AZA +IVIG: 1 (14,2) | Pulse steroid + Plazmaferez + IVIG : 1 (5) |
| Steroid dozu arttırılması | | 0 | 5 (71,42) | 6 (30) |
| Azatioprin dozu arttırılması | | 1(25) | 0 | 0 |
| AZA eklenmesi ve doz artırılması | | 0 | 1 (14,2) | 0 |
| IVIG eklenmesi | | 0 | 2(28,57) | 1 (5) |
| Gebelik sonrası eklenen tedavi | | IVIG+ takrolimus: 1(25) | Mikofenolik asit :1 (14,2) | Takrolimus:1 (5) |
| Gebelik öncesi mikofenolik asitin azatioprine değişimi | 0 | 3 (75) | 1 (14,2) | 9 (45) |
| Gebelik öncesi metotreksatın azatioprine değişimi | 0 | 0 | 0 | 1 (5) |
| Antikoagülan/antiagregan tedavi ilişkili kanama komplikasyonu | | | | |
| ***Postpartum uzamış vajinal kanama*** | 3 (50) | 0 | 1 (14,2) | 1 (5) |
| ***Plasental yatakta kanama*** | 0 | 0 | 1 (14,2) | 0 |
| ***Batın drenininden hemorajik mayi*** | 0 | 0 | 1 (14,2) | 0 |
| İmmünsupresif tedavi değişikliği yapılan trimestr | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***1.Trimestr*** | 0 | 0 | 0 | 3 (15) |
| ***2. Trimestr*** | 0 | 1 (25) | 2 (28,57) | 1 (5) |
| ***3. Trimestr*** | 0 | 0 | 1 (14,2) | 3 (15) |
| ***Postpartum*** | 0 | 1 (25) | 1 (14,2) | 1 (5) |
| Gebelik sürecinde antihipertansif kullanımı | 0 | 0 | 0 | 1(5) |
| Preeklampsi nedenli antihipertansif tedavi | | | | |
| ***Diltiazem (DTZ)*** | 0 | 0 | 0 | 1 (5) |
| ***Alfa metildopa (AMD)*** | 0 | 0 | 0 | 2 (10) |
| ***AMD + MGSO4*** | 0 | 0 | 1 (14,2) | 0 |
| ***DTZ + AMD + MgSO4 kullanımı*** | 0 | 1 (25) | 1 (14,2) | 0 |

SLE ve AFS hastalarının gebelik sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılmalı analizi Tablo 18'de gösterilmektedir. AFS'li gebelerden oluşan grubun çalışmadaki toplam gebelik kaybı oranı SLE tanılı hastalardan belirgin şekilde daha fazlaydı (p=0,039). Preterm doğum oranı AFS'li gebelerde, SLE'li gebelerle karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0,047). Ancak preeklampsi, HELLP sendromu, IUGG, yenidoğanların doğum sırasındaki 1.ve 5. dk APGAR skorları, yenidoğan ağırlık ve boy değerlerinin percentil yüzdeleri, yenidoğan dönemindeki komplikasyonlar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir istatiksel fark tespit edilememiştir.

**Tablo 18.** SLE ve AFS li hastaların çalışmadaki gebelik sonuçlarının karşılaştırılmalı analizi

| **ÇALIŞMADAKİ SLE/AFS GRUBU GEBELİK SONUÇLARI** | | | |
|---|---|---|---|
| | **AFS n=13** | **SLE n=24** | **p** |
| **Gebelik kaybı n (%)**<br>10 hf dan önce gebelik kaybı<br>10 hf dan sonra gebelik kaybı | 5 (38,4)<br>2 (15,4)<br>3 (23,07) | 2 (8,3)<br>0<br>2 (8,3) | **0,039** |
| **Preeklempsi n (%)** | 2 (15,4) | 4 (16,6) | 1 |
| **HELLP sendromu n (%)** | 1 (7,69) | 1 (4,1) | 1 |
| **Gebeliğin intrahepatik kolestazı n (%)** | 0 | 1 (4,1) | 1 |
| **Gebelikte trombotik olay n (%)** | 1 (7,69) | 0 | 0,333 |
| **Neonatal lupus n (%)** | 0 | 1 (4,1) | 1 |
| **Toplam doğum n (%)** | 8 (61,5) | 23 (95) | - |
| **Ortalama doğum haftası ORT ± SD** | 34,87 ± 2,47<br>(29 - 37) | 35,33 ± 4,4<br>(26 –39) | 0,783 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Preterm doğum (<37. hafta) n(%)**<br>Erken preterm (< 34 hafta)<br>Geç preterm ( 34-36 hafta) | 7 (85,7)<br><br>1 (12,24)<br>6 (73,45) | 10(45,5)<br><br>3 (13,65)<br>7 (31,85) | **0,047** |
| **Doğum Türü**<br>**C/S total n (%)**<br>Acil C/S n (%)<br>Elektif C/S n (%)<br>**Normal spontal vajinal yol ile doğum n (%)** | <br>7 (87,5)<br>3 (37,5)<br>4 (50)<br>1 (12,5) | <br>14 (63,6)<br>5 (22,71)<br>9 (40,88)<br>8 (36,4) | <br>0,374 |
| **IUGG n (%)**<br>Asimetrik IUGG n (%)<br>Simetrik IUGG n (%) | 4 (44,4)<br>2 (22,2)<br>2 (22,2) | 8 (36,4)<br>5 (22,75)<br>3 (13,65) | 0,704 |
| **YD ağırlık percentil yüzdesine göre n (%)**<br><3p<br>3- 10 p<br>10-50 p<br>50-90 p | <br>0<br>1 (12,5)<br>3 (37,5)<br>4 (50) | <br>0<br>5 (22,7)<br>10 (45,32)<br>8 (36,26) | <br><br>1 |
| **YD ağırlık 10 percentilden küçük sonuçlanan ağırlık n (%)** | 1 (12,5) | 5 (22,7) | 1 |
| **Doğum ağırlığı ORT ± SD** | 2335 ± 539<br>(1520 – 3010) | 2558 ± 831<br>(590 - 4020) | 0,490 |
| **YD boy 10 percentilden küçük sonuçlanan doğum n (%)** | 1 (12,5) | 3 (13,6) | 1 |
| **YD boy percentil yüzdesi n(%)**<br><3p<br>3-10 p<br>10-50 p<br>50-90 p | <br>0<br>1 (12,5)<br>3 (37,5)<br>4 (50) | <br>1 (4,53)<br>2 (9,06)<br>12 (54,40)<br>8 (36,26) | <br>- |
| **Doğum Boy ORT ± SD** | 45,25 ± 2,54<br>(41 –49) | 46,04 ±5,19<br>(39 – 53) | 0,684 |
| **Anne hastane yatış süresi ORT ± SD** | 4,66 ±3,57<br>(2-14) | 8,29 ±18,08<br>(2 –73) | 0,499 |
| **YD hastane yatış süresi ORT ± SD** | 3,87 ± 3,35<br>(2-12) | 7,05 ± 18,93<br>(2-85) | 0,645 |
| **APGAR skoru 1.dk ORT ± SD** | 6,71 ± 1,25 | 7,5 ± 1,63 | 0,271 |
| **APGAR skoru 5.dk ORT ± SD** | 8,57 ± 0,78 | 8,69 ± 0,80 | 0,884 |
| **Maternal YBÜ ihtiyacı n (%)** | 0 | 2 (8,2) | 1 |
| **YD YBÜ ihtiyacı n (%)** | 4 (30,76) | 8 (33,3) | 0,678 |
| **YD Solunum desteği ihtiyacı n (%)** | 1 (7,69) | 5 (20,8) | 1 |
| **YD Hiperbilluribinemi n (%)** | 5 (38,45) | 4 (16,6) | 0,007 |
| **YD sepsis n (%)** | 2 (15,4) | 2 (8,2) | 0,558 |
| **Prematüre retinopatisi n (%)** | 1 (7,69) | 1 (4,1) | 1 |
| **Fetal yapısal kalp hastalığı n (%)**<br>Patent foramen ovale<br>Patent duktus arteriozus<br>Atriyoventriküler septal defekt<br>Ventrikülo septal defekt | 1 (7,69)<br><br>0<br>1 (7,69)<br>0<br>0 | 4 (16,6)<br><br>1 (4,1)<br>1 (4,1)<br>1 (4,1)<br>1 (4,1) | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Fetal kardiyak ileti bozukluğu**<br>**Ventriküler ekstrasistol** | 0<br>0 | 0<br>1(4,1) | 1 |
| **Gebelikte betemetazon uygulanması n (%)** | 2 (15,4) | 5 (20,8) | 1 |
| **YD konvülzyonu ve nörogelişimsel gerilik n(%)** | 0 | 1 (4,1) | 1 |

SLE/AFS gebe 35 hastaya ait 35 tekil 2 ikiz gebelik içerisinde toplam 37 gebelik ve 39 fetal gelişim takip edildi. İzlem sırasında 7 gebelik kaybı yaşandı. Bunların 6'sı tekil, 1 gebelik kaybı ikiz gebeliklerden birine aitti. Bunların dışında postpartum ilk 24 saat içerisinde 1 yenidoğan kardiyak anomaliye bağlı yaşamını kaybetmişti. Kalan 31 yenidoğan içerisinde bir ikiz gebeliğe ait 2 yenidoğan bulunmaktaydı. İkiz yenidoğanların doğum verileri ortalaması alınarak istatiksel analize yansıtılmış ve SLE/AFS gebe grubunda toplam veriler 30 gebelik üzerinden değerlendirilmiştir. Hastaların ulaşılabilinen bilgilerine yer verilmiş ancak bazı hastaların birtakım verilerine kurum dışında doğum eylemlerinin gerçekleşmesi nedeniyle yer verilmemiştir. İlgili parametreler verilerine ulaşılabilen hastalar üzerinden hesaplanılarak sağlıklı gebe grubuyla karşılaştırılmıştır.

AFS/SLE tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerin çalışmadaki gebelik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir. YD ile ilgili parametreler (preterm, IUGR vb) SLE/AFS grubunda toplam canlı doğum sayısı üzerinden (n=30) hesaplanmıştır. Çalışmadaki SLE/AFS ve sağlık gebelerin yaş ortalaması benzerdi. Oratlama doğum haftaları SLE/AFS grubunda 35,90 ± 2,92 iken sağlıklı gebe grubunda 36,70 ± 3,64 di. 37. Gestasyonel haftanın altında doğum olarak tanımlanan preterm SLE/AFS'li gebe grubunda, sağlıklılara göre daha fazlaydı (p=0,026). Doğum ağırlığı ve doğum boyu ortalaması SLE/AFS gebe grubunda daha düşüktü. Doğum sırasındaki gestasyonel hafta değerine karşılık gelen persantil eğrilerine göre doğum ağırlığı ve doğum boyu 10 percentilden düşük saptanan YD sayıları SLE/AFS gebe grubunda daha fazlaydı. Ancak bu farklılık istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,450 ve 0,636). SLE/AFS hasta grubunda 1. ve 5. dakika APGAR skorları sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. SLE/AFS hasta grubunda YD yoğun bakım ihtiyacı, YD sepsisi sağlıklı gruba göre daha fazlaydı. Benzer şekilde SLE/AFS gebe grubunda anne ve YD'ların hastane yatış süresi sağlıklı gebelerden daha fazlaydı. Ancak bu farklılar istatiksel açıdan anlamlı değildi.

**Tablo 19**. SLE/AFS gebeler ve sağlıklı gebelerin gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

| . | **SLE/AFS gebe N=30** | **Sağlıklı gebe N=20** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Gebelerin yaş ortalaması** | 31,02 ± 5,13 | 32,05 ± 5,39 | 0,484 |
| **Doğum haftası ORT ± SD** | 35,90 ± 2,92 | 36,70 ± 3,64 | 0,395 |
| **Preterm doğum n (%)** | 17 (56,7) | 5 (25) | **0,026** |
| **Doğum ağırlığı ORT ± SD** | 2547 ± 789 | 2896 ± 765 | 0,114 |
| **Doğum ağırlığı <10 percentil n(%)** | 6 (20) | 2 (10) | 0,450 |
| **Doğum boyu ORT ± SD** | 46,06 ± 4,50 | 46,75 ±3,22 | 0,564 |
| **Doğum boyu <10 percentil n(%)** | 4 (13,3) | 1 (5) | 0,636 |
| **IUGG n(%)** | 11 (36,7) | 2 (10) | **0,034** |
| **C/S ile doğum sayısı n(%)**<br>Acil<br>Elektif | 21 (70)<br>8 (38,1)<br>13(59,1) | 16 (80)<br>9 (56,3)<br>7 (43,8) | 0,331 |
| **YD yoğun bakım ihtiyacı n(%)** | 11(37,9) | 5 (25) | 0,375 |
| **YD solunum desteği ihtiyacı n(%)** | 5 (17,2) | 4 (20) | 1 |
| **YD sepsis n(%)** | 4 (14,8) | 2 (10) | 1 |
| **Gebe yoğun bakım desteği n(%)** | 2 (7,1) | 0 | 0,504 |
| **APGAR skoru 1.dk ORT +SD** | 7,41 ± 1,44 | 7,70 ± 108 | 0,473 |
| **1.dk Apgar skoru 7 ve 7 den küçük YD sayısı n(%)** | 11(45,8) | 6 (30) | 0,359 |
| **APGAR skoru 5.dk ORT +SD** | 8,43 ± 0,84 | 8,60 ± 0,75 | 0,505 |
| **5.dk Apgar skoru 7 ve 7 den küçük YD sayısı n(%)** | 3 (13,6) | 1 (5) | 0,608 |
| **Gebe yatış süresi** | 7,08 ± 14,89 | 2,95 ± 1,05 | 0,106 |
| **YD yatış süresi (gün), ORT ± SD** | 6,11 ± 15,91 | 4 ± 2,25 | 0,603 |

**B. ELISA ile belirlenen serum biyobelirteçlerinin hastalık ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması**

**1. C3b**

SLE/AFS gebe hasta grubu ve kontrol gruplarının serum C3b düzeylerinin absorbans değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 20'de görülmektedir. Serum C3b düzeyi SLE/AFS gebe grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin derecede yüksekti (p<0,001). Benzer şekilde SLE/AFS gebe olmayan grup ile sağlıklar kıyaslandığında SLE/AFS gebe olmayan grupta C3b düzeyleri daha yüksekti(p=0,030). SLE/AFS gebelerin C3b absorbans seviyeleri SLE/AFS tanılı gebe olmayan hastalar ve sağlıklı gebe grubuna kıyasla daha yüksekti. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatiksel olarak anlamlı düzeye erişememişti.

**Tablo 20.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C3b absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması

| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** |
|---|---|---|
| 0,852 ± 0,46 | 0,62 ± 0,10 | 0,073 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | |
| 0,852 ± 0,46 | 0,67 ± 0,24 | 0,084 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 0,852 ± 0,46 | 0,52 ± 0,12 | **<0,001** |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | |
| 0,62 ± 0,10 | 0,67 ± 0,24 | 0,499 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14 )** | |
| 0,62 ± 0,10 | 0,52 ± 0,12 | **0,030** |
| **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 0,67 ± 0,24 | 0,52 ± 0,12 | 0,057 |

SLE/AFS gebe hasta grubu ve kontrol gruplarının serum C3b düzeylerinin ORT ± SD ve ORT ± 2SD üzerinde kalan hasta sayılarının (pozitiflik) karşılaştırılmalı analizi Tablo 21'de verilmiştir.

C3b ORT+SD değeri için pozitiflik oranı SLE/AFS gebelerde, SLE/AFS gebe olmayanlara ve sağlıklılara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla p değerleri 0,030 ve 0,005). ORT+SD için SLE/AFS gebelerdeki pozitiflik oranı sağlıklı gebelere kıyasla daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatiksel anlamlılığa erişemedi.

C3b ORT+2SD için pozitiflik oranı, SLE/AFS gebe grubunda ; SLE/AFS gebe olmayan, sağlıklı gebe ve sağlıklılara kıyasla belirgin derecede daha fazlaydı (sırasıyla p değerleri 0,003, 0,039 ve <0,001). Ayrıca sağlıklı gebeler ile sağlıklılar kıyaslandığında pozitiflik oranı sağlıklı gebe grubunda istatiksel anlamlılığa erişmekteydi (p=0,014).

**Tablo 21.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C3b ORT+SD ve ORT+2SD pozitiflik alt sınır üzerinde kalan hasta oranlarına göre karşılaştırılması (pozitiflik yüzdesi)

| >ORT +SD | | | >ORT + 2SD | | |
|---|---|---|---|---|---|
| SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | SLE/AFS gebe olmayan (n=15) | p | SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | SLE/AFS gebe olmayan (n=15) | p |
| 24 (66,7) | 5 (33,3) | **0,030** | 21 (58,3) | 2 (13,3) | **0,003** |
| SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | Sağlıklı gebe (n=15) | | SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | Sağlıklı gebe (n=15) | |
| 24 (66,7) | 6 (40) | 0,074 | 21 (58,3) | 4 (26,7) | **0,039** |
| SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | Sağlıklı (n=14) | | SLE ve/veya AFS gebe (n=36) | Sağlıklı (n=14) | |
| 24 (66,7) | 3 (21,4) | **0,005** | 21 (58,3) | 0 (0) | **<0,001** |
| SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15) | Sağlıklı gebe (n=15 ) | | SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15) | Sağlıklı gebe (n=15 ) | |
| 5 (33,3) | 6 (40) | 1 | 2 (13,3) | 4 (26,7) | 0,651 |
| SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15) | Sağlıklı (n=14 ) | | SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15) | Sağlıklı (n=14 ) | |
| 5 (33,3) | 3 (21,4) | 0,682 | 2 (13,3) | 0 (0) | 0,483 |

| Sağlıklı gebe (n=15) | Sağlıklı (n=14) | | Sağlıklı gebe (n=15) | Sağlıklı (n=14) | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 (40) | 3 (21,4) | 0,070 | 4 (26,7) | 0 (0) | **0,014** |

**2. C5a**

Hasta ve kontrol gruplarının C5a için absorbans değerleri, sağlıklı grubun ORT+SD ve ORT+2SD pozitiflik alt sınır değerleri üzerinde kalan hasta sayıları (pozitiflik yüzdesi) sırasıyla Tablo 22 ve 23' de gösterilmektedir. Hem absorbans hem de pozitiflik oranları karşılaştırıldığında SLE/AFS gebe grubunda kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek absorbans değerleri ve daha fazla pozitiflik oranları saptandı. Ancak bu sonuçlar istatiksel anlamlılığa erişecek düzeyde değildi.

**Tablo 22**.Hasta ve kontrol gruplarının serum C5a absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması

| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** |
|---|---|---|
| 12,66 ± 14,83 | 8,68 ± 7,29 | 0,328 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | |
| 12,66 ± 14,83 | 7,90 ± 2,80 | 0,225 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 12,66 ± 14,83 | 8,98 ± 3,47 | 0,366 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | |
| 8,68 ± 7,29 | 7,90 ± 2,80 | 0,701 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14 )** | |
| 8,68 ± 7,29 | 8,98 ± 3,47 | 0,888 |
| **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 7,90 ± 2,80 | 8,98 ± 3,47 | 0,361 |

**Tablo 23.** Hasta ve kontrol gruplarının serum C5a ORT+SD ve ORT+2SD seviyelerinin üzerinde kalan hasta sayılarına göre karşılaştırılması (pozitiflik yüzdesi)

| **>ORT +SD** | | | **>ORT + 2SD** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** |
| %25 | %13,3 | 0,4 | %11,1 | %6,7 | 1 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | |
| %25 | %5 | 0,07 | %11,1 | %0 | 0,2 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %25 | %21,4 | 1 | %11,1 | %0 | 0,5 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | |
| %13,3 | %5 | 0,5 | %6,7 | %0 | 0,4 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14 )** | | **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %13,3 | %21,4 | 0,651 | %6,7 | %0 | 1 |
| **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | | **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %5 | %21,4 | 0,2 | %0 | %0 | -- |

### 3. TNF-Alfa

Hasta ve kontrol gruplarının TNF-alfa için absorbans değerleri, sağlıklı grubun ORT+SD ile ORT+2SD pozitiflik alt sınır değeri üzerinde kalan hasta sayılarının (pozitiflik yüzdesi) karşılaştırması sırasıyla Tablo 24 ve 25' de gösterilmektedir. TNF-alfa absorbans ve pozitiflik oranları değerlendirildiğinde, SLE/AFS gebe grubunda her 3 kontrol grubuna göre daha yüksek

TNF-alfa düzeyleri ve pozitiflik oranı saptanmasına rağmen bu farklılık istatiksel açıdan anlamlı düzeye erişememiştir.

**Tablo 24.** Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF-alfa absorbans seviyelerine göre karşılaştırılması

| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** |
|---|---|---|
| 19,61 ± 18,69 | 15,69 ± 3,72 | 0,427 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | |
| 19,61 ± 18,69 | 15,76 ± 3,39 | 0,435 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 19,61 ± 18,69 | 17,12 ± 2,04 | 0,624 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | |
| 15,69 ± 3,72 | 15,76 ± 3,39 | 0,954 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14 )** | |
| 15,69 ± 3,72 | 17,12 ± 2,04 | 0,215 |
| **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| 15,76 ± 3,39 | 17,12 ± 2,04 | 0,207 |

**Tablo 25.** Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF-Alfa yüzde bağlanma durumuna göre karşılaştırılması

| **> ORT +SD** | | | **> ORT +2SD** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **p** |
| %27 | %20 | 0,7 | %18,9 | %6,7 | 0,4 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı gebe (n=15)** | | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklıgebe (n=15)** | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| %27 | %10 | 0,1 | %18,9 | %5 | 0,23 |
| **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | | **SLE ve/veya AFS gebe (n=36)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %27 | %14,3 | 0,4 | %18,9 | %0 | 0,1 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı gebe (n=15 )** | |
| %20 | %10 | 0,6 | %6,7 | %5 | 1 |
| **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14 )** | | **SLE ve/veya AFS gebe olmayan (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %20 | %14,3 | 1 | %6,7 | %0 | 1 |
| **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | | **Sağlıklı gebe (n=15)** | **Sağlıklı (n=14)** | |
| %10 | %14,3 | 1 | %5 | %0 | 1 |

Tüm biyobelirteçler (C3b,C5a ve TNF-alfa) SLE/AFS hasta grubu içinde tanımlanmış 4 alt grupta (primer AFS, SLE+aPL, SLE+AFS, SLE) ayrıca analiz edilmiştir. C3b, C5a ve TNF-alfa için; absorbans ORT± SD ve her bir biyobelirteç için sağlıklı kontrol grubunda belirlenmiş ORT +SD ve ORT ± 2 SD değerlerinin üzerinde kalan hasta sayısı (pozitiflik) açısından alt gruplar arasında anlamlı istatiksel farklılık saptanmamıştır.

**C. Histopatoloji**

Çalışmada SLE ve/veya AFS' li 35 hastaya ait takip süresince 37 gebelik kaydedildi. Bu gebeliklerin içerisinde 33 hastaya ait plasenta dokusu elde edilebildi. Çalışmadaki tüm plasenta dokularının histopatolojik incelemeleri yapılıp C4d ve TNF-alfa immünohistokimyasal boyanması yapıldı(n=33).

Ancak 2 gebeliğe ait plasenta dokusunun inceleme için gerekli şartları sağlayamaması nedeniyle (çok erken gebelik kaybı ya da indüklenmiş abortus nedeniyle plasenta eklerinin yeterli düzeyde değerlendirilememesi) histopatolojik değerlendirmeye alınamadı. Geriye kalan 31 SLE/AFS gebeliğine ait plasenta dokusu, 20 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubuna ait

plasenta örnekleriyle optimal olarak değerlendirilmeye uygun histopatolojik özellikleri belirlenerek karşılaştırılmalı olarak incelendi.

SLE/AFS gebe grubunda desidual inflamasyon bulgusu (özellikle kronik inflamasyon) sağlıklı gebe grubundan belirgin derecede daha fazlaydı(p=0,006). SLE/AFS grubundaki plasenta dokularının villus infarktüsü açısından incelenebilenlerinin %40,7'sinde (n=11) villöz yapılarda infarkt mevcuttu; sağlıklı grupta ise bu oran %10'du (n=2) (p=0,02). SLE/AFS gebe grubunda, sağlıklı gebe grubuna kıyasla daha fazla saptanan ve istatiksel açıdan anlamlılık gösteren diğer histopatolojik bulgular: desidual vaskülopati (p<0,01), desidual aterozis (p<0,01), akselere villöz maturasyonu(p= 0,01) ,vasküler konjesyon (p= 0,041) ve musküler hipertrofiydi (p= 0,004).

SLE/AFS kendi içinde alt gruplara (Primer AFS, SLE +Apl, SLE +AFS, SLE ) ayrılarak analiz edildiğinde: plasentasında villus infarkt saptanan 11 hastadan, 5'i (%38,5) SLE, 3'ü (%23,1) SLE+AFS, 2'si (%15,4) SLE + aPL, 1'i (%7,7) primer AFS grubuna aitti. Villöz infarkt sağlıklı gebe grubuna ait plasentaların 2'sinde (%10) saptandı. Villöz vaskülopati bulgusu olan 4 hastadan 2 tanesi (%50) SLE, 1 hasta (%25) SLE +AFS,1 hasta primer AFS (%25) grubundandı. SLE/AFS grubu hastalar aPL profiline göre alt gruplara ayrılıp histopatolojik özelliklerine göre incelendiğinde LAK + hastaların %63,6 sında, LAK – hastaların ise % 23,5'inde desidual inflamasyon bulgusu saptandı(p=0,042). SLE/AFS gebe plasentaları ile sağlıklı gebelere ait plasenta dokularının histopatolojik özellikleri ve immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre karşılaştılıması sırasıyla Tablo 26 ve 27'de görülmektedir.

**Tablo 26.** SLE/AFS gebe plasentaları ile sağlıklı gebelere ait plasenta dokularının histopatolojik özellikleri

| **Histopatolojik Bulgular** | **SLE ve/veya AFS tanılı gebe hastalar** | **Sağlıklı gebe kontrol grubu** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual İnflamasyon** | 11 (40,7) | 2 (10) | 0,025 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Akut villit<br>Akut intervillözit<br>Akut koryoamniyonit<br>Kronik villit<br>Kronik desidual inflamasyon | 0<br>2 (7,4)<br>6 (22,2)<br>0<br>5 (17,9) | 0<br>0<br>2 (10)<br>0<br>0 | -<br>0,5<br>0,4<br>-<br>0,06 |
| **Villöz Vaskülopati** | 4 (14,8) | 0 | 0,12 |
| **Kök villüs trombozu**<br>İntermedier villüs trombozu | 0<br>4 (14,8) | 0<br>0 | 0<br>0,12 |
| **Villöz İnfarktüs**<br><br>**Villöz infarkt alan yüzdesi** | 11 (40,7)<br><br>22,7 ± 20,9 | 2 (10)<br><br>7,5 ± 3,5 | 0,02<br><br>0,3 |
| **Desidual Vaskülopati** | 23(85,2) | 3 (15) | < 0,01 |
| **Koryoanjiyozis**<br>Desidual.aterozis (vakuoler.dejenerasyon)<br>Fibrinoid.nekroz | 1 (3,7)<br>23 (85,2)<br><br>2 (7,7) | 1 (5)<br>2 (10)<br><br>0 | NS<br>< 0,01<br><br>0,49 |
| **Akselere Villöz Maturasyon** | 7 (26,9) | 0 | 0,01 |
| **Distal Villöz Hipoplazi** | 4 (15,4) | 0 | 0,1 |
| **Ek histopatolojik bulgular**<br>Vasküler konjesyon (VK)<br>Muskuler hipertrofi (MH)<br>VK + MH<br>Villuslarda belirgin hidropik görünüm<br>Vaskuler trombus<br>Tromboz,fibrinoid nekroz,subkoryonik hematom | <br>8 (28,6)<br>9 (67,9)<br>4 (14,3)<br>1 (3,6)<br>3 (10,7)<br>1(3,6) | <br>1 (5)<br>0<br>0<br>0<br>0(0)<br>0(0) | <br>0,041<br>0,004<br>0,130<br>-<br>0,255<br>- |

**Tablo 27.** SLE/AFS gebe plasentaları ile sağlıklı gebelere ait plasenta dokularının C4d ve TNF-alfa immünohistokimyasal boyanması ve boyanma şiddeti açısından özellikler

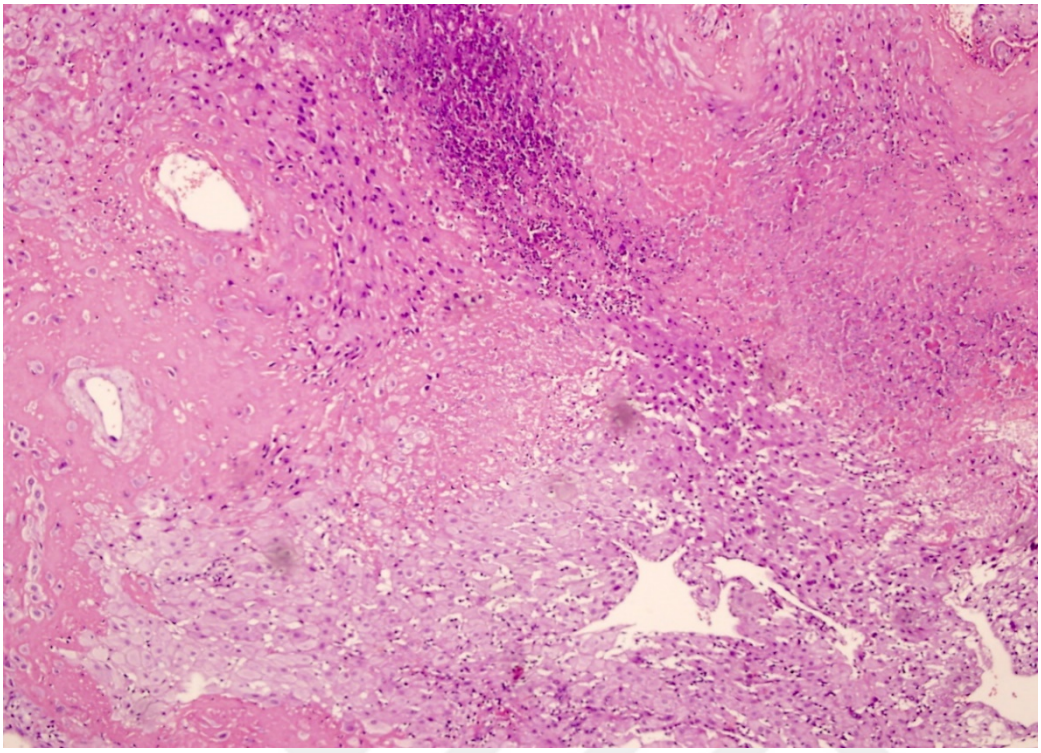
| | **SLE ve/veya AFS tanılı gebe hastalar n=33** | **Sağlıklı gebe hasta grubu n=20** | **p** |
|---|---|---|---|
| **C4d ile boyanma n (%)** | 22 (66,7) | 0 (0) | **<0,001** |
| **TNF-alfa ile şiddetli boyanma n(%)** | 25 (75,8) | 5(27,8) | **0,001** |

SLE/AFS gebe grubuna ait plasentaların C4d ile boyanma oranı %66,7 (n=22) iken sağlıklı gebelere ait plasentaların hiçbirinde C4d ile boyanma görülmedi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0,001). C4d ile pozitif boyanma gösteren alanlar, özellikle villöz trofoblastların fokal alanları olup, bu alanlarda kuvvetli şekilde membranöz paternde boyanma tespit edilmişti.

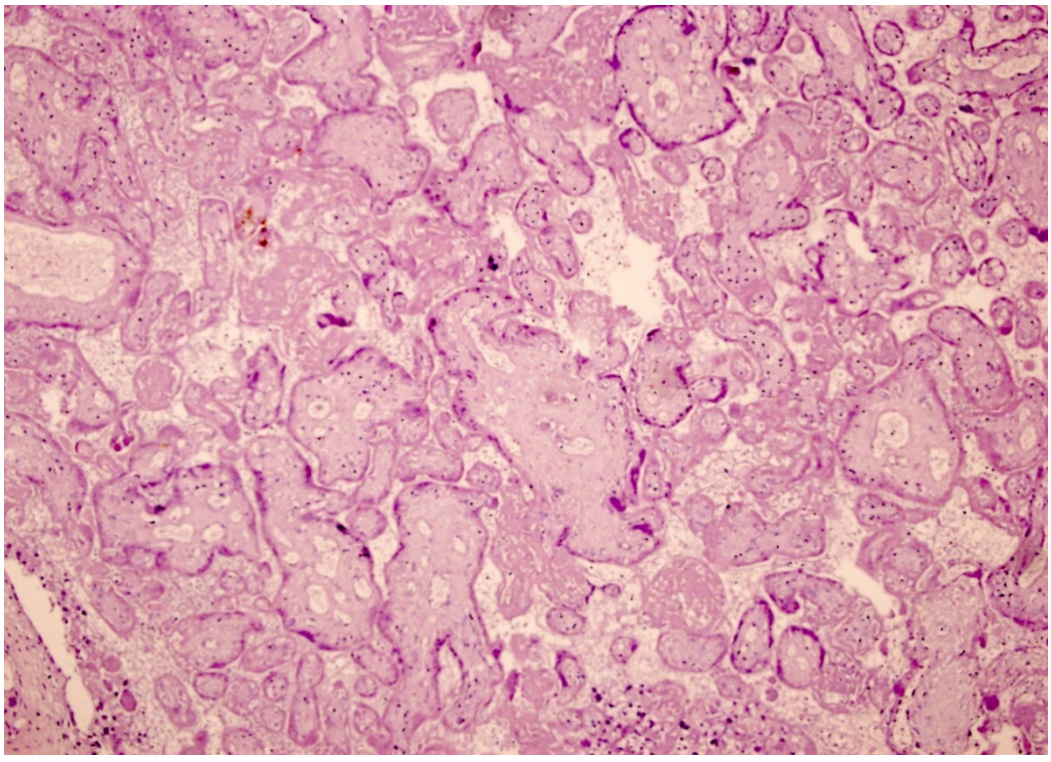
TNF-alfa ile boyanma her iki grupta da (AFS ve/veya SLE hastası gebe ve sağlıklı gebe) saptanmasına rağmen patolog hekimler tarafından boyanma derecesine göre şiddetli ve zayıf boyanma olarak ayrıca analiz edildi. TNF-alfa ile şiddetli boyanan plasenta sayısı SLE/AFS'li gebe grubunda, sağlıklı gebe grubuna kıyasla belirgin derecede daha fazlaydı (p=0,001). TNF-alfa ile boyanma her iki grupta da özellikle villüs ve ekstravillöz trofoblastlarda sitoplazmik alanlarda daha belirgin saptanmıştı.

SLE/AFS grubu hastalar herhangi bir aPL profili taşıyıp taşımamalarına göre immünohistokimyasal özelliklerine göre incelendiğinde aPL taşıyan hastaların %92,9'unum (n=14), aPL taşımayan hastaların ise %50 sinin C4d ile boyandığı tespit edildi. (p=0,011). TNF-alfa ile boyanma yüzdesi olarak her iki grupta fark saptanmadı. Hastaların LAK antikoru taşıyanlar ve taşınmayanlar olarak analiz edildiğinde; LAK + hastaların %63,6 sında, LAK – hastaların ise % 23,5'inde desidual inflamasyon bulgusu saptandı(p=0,042). LAK+ liği olan hastalara ait plasentaların %59,1'i C4d ile boyanma saptanırken LAK- olanlara ait plasentaların %10'unda C4d ile boyanma tespit edildi. LAK + liği ile C4d boyanması arasındaki bu ilişki istatiksel açıdan anlamlı düzeydeydi (p=0,011). TNF-alfa ile yüksek şiddette boyanma oranı LAK + liği arasında ilişki saptanmadı.

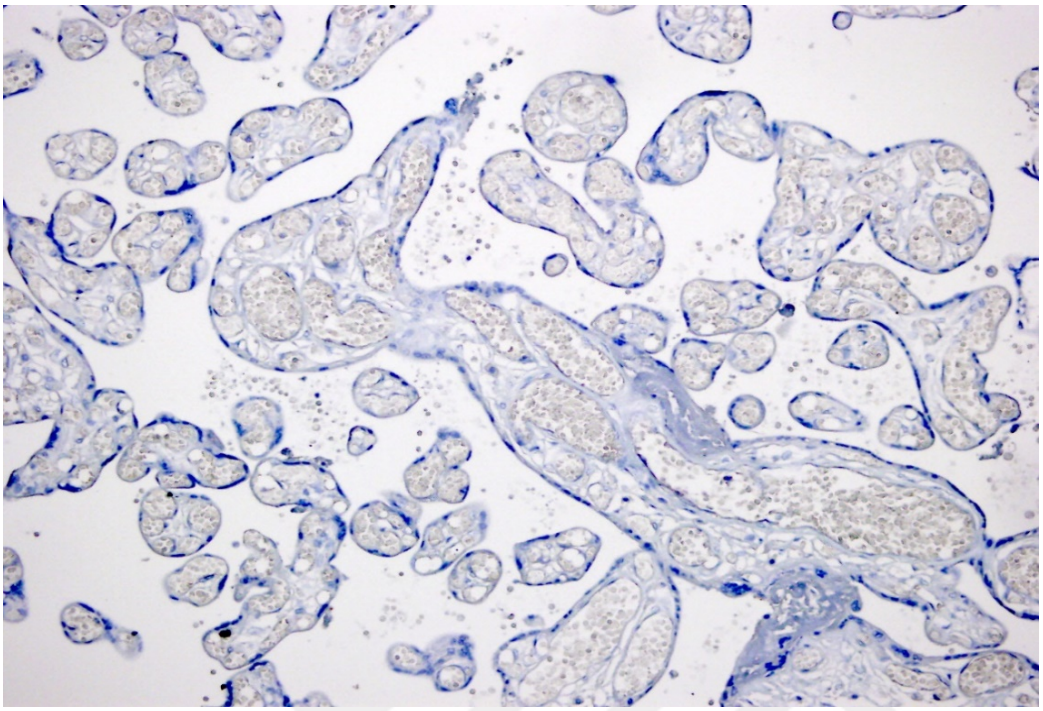
**Şekil 4.** Desiduada inflamasyon ve nekroz bulguları



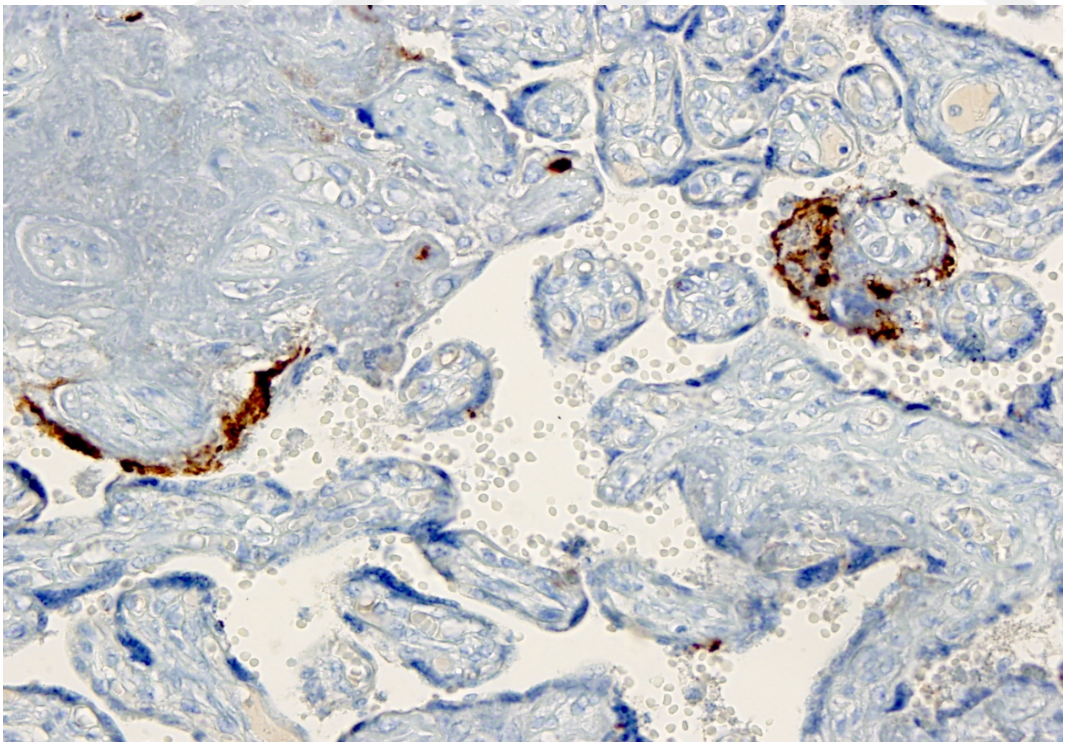
**Şekil 5.** Villuslarda nekroz bulguları



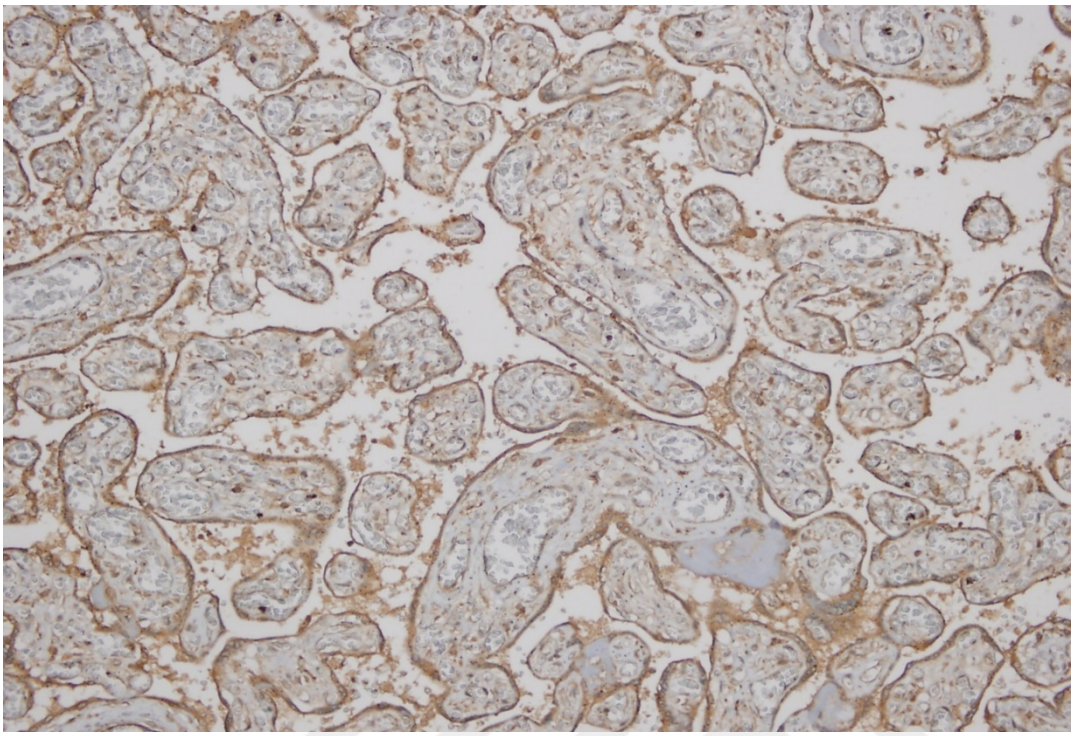
**Şekil 6.** C4d ile immünohistokimyasal boyanma saptanmayan villüs



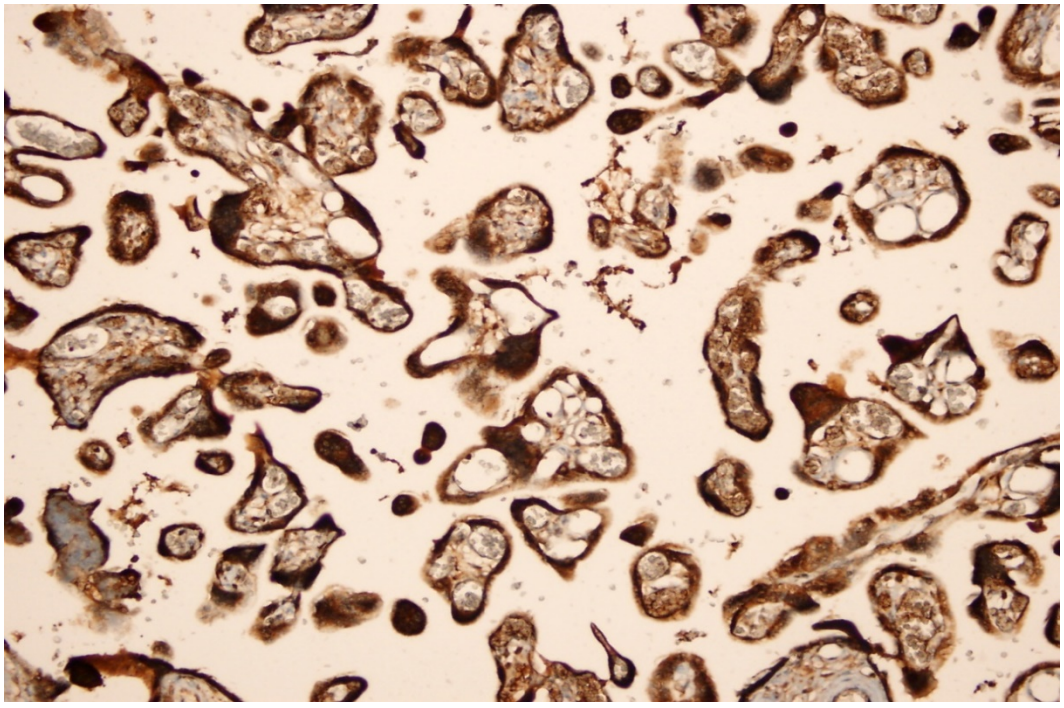
**Şekil 7.** C4d ile immünohistokimyasal fokal boyanma saptanan villüs



**Şekil 8.** TNF-alfa ile immünohistokimyasal olarak hafif şiddette boyanma



**Şekil 9.** TNF-alfa ile immünohistokimyasal olarak yüksek şiddette boyanma



**D. Biyobelirteçlerin maternal ve yenidoğan sonlanımları ile ilişkisi**

SLE/AFS gebe hasta grubunda preeklampsi, HELLP sendromu, gebelik kaybı, gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi gebelik maternal sonuçları ile biyobelirteçlerin ilişkileri Tablo 28,29,30,31'de görülmektedir.

Preeklampsi görülen hastaların TNF-alfa absorbans değeri görülmeyenlere kıyasla daha yüksekti.(p=0,043). Preeklampsi görülen hastalar içerisinde (n=6) TNF-alfa ORT+2SD (pozitiflik) değerinin üzerinde kalan hastalar, toplam ORT+2SD üzerinde kalan hastaların %44,4'ü (n=4) iken, ORT +2 SD değerinin altında kalan hastalar toplam ORT + 2SD değerinin altında kalan hastaların %7,4'ünü (n=2) oluşturmaktaydı (p=0,024). TNF-alfa ile preeklampsi arasında istatiksel anlamlığa erişen bu ilişki, preeklampsi ile diğer biyobelirteçler arasında saptanmadı.

Tüm belirteçler için HELLP sendromu, gebelik kaybı, gebeliğin intrahepatik kolestazı gebe yoğun bakım ihtiyacı ile biyobelirteçler arasında anlamlı istatiksel ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 28.** Preeklampsi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Preeklampsi olanların içerisinde n=6** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 4 (21,1) | 2 (11,8) | 0,662 |
| **C3b ORT +2SD** | 3(18,8) | 3 (15) | 1 |
| **C5a ORT +SD** | 1 (11,1) | 5(18,5) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 1(25) | 5 (15,6) | 0,535 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 4 (36,4) | 2 (8) | 0,057 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 4 (44,4) | 2 (7,4) | **0,024** |
| **Preeklampsi** | | | |
| | **Var n=6** | **Yok n=30** | **p** |
| **C3b absorbans** | 0,76 ± 0,49 | 0,71 ± 0,23 | 0,825 |
| **C5a absorbans** | 13,29 ± 15,78 | 9,51 ± 8,90 | 0,576 |
| **TNF-alfa absorbans** | 57,16 ± 37,74 | 15,74 ±7,01 | **0,043** |

**Tablo 29.** HELLP sendromu ile serum biyobelirteçlerin ilişkiler

| **HELLP sendromu olanların içerisinde n=2** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 2 (10,5) | 0 | 0,487 |
| **C3b ORT +2SD** | 2 (12,5) | 0 | 0,190 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C5a ORT +SD** | 1 (11,1) | 1 (3,7) | 0,443 |
| **C5a ORT +2SD** | 1 (25) | 1 (3,1) | 0,213 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1 (10) | 1 (3,8) | 0,484 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (14,3) | 1 (3,4) | 0,356 |
| **HELLP sendromu** | | | |
| | Vok<br>n=2 | Yok<br>n=34 | p |
| **C3b absorbans** | 0,916 ± 0,29 | 0,74 ± 0,47 | 0,618 |
| **C5a absorbans** | 16,83 ± 15,19 | 12,42 ± 15,00 | 0,689 |
| **TNF Alfa absorbans** | 18,2 ± 9,04 | 19,69 ±19,18 | 0,914 |

**Tablo 30.** Gebelik kaybı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Gebelik kaybı olanların içerisinde n=6** | | | |
|---|---|---|---|
| | **><br>n (%)** | **<<br>n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 2 (10,5) | 4 (23,5) | 0,391 |
| **C3b ORT +2SD** | 2 (12,5) | 4 (20) | 0,672 |
| **C5a ORT +SD** | 2 (22,2) | 4 (14,8) | 0,627 |
| **C5a ORT +2SD** | 1 (25) | 5 (15,8) | 0,535 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 3(30) | 3 (11,5) | 0,317 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (14,3) | 5 (17,1) | 1 |
| **Gebelik kaybı** | | | |
| | **Var<br>n=6** | **Yok<br>n=30** | **p** |
| **C3b absorbans** | 0,64 ± 0,30 | 0,77 ±0,48 | 0,231 |
| **C5a absorbans** | 13,38 ± 9,70 | 12,52 ± 15,78 | 0,889 |
| **TNF-alfa absorbans** | 18,64 ± 3,94 | 9,80 ± 20,46 | 0,892 |

**Tablo 31.** Gebeliğin intrahepatik kolestazı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Gebelik intrahepatik kolestazı n=1** | | | |
|---|---|---|---|
| | **><br>n (%)** | **<<br>n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 1 (5,3) | 0 | 1 |
| **C3b ORT +2SD** | 1 (6,3) | 0 | 0,444 |
| **C5a ORT +SD** | 0 | 1 (3,7) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 1 (3,1) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1 (10) | 0 | 0,278 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (14,3) | 0 | 0,194 |

**Tablo 32.** Maternal yoğun bakım gereksinimi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Maternal yoğun bakım yatışı gereken hasta sayısı n=2** |
|---|

| | > n (%) | < n (%) | p |
|---|---|---|---|
| **C3b ORT +SD** | 1 (6,7) | 1 (7,7) | 0,722 |
| **C3b ORT +2SD** | 1 (6,7) | 1 (7,7) | 0,722 |
| **C5a ORT +SD** | 0 | 2(8,7) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 2 (8) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1(12,5) | 1 (5) | 0,497 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1(16,7) | 1(4,5) | 0,389 |

SLE/AFS gebe hasta grubunda preterm doğum, IUGG, 10 percentilin altında ağırlığı olan YD sayısı, 10 percentilin altında boyu olan YD sayısı ,APGAR 1. ve 5. dk skorları ile, APGAR skoru 7 ve altında kalan YD sayısı, YD yoğun bakım ünitesi takibi, YD solunum desteği ve YD sepsis ile biyobelirteçler arasındaki ilişki analizleri sırasıyla Tablo 33-41 arasında görülmektedir. Belirtilen fetal sonlanımlar ile biyobelirteçler arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 33**. Preterm doğum ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Preterm doğum n=18** | | | |
|---|---|---|---|
| | > n (%) | < n (%) | p |
| **C3b ORT +SD** | 10 (58,8) | 8 (57,1) | 0,606 |
| **C3b ORT +2SD** | 9 (64,3) | 9 (52,9) | 0,717 |
| **C5a ORT +SD** | 4 (57,1) | 4(58,3) | 0,642 |
| **C5a ORT +2SD** | 3 (100) | 15 (53,6) | 0,245 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 6 (75) | 6 (52,2) | 0,412 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 4 (68,7) | 14 (56) | 1 |
| **Preterm** | | | |
| | **Var n=18** | **Yok n=13** | **p** |
| **C3b absorbans** | 0,73 ± 0,27 | 0,82 ± 0,68 | 0,62 |
| **C5a absorbans** | 15,02 ± 20 | 8,94 ± 3,47 | 0,289 |
| **TNF Alfa absorbans** | 23,21 ± 25,94 | 15,10 ± 4,13 | 0,276 |

**Tablo 34.** IUGG ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **IUGG ile sonuçlanan doğum n=12** | | | |
|---|---|---|---|
| | > n (%) | < n (%) | p |
| **C3b ORT +SD** | 5 (29,4) | 7 (46,7) | 0,467 |
| **C3b ORT +2SD** | 4(28,6) | 8 (44,4) | 0,471 |
| **C5a ORT +SD** | 2 (25) | 10 (41,7) | 0,676 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 12 (41,4) | 0,274 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 4 (44,4) | 8 (34,8) | 0,696 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 3 (50) | 9 (34,6) | 0,647 |
| **IUGG** | | | |
| | **Var n=12** | **Yok n=12** | **p** |
| **C3b absorbans** | 0,63 ± 0,26 | 0,84 ± 0,56 | 0,620 |
| **C5a absorbans** | 7,83 ± 3,25 | 15,29 ± 18,77 | 0,222 |
| **TNF-Alfa absorbans** | 26,67 ± 31,52 | 15,71 ± 4,08 | 0,276 |

**Tablo 35.** Yenidoğan ağırlık (<10.percentil) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Yenidoğan ağırlık <10 percentil ile sonuçlanan doğum n=6** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 3 (17,6) | 3 (21,4) | 1 |
| **C3b ORT +2SD** | 3 (21,4) | 3 (17,6) | 1 |
| **C5a ORT +SD** | 0 | 6 (25) | 0,293 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 6 (21,4) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1 (12,5) | 5 (21,7) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (16,7) | 5 (20) | 1 |
| **Yenidoğan ağırlık <10 percentil** | | | |
| | **<10 percentil n=6** | **>10 percentil n=25** | **p** |
| **C3b absorbans** | 0,64 ± 0,34 | 0,79 ± 0,50 | 0,497 |
| **C5a absorbans** | 6,81 ±1,89 | 13,82 ± 17,04 | 0,329 |
| **TNF Alfa absorbans** | 18,22 ±3,05 | 20,19 ±22,43 | 0,834 |

**Tablo 36.** Yenidoğan boy (<10.percentil) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Yenidoğan boy <10 percentil ile sonuçlanan doğum n=4** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 2 (11,8) | 2 (14,3) | 0,622 |
| **C3b ORT +2SD** | 1 (7,1) | 3 (17,6) | 0,607 |
| **C5a ORT +SD** | 0 | 4 (16,7) | 0,550 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 4 (14,3) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1 (12,5) | 3 (13) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (16,7) | 3 (12) | 1 |

| **Yenidoğan boy <10 percentıl** | | | |
|---|---|---|---|
| | **<10 percentil n=4** | **>10 percentil n=27** | **p** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C3b absorbans** | 0,73 ± 0,26 | 0,77 ± 0,50 | 0,886 |
| **C5a absorbans** | 5,89 ± 1,32 | 13,44 ± 16,43 | 0,373 |
| **TNF Alfa absorbans** | 18,12 ± 5,17 | 20,05 ±21,5 | 0,862 |

**Tablo 37.** APGAR 1.dk ve 5.dk skoru (7 ve 7 nin altı olan doğumlar) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri ORT+SD

| **APGAR 1. dk skoru 7 ve 7 den küçük olan gebelik sayısı n= 12** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| C3b ORT +SD | 5 (45,5) | 7 (58,3) | 0,684 |
| C3b ORT +2SD | 5(50) | 7 (53,8) | 0,593 |
| C5a ORT +SD | 2 (50) | 10 (52,6) | 0,671 |
| C5a ORT +2SD | 2(66,7) | 10(50) | 1 |
| TNF-Alfa ORT+SD | 4 (66,7) | 8 (47,1) | 0,640 |
| TNF-Alfa ORT+2SD | 3 (75) | 9 (47,4) | 0,590 |
| **APGAR 5. dk skoru 7 ve 7 den küçük olan gebelik sayısı n=3** | | | |
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| C3b ORT +SD | 2 (18,2) | 1 (8,3) | 0,590 |
| C3b ORT +2SD | 2 (20) | 1(7,7) | 0,560 |
| C5a ORT +SD | 1(25) | 2(10,5) | 0,453 |
| C5a ORT +2SD | 1 (33,3) | 2(10) | 0,356 |
| TNF-Alfa ORT+SD | 0(0) | 3 (17,6) | 0,539 |
| TNF-Alfa ORT+2SD | 0 | 3 (15,8) | 1 |

**Tablo 38.** APGAR 1.dk ve 5.dk skoru (7 ve 7 nin altı olan doğumlar) ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri (absorbans ve yüzde bağlanma değerlerine göre)

| **SLE/AFS gebe grubunda APGAR 1.dk skoru** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **SKOR** | **n=** | **ORT ± SD** | **p** |
| **C3b absorbans** | >8 | 11 | 0,90 ± 0,72 | 0,385 |
| | ≤7 | 12 | 0,69 ± 0,31 | |
| **C5a absorbans** | >8 | 11 | 15,52 ± 22,79 | 0,646 |
| | ≤7 | 12 | 11,98 ± 12,54 | |
| **TNF-Alfa absorbans** | >8 | 11 | 15,86 ± 3,79 | 0,311 |
| | ≤7 | 12 | 25,87 ± 31,74 | |
| **SLE/AFS gebe grubunda APGAR 5.dk skoru** | | | | |
| | **SKOR** | **n=** | **ORT ± SD** | **p** |
| **C3b absorbans** | >8 | 20 | 0,79 ± 0,57 | 0,973 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ≤7 | 3 | 0,77 ± 0,43 | |
| **C5a absorbans** | >8 | 20 | 13,83 ± 18,72 | 0,915 |
| | ≤7 | 3 | 12,61 ± 12,96 | |
| **TNF-Alfa absorbans** | >8 | 20 | 21,95 ± 24,77 | 0,65 |
| | ≤7 | 3 | 15,22 ± 3,52 | |

**Tablo 39.** Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Yenidoğan yoğun bakım yatışı gereken hasta sayısı n=12** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 4 (23,5) | 8 (61,5) | 0,042 |
| **C3b ORT +2SD** | 4 (28,6) | 8 (50) | 0,284 |
| **C5a ORT +SD** | 2 (33,3) | 10 (41,7) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 2 (66,7) | 10 (37) | 0,548 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 4 (50) | 8 (36,4) | 0,678 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 3 (50) | 9 (37,5) | 0,660 |

**Tablo 40.** Yenidoğan sepsisi ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Yenidoğan sepsis olan gebelik sayısı n=4** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 2 (14,3) | 2 (15,4) | 0,673 |
| **C3b ORT +2SD** | 2(16,7) | 1 (13,3) | 1 |
| **C5a ORT +SD** | 1 (16,7) | 3(14,3) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 1 (33,3) | 3 (12,5) | 0,395 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 2 (25) | 2 (10,5) | 0,558 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 1 (16,7) | 3 (14,3) | 0,659 |

**Tablo 41.** Yenidoğan solunum desteği ihtiyacı ile serum biyobelirteçlerin ilişkileri

| **Solunum desteğine ihtiyacı olan yenidoğan sayısı n=6** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 2 (12,5) | 4 (28,6) | 0,378 |
| **C3b ORT +2SD** | 2 (15,4) | 4 (23,5) | 0,672 |
| **C5a ORT +SD** | 1 (14,3) | 5 (21,7) | 1 |
| **C5a ORT +2SD** | 1(33,3) | 5 (18,5) | 0,501 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 1 (12,5) | 5 (22,7) | 1 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 0 | 6 (25) | 0,302 |

**E. SLE tanılı gebelerin hastalık aktivasyonları ve biyobelirteçler arasındaki ilişki**

Gebelik takibinde yeni gelişen trombositopeni ya da trombositopeni derinleşmesi saptananan SLE hastaları (n=7) trombositopeni saptanmayan hastalarla karşılaştıldığında analiz sonuçları tablo 42'de görülmektedir. SLE alevlenmesi trombositopeni olarak saptanan hastaların TNF-alfa absorbans değeri (33,05 ± 41,08) saptanmayanlara kıyasla (16,54 ± 4,54) belirgin derecede yüksekti (p=0,045). Diğer biyobelirteç analizleri ile trombositopeni arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 42.** SLE gebelerinde trombositopeni derinleşmesi ile serum biyobelirteçlerinin ilişkisi

| **Trombositopeni derinleşmesi olan hasta sayısı n=7** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 3(17,6) | 4 (25) | 0,688 |
| **C3b ORT +2SD** | 2(14,3) | 5 (26,3) | 0,670 |
| **C5a ORT +SD** | 2(28,65) | 5 (19,2) | 0,623 |
| **C5a ORT +2SD** | 1(33,3) | 6(20) | 0,523 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 3 (30) | 4 (17,4) | 0,646 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 2(28,6) | 5(19,2) | 0,623 |

| **Gebelikte trombositopeni derinleşmesi biyobelirteç ilişkisi** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Trombositopeni** | **n=** | **ORT ± SD** | **p** |
| **C3b absorbans** | Yok | 26 | 0,77± 0,52 | 0,413 |
| | Var | 7 | 0,61 ± 0,22 | |
| **C5a absorbans** | Yok | 26 | 12,86 ± 16,51 | 0,663 |
| | Var | 7 | 10,00 ± 8,23 | |
| **TNF-alfa absorbans** | Yok | 26 | 16,54 ± 4,54 | **0,045** |
| | Var | 7 | 33,05 ± 41,08 | |

Gebelik takibinde LN alevlenmesinin serum biyobelirteçleri olan ilişkisi tablo 43'de yer almaktadır. Gebelik sürecinde LN alevlenmesi geçiren hastalarda (n=10) geçirmeyenlere kıyasla istatiksel açıdan anlamlığa erişecek düzeyde daha yüksek TNF-alfa değerleri ve pozitiflik oranları saptandı(absorbans için p=0,048, ORT+2SD'e göre pozitiflik değeri için p=0,023). Diğer serum biyobelirteç analizleri ile LN alevlenmesi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 43.** SLE gebelerinde renal alevlenme ile serum biyobelirteçlerinin ilişkisi

| **SLE nefrit alevlenmesi geçiren hastalar içerisinde n=10** | | | |
|---|---|---|---|
| | **> n (%)** | **< n (%)** | **p** |
| **C3b ORT +SD** | 4 (23,5) | 6 (37,5) | 0,465 |
| **C3b ORT +2SD** | 3 (21,4) | 7 (36,8) | 0,455 |
| **C5a ORT +SD** | 1 (14,3) | 9 (34,6) | 0,397 |
| **C5a ORT +2SD** | 0 | 10 (33,3) | 0,536 |
| **TNF-Alfa ORT+SD** | 6 (50) | 4 (19) | 0,072 |
| **TNF-Alfa ORT+2SD** | 6 (60) | 4 (17,4) | **0,023** |

| **Gebelikte renal alevlenme ile biyobelirteç ilişkisi** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Renal alevlenme** | **n=** | **ORT ± SD** | **p** |
| **C3b absorbans** | Yok | 23 | 0,85 ± 0,53 | 0,139 |
| | Var | 10 | 0,55 ± 0,24 | |
| **C5a absorbans** | Yok | 23 | 14,31 ± 17,67 | 0,239 |
| | Var | 10 | 7,51 ± 4,25 | |
| **TNF-Alfa.absorbans** | Yok | 23 | 15,94 ± 7,85 | **0,048** |
| | Var | 10 | 41,20 ± 34,85 | |

SLE tanlı hastalar içerisinde, plasenta dokusu alındığı zaman hesaplanan hastalık aktivite skorları (SLEDAI-2K) ile plasenta histopatoloji bulguları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu analize ait veriler tablo 44'de görülmektedir.

**Tablo 44.** SLE tanılı hastaların plasenta dokusu alındığı zaman SLEDAI-2K skoru ile plasenta histopatolojileri arasındaki ilişki

| | **Histopatolojik bulgu** | **Plasenta Dokusu Alındığı Dönem SLEADI-2K skoru ORT ± SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var n=7 | 5,57 ± 4,68 | 0,786 |
| | Yok n=17 | 4,88 ± 4,68 | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var n=20 | 5,4 ± 5,68 | 0,537 |
| | Yok n=4 | 3,5 ± 4,43 | |
| **Villuslarda infarkt (fetal) n(%)** | Var n=10 | 5,6 ± 5,64 | 0,704 |
| | Yok n=14 | 4,71 ± 5,51 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Fetal vaskülopati n(%)** | Var n=3 | 6,66 ± 2,30 | 0,603 |
| | Yok n=21 | 4,85 ± 5,77 | |
| **Akselere villöz maturasyonu n(%)** | Var n=16 | 9,4 ± 5,9 | 0,13 |
| | Yok n=7 | 3,5 ± 4,27 | |
| **Distal villöz hipoplazi n(%)** | Var n=2 | 0,5 ± 0,7 | 0,201 |
| | Yok n=21 | 5,76 ± 5,51 | |
| **C4d ile plasenta boyanması n(%)** | Var n=17 | 6,94 ± 6,62 | 0,169 |
| | Yok n=10 | 3,5 ± 5,01 | |
| **TNF-Alfa ile plasenta boyanması n(%)** | Zayıf n=6 | 5,66 ± 5,42 | 1 |
| | Güçlü n=21 | 5,66 ± 6,64 | |

Plasenta C4d boyanması ile TNF-alfa'nın yüksek şiddette boyanmasının YD sonuçları ile arasındaki ilişkinin analizi tablo 45'de yer almaktadır. YD sonuçları ile immünohistokimyasal plasenta boyanmaları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 45.** Plasental C4d ve TNF-alfa boyanması ile fetal sonuçların ilişkisi

| **n(%)** | **TNF-alfa ile plasenta boyanma şiddeti** | | |
|---|---|---|---|
| | **Şiddetli** | **Hafif** | **p** |
| **IUGG** | 9 (42,9) | 2 (28,6) | 0,668 |
| **YD.Ağırlık < 10 percentil** | 4 (20) | 1 (14,3) | 1 |
| **YD Boy <10 percentil** | 3 (15) | 1(14,3) | 0,731 |
| **APGAR 1.dk skoru ≤7** | 10 (66,7) | 2 (40) | 0,347 |
| **APGAR 5.dk skoru ≤7** | 3 (20) | 0 | 0,539 |
| **YD ybu ihtiyacı** | 9 (47,4) | 2 (28,6) | 0,658 |
| **Solunum desteği ihtiyacı** | 5 (26,3) | 1 (14,3) | 1 |
| **Neonatal sepsis** | 4 (23,5) | 0 (0) | 0,283 |

| **n(%)** | **C4d ile plasenta boyanması** | | |
|---|---|---|---|
| | **Var** | **Yok** | **p** |
| **IUGG** | 8 (44,4) | 3 (30) | 0,689 |
| **YD.Ağırlık < 10 percentil** | 3 (17,6) | 2 (20) | 0,629 |
| **YD Boy <10 percentil** | 3 (17,6) | 1 (10) | 1 |
| **APGAR 1.dk skoru ≤7** | 8 (66,7) | 4 (50) | 0,648 |
| **APGAR 5.dk skoru ≤7** | 3 (25) | 0 | 0,242 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **YD ybu ihtiyacı** | 9(52,9) | 2(22,2) | 0,217 |
| **Solunum desteği ihtiyacı** | 5(31,3) | 1 (10) | 0,352 |
| **Neonatal sepsis** | 3 (20) | 1(11,1) | 1 |

**F. Serum biyobelirteçlerinin histopatoloji bulguları ile ilişkisi**

C3b, C5a ve TNF-alfa için serum absorbans değerlerinin plasenta histopatolojik bulgularıyla karşılaştırılması Tablo 46'da gösterilmiştir. Değerlendirilen histopatolojik bulgular ile biyobelirteçlerin serum absorbans değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

**Tablo 46.** Serum biyobelirteçleri ile plasental histopatolojik bulguların ilişkisi

| **Desidual İnflamasyon n (%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| C3b Absorbans | Var 11 (37,9) | 0,71 ± 0,35 | 0,604 |
| | Yok 18 (62,1) | 0,81 ± 0,58 | |
| C5a Absorbans | Var 11(37,9) | 14,07 ± 13,30 | 0,169 |
| | Yok 18 (62,1) | 9,12 ± 5,36 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 11 (37,9) | 16,78 ± 4,22 | 0,604 |
| | Yok 18 (62,1) | 16,78 ± 4,60 | |
| **Villus Vaskülopati n(%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
| C3b Absorbans | Var 4 (13,7) | 0,70 ± 0,25 | 0,768 |
| | Yok 25 (86,3) | 0,78 ± 0,53 | |
| C5a Absorbans | Var 4 (13,7) | 15,21 ± 9,11 | 0,339 |
| | Yok 25 (86,3) | 10,32 ± 9,35 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 4 (13,7) | 12,96 ± 2,14 | 0,048 |
| | Yok 25 (86,3) | 17,38 ± 4,36 | |
| **Villöz İnfarktüs n (%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
| C3b Absorbans | Var 11 (37,9) | 0,64 ± 0,24 | 0,302 |
| | Yok 18 (62,1) | 0,85± 0,60 | |
| C5a Absorbans | Var 11 (37,9) | 10,34 ± 10,34 | 0,772 |
| | Yok 18 (62,1) | 11,40 ± 10,80 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 11 (37,9) | 17,12 ± 3,91 | 0,749 |
| | Yok 18 (62,1) | 16,56 ± 4,75 | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
| C3b Absorbans | Var 24 (82,7) | 0,77 ± 0,53 | 0,929 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Yok 5 (17,24) | 0,75 ± 0,36 | |
| C5a Absorbans | Var 24 (82,7) | 10,35 ± 9,07 | 0,427 |
| | Yok 5 (17,24) | 14,17 ± 11,01 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 24 (82,7) | 17,28 ± 4,38 | 0,176 |
| | Yok 5 (17,24) | 14,33 ± 3,88 | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
| C3b Absorbans | Var 7 (31,8) | 0,60 ± 0,23 | 0,307 |
| | Yok 21 (68,18) | 0,83 ± 0,56 | |
| C5a Absorbans | Var 7 (31,8) | 10,46 ± 8,08 | 0,831 |
| | Yok 21 (68,18) | 11,36 ± 10,05 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 7 (31,8) | 17,62 ± 5,32 | 0,565 |
| | Yok 21 (68,18) | 16,47 ± 4,25 | |
| **Distal villöz hipoplazi n (%)** | | **ORT ± SD** | **p** |
| C3b Absorbans | Var 4 (14,2) | 0,81 ± 0,11 | 0,902 |
| | Yok 24 (85,71) | 0,77 ± 0,55 | |
| C5a Absorbans | Var 4 (14,2) | 8,08 ± 3,37 | 0,496 |
| | Yok 24 (85,71) | 11,65 ± 10,08 | |
| TNF-alfa Absorbans | Var 4 (14,2) | 19,39 ± 4,18 | 0,209 |
| | Yok 24 (85,71) | 16,32 ± 4,44 | |

Gebelik sonuçları ile plasenta histopatolojik bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 47,48 ve 49'da görülmektedir. Preeklampsi görülen ve plasenta dokusu olan hastalar içerisinde (n=5) musküler hipertrofi görülen hastalar toplam musküler hipertrofi görülen hastaların %44,4 ünü oluşturmaktaydı ve bu ilişki istatiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,026). Gebelik kaybı yaşayan ve histopatolojik inceleme için uygun olan 5 plasentanın dördünde(%80) villuslarda infarkt saptanırken, 1'inde (%20) ise saptanmamıştır. Villöz infarkt ile gebelik kaybı arasındaki bu ilişki istatiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,045).

**Tablo 47.** Preeklampsi olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi

| **Preeklampsi olan hastalar n=5** | | | |
|---|---|---|---|
| **n(%)** | **Var** | **Yok** | **p** |
| **Desidual İnflamasyon** | 1(9,1) | 4 (22,2) | 0,6 |
| **Fetal (villöz) Vaskülopati** | 1 (25) | 4 (16) | 0,553 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Villuslarda İnfarkt(fetal)** | 3 (27,3) | 2 (11,1) | 0,339 |
| **Desidual Vaskülopati** | 5 (20,8) | 0 | 0,553 |
| **Akselere Villöz Maturasyonu** | 3 (42,9) | 2 (9,5) | 0,082 |
| **Distal Villöz Hipoplazi** | 0 | 5 (20,8) | 1 |
| **Vaskuler konjesyon** | 2(25) | 3(15) | 0,606 |
| **Muskuler hipertrofi** | 4 (44,4) | 1 (5,3) | **0,026** |
| **C4 d ile plasenta boyanması** | 4 (19) | 1(10) | 1 |
| **TNF-alfa ile plasenta boyanması** | 4 (16,7) (Güçlü boyanma) | 1 (14,3) (zayıf boyanma) | 0,688 |

**Tablo 48.** HELLP sendromu olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi

| **HELLP sendromu olan hastalar n=2** | | | |
|---|---|---|---|
| **n(%)** | **Var** | **Yok** | **p** |
| **Desidual İnflamasyon** | 0 | 2(11,1) | 0,512 |
| **Fetal (villöz) Vaskülopati** | 1(25) | 1 (4) | 0,261 |
| **Villuslarda İnfarkt(fetal)** | 2 (18,2) | 0 | 0,135 |
| **Desidual Vaskülopati** | 2(8,3) | 0 | 1 |
| **Akselere Villöz Maturasyonu** | 1(14,3) | 1(4,8) | 0,444 |
| **Distal Villöz Hipoplazi** | 0 | 2(8,3) | 1 |
| **Vaskuler konjesyon** | 0 | 2(10) | 1 |
| **Muskuler hipertrofi** | 1 (11,1) | 1 (5,3) | 1 |
| **C4 d ile plasenta boyanması** | 1 (4,8) | 1(10) | 1 |
| **TNF-alfa ile plasenta boyanması** | 2 (8,3) (Güçlü boyanma) | 0 (zayıf boyanma) | 1 |

**Tablo 49**. Gebelik kaybı olan hastalarda plasenta patoloji bulgularının analizi

| **Gebelik kaybı olan hastalar içerisinde n=5** | | | |
|---|---|---|---|
| **n(%)** | **Var** | **Yok** | **p** |
| **Desidual İnflamasyon** | 3 (27,3) | 2 (11,1) | 0,339 |
| **Fetal (villöz) Vaskülopati** | 0 | 5 (20) | 1 |
| **Villuslarda İnfarkt(fetal)** | 4 (36,4) | 1 (5,6) | **0,045** |
| **Desidual Vaskülopati** | 3 (12,5) | 2 (40) | 0,195 |
| **Akselere Villöz Maturasyonu** | 1 (14,3) | 4 (19) | 1 |
| **Distal Villöz Hipoplazi** | 1 (25) | 4 (16,7) | 1 |
| **Vaskuler konjesyon** | 0 | 5 (25) | 0,281 |
| **Muskuler hipertrofi** | 0 | 5 (26,3) | 0,144 |
| **C4 d ile plasenta boyanması** | 5(23,8) | 2 (20) | 1 |
| **TNF-alfa ile plasenta boyanması** | 6 (25) (Güçlü boyanma) | 1 (14,3) (zayıf boyanma) | 1 |

Tablo 50 serum biyobelirteçleri ile plasental histopatolojik bulgularının ilişkisini göstermektedir. C5a ORT+ SD değeri üzerinde kalan hasta sayısı(pozitiflik) ile fetal vaskülopati bulgusu arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. (p=0,034). Diğer histopatolojik bulgular ile serum biyobelirteçleri arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 50.** Serum biyobelirteçler ile plasental histopatolojik bulgularının ilişkisi

| **Desidual inflamasyon n=11** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 5 (33,3) | 6 (42,9) | 0,710 | 5 (38,5) | 6 (37,5) | 0,628 |
| **C5a Absorbans** | 4 (57,1) | 7(31,8) | 0,375 | 2 (66,7) | 9 (34,6) | 0,539 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 3 (37,5) | 8 (38,1) | 0,659 | 2 (33,3) | 9 (39,1) | 1 |
| **Fetal vaskülopati n=4** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 2 (13,3) | 2(14,3) | 0,674 | 2(15,4) | 2 (12,5) | 0,617 |
| **C5a Absorbans** | 3 (42,9) | 1 (4,5) | **0,034** | 1 (33,3) | 3 (11,5) | 0,371 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 0 | 4(19,0) | 0,552 | 0 | 4 (17,4) | 0,553 |
| **Fetal infarktüs n= 11** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 4 (26,7) | 7(50) | 0,264 | 3 (23,1) | 8 (50) | 0,249 |
| **C5a Absorbans** | 3 (42,9) | 8 (36,4) | 1 | 1 (33,3) | 10 (38,5) | 0,684 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 3 (37,5) | 8 (38,1) | 0,659 | 1 (16,7) | 10 (43,5) | 0,362 |
| **Desidual vaskülopati n=24** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 12(80) | 12 (85,7) | 1 | 10(76,9) | 14 (87,5) | 0,632 |
| **C5a Absorbans** | 4 (57,1) | 20 (90,9) | 0,075 | 2 (66,7) | 22 (84,6) | 0,446 |
| **TNF -alfa Absorbans** | 7 (87,5) | 17 (81) | 1 | 6(100) | 18 (78,3) | 0,553 |
| **Akselere villöz maturasyon n=7** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **C3b Absorbans** | 3 (20) | 4 (30,8) | 0,670 | 2 (15,4) | 5 (33,3) | 0,396 |
| **C5a Absorbans** | 2 (28,6) | 5 (23,8) | 1 | 1 (33,3) | 6 (24) | 1 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 3 (37,5) | 4 (20) | 0,371 | 2 (33,3) | 5 (22,7) | 0,622 |
| **Distal villöz hipoplazi n=4** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 3(20) | 1 (7,7) | 0,600 | 3 (23,1) | 1 (6,7) | 0,311 |
| **C5a Absorbans** | 1(14,3) | 3 (14,3) | 1 | 0 | 4(16) | 1 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 2 (25) | 2 (10) | 0,555 | 2 (33,3) | 2 (9,1) | 0,191 |
| **Muskuler hipertrofi n=9** | | | | | | |
| | **ORT ± SD** | | | **ORT ± 2SD** | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 5 (33,3) | 4 (30,8) | 0,604 | 4 (30,8) | 5 (33,3) | 0,604 |
| **C5a Absorbans** | 1(14,3) | 8 (38,1) | 0,371 | 1(33,3) | 8 (32) | 0,704 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 3 (37,5) | 6 (30) | 1 | 3 (50) | 6 (27,3) | 0,352 |
| **Vaskuler konjesyon n=8** | | | | | | |
| | **>** | **<** | **p** | **>** | **<** | **p** |
| **C3b Absorbans** | 4 (26,7) | 4(30,8) | 1 | 2 (15,4) | 6 (40) | 0,221 |
| **C5a Absorbans** | 0 | 9(38,1) | 0,075 | 0 | 8 (32) | 0,536 |
| **TNF-alfa Absorbans** | 2 (25) | 6 (30) | 1 | 2 (33,3) | 6 (27,3) | 1 |

Serumda biyobelirteçleri ile plasental immünohistokimyasal bulguların ilişkisi Tablo 51'de yer almaktadır. Biyobelirteçler absorbans değerlerine göre ve sağlıklı kontrol gruba göre belirlenen ORT+ SD ile ORT+2SD absorbans değerlerinin üzerinde kalan hasta sayılarına (pozitiflik) göre analiz edildiğinde de biyobelirteçlerle plasental C4d ve TNF-alfa boyanması arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 51.** Plasental TNF-alfa ve C4 ile boyanma özellikleri ile serum C3b C5a ve TNF alfa absorbans değerleri karşılaştırılması

| **Plasenta TNF-Alfa ile boyanma** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Yüksek Şiddette 24 (75)** | **Hafif şiddetle 8 (25)** | **p** |
| **C3b absorbans ORT ± SD** | 0,75 ± 0,53 | 0,75 ± 0,33 | 0,970 |
| **C5a absorbans ORT ± SD** | 9,56 ± 4,84 | 14,33 ± 15,99 | 0,195 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **TNF-Alfa absorbans ORT ±SD** | 21,56 ± 22,61 | 15,28 ± 4,74 | 0,446 |
| **Plasenta C4d ile boyanma** | | | |
| | **Boyanma var n=21 (66,6)** | **Boyanma yok 11 (33,3)** | **p** |
| **C3b absorbans ORT ± SD** | 0,71 ± 0,26 | 0,84 ± 0,75 | 0,455 |
| **C5a absorbans ORT ± SD** | 11,47 ± 10,77 | 9,39 ± 3,39 | 0,539 |
| **TNF-Alfa absorbans ORT ±SD** | 21,84 ± 24,15 | 16,46 ± 5,25 | 0,475 |

SLE tanılı hastalar içerisinde plasenta alındığı dönemdeki SLEADI-2K skoru ile histopatolojik bulguların ilişkisini gösteren analiz tablo 52'de gösterilmektedir. SLEADI-2K SLE hastalık aktivite skoru hesaplandığı için bu ilişki analizinde primer AFS hastaları dahil edilmemiştir. SLEADI-2K skorları ile histopatolojik bulgular arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

**Tablo 52.** SLEADI-2K skorları ile plasenta histopatolojik bulguların analizi

| **Histopatolojik bulgu** | **Var /Yok** | **Plasenta alındığı dönem SLEADI-2K ORT ± SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var 7 (29,1) | 5,57 ± 4,68 | 0,786 |
| | Yok 17 (70,9) | 4,88 ± 4,68 | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var 20 (83,3) | 5,4 ± 5,68 | 0,537 |
| | Yok 4 (16,6) | 3,5 ± 4,43 | |
| **Villuslarda infarkt n (%)** | Var 10(41,6) | 5,6 ± 5,64 | 0,704 |
| | Yok 14(58,4) | 4,71 ± 5,51 | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var 3 (12,5) | 6,66 ± 2,30 | 0,603 |
| | Yok 21 (87,5) | 4,85 ± 5,77 | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var 16 (69,5) | 9,4 ± 5,9 | 0,13 |
| | Yok 7 (30,4) | 3,5 ± 4,27 | |
| **Distal villöz hipoplazi n (%)** | Var 2 (8,7) | 0,5 ± 0,7 | 0,201 |
| | Yok 21 (91,3) | 5,76 ± 5,51 | |
| **C4d ile plasenta boyanması n (%)** | Var 17 (63) | 6,94 ± 6,62 | 0,169 |
| | Yok 10 (37) | 3,5 ± 5,01 | |
| **TNF-alfa ile plasenta boyanması** | Zayıf 6 (22,2) | 5,66 ± 5,42 | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **n (%)** | Güçlü 21 (77,7) | 5,66 ± 6,64 | |

Hastaların serum alınan döneme ait SLEADI-2K skorları ile gebelik takiplerinde preeklampsi, HELLP sendromu ve gebelik kaybı geçiren hastaların ilişkisine ait bilgilere tablo 53'de yer verilmiştir. (SLEADI-2K SLE hastalık aktivite skoru hesaplandığı için bu ilişki analizinde primer AFS hastaları dahil edilmemiştir). Preeklampsi geçiren hastaların geçirmeyenlere kıyasla istatiksel açıdan daha yüksek SLEADI-2K skoruna sahip oldukları tespit edildi (p<0,001). Gebelik kaybı yaşayan ve HELLP sendromu geçiren hastalar istatiksel olarak anlamlı düzeye erişemese de diğer hastalara kıyasla daha yüksek SLEADI-2K skoruna sahipti.

**Tablo 53.** SLEDAI-2K skorları ile maternal sonlanımlar arasındaki ilişki

| **Preeklampsi n (%)** | | | |
|---|---|---|---|
| | Var<br>6 (20,68) | Yok<br>23 (79,31) | p |
| **SLEADI-2K skoru ORT ± SD** | 12,66 ± 6,28 | 3,78 ± 3,82 | **<0,001** |
| **HELLP sendromu n(%)** | | | |
| | Var<br>2 (6,9) | Yok<br>27 (93,1) | p |
| **SLEADI-2K skoru ORT ± SD** | 12 ± 5,65 | 5,1 ± 5,46 | 0,099 |
| **Gebelik kaybı n(%)** | | | |
| | Var<br>4 (20,68) | Yok<br>27 (79,31) | p |
| **SLEADI-2K skoru ORT ± SD** | 8 ± 6,73 | 5,2 ± 5,52 | 0,374 |

SLE hastalarında prekonsepsiyonel (gebelik öncesi 6.ay) dönemdeki SLICC hasar skoru ile gebelik sonuçlarının ilişkisi Tablo 54'de gösterilmiştir. (SLE ilişkili hasar skoru hesaplanması nedeniyle primer AFS tanılı hastalar bu analize dahil edilmemiştir.) Gebelik öncesi dönem SLICC hasar skoru ile gebelik kaybı gelişmesi ve gebenin yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. (p değerleri sırasıyla 0,024 ve 0,005). Diğer gebelik sonlanımları ile SLICC hasar skoru arasında istatiksel açından anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 54.** SLE hastalarında prekonsepsiyonel (gebelik öncesi 6.ay) dönemdeki SLICC hasar skoru ile gebelik sonuçlarının ilişkisi

| **Gebelik öncesi SLICC hasar skorları** | | |
|---|---|---|
| **Gebelik kaybı n(%)** | | **p** |
| Var<br>5 (16,1) | Yok<br>26 (83,8) | **0,024** |

| | | |
|---|---|---|
| 4,40 ± 2,51 | 0,46 ± 0,90 | |
| **Preeklampsi n (%)** | | **p** |
| Var<br>6 (19,3) | Yok<br>25 (80,6) | 0,222 |
| 2,50 ± 3,01 | 0,76 ± 1,45 | |
| **HELLP sendromu n (%)** | | **p** |
| Var<br>2 (6,4) | Yok<br>29 (93,5) | 0,580 |
| 4 ± 5,65 | 0,90 ±1,47 | |
| **Plasenta C4d ile boyanma n (%)** | | **p** |
| Var<br>18 (64,2) | Yok<br>10 (35,7) | 0,679 |
| 1,33 ± 1,68 | 1 ± 2,53 | |
| **Plasenta TNF –Alfa ile boyanma n (%)** | | **p** |
| Şiddetli<br>22 (81,2) | Hafif<br>6 (18,7) | 0,457 |
| 1,36 ± 2,19 | 0,67 ± 0,81 | |
| **IUGG n (%)** | | **p** |
| Var<br>11 (39,2) | Yok<br>17 (60,7) | 0,5 |
| 0,73 ±1 | 0,47 ± 0,94 | |
| **YD ağırlık < 10 percentil n (%)** | | **p** |
| <10 percentil<br>5 (18,5) | >10 percentil<br>22 (81,4) | 0,007 |
| 0 ± 0 | 0,64 ± 1,0 | |
| **YD boy < 10 percentil n (%)** | | **p** |
| <10 percentil<br>4 (14,8) | >10 percentil<br>23 (85,1) | 0,967 |
| 0,52 ± 0,99 | 0,50 ± 0,577 | |
| **Gebe yoğunbakım ihtiyacı n (%)** | | **p** |
| Var<br>2 (8) | Yok<br>23 (92) | **0,005** |
| 4 ± 5,66 | 0,52 ± 0,99 | |
| **Yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı n (%)** | | **p** |
| Var<br>11 (42,2) | Yok<br>15 (57,7) | 0,661 |
| 0,64 ± 1,02 | 0,47 ± 0,91 | |

SLE gebe hastalar gebelik öncesi dönemde LN olanlar ve olmayanlar şeklinde karşılaştırıldığında, biyobelirteçlerin absorbans değerleri ve yüzde olarak bağlanma oranları ile istatiksel açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Bu ilişkiye ait analiz sonuçları Tablo 55'de verilmiştir.

**Tablo 55.** SLE nefriti olanlar ile olmayanların biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması

| **Lupus nefriti** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Var**<br>**15 (50)** | **Yok**<br>**15 (50)** | **p** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C3b absorbans** | 0,77 ± 0,66 | 0,65 ± 0,20 | 0,508 |
| **C5a absorbans** | 7,69 ± 2,64 | 15,02 ± 19,87 | 0,168 |
| **TNF-Alfa absorbans** | 25,04 ± 28,17 | 15,28 ± 4,27 | 0,195 |

LN ile gebelik(maternal-fetal) sonlanımları ve histopatoloji bulguları arasındaki ilişki Tablo 59'da verilmiştir. Öncesinde LN tanısı olup gebeliğinde preeklampsi geçiren hastalar (n=5) tüm preeklampsi geçiren hastaların %83,3 ünü oluşturması dikkat çekmekteydi. Ancak bu ilişki istatiksel açıdan fark oluşturacak boyutta değildi (p=0,078). LN ile diğer gebelik sonlanımları ve histopatolojik bulgular arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 56.** LN olan hastalar içerisinde maternal-fetal sonlanımlar ile histopatoloji bulgularının karşılaştırılması

| **LN olan hastalar içerisinde** maternal-fetal sonlanımlar ile histopatoloji bulgularının karşılaştırılması | | |
|---|---|---|
| **Preeklampsi** | | **p** |
| Var | Yok | **0,078** |
| 5 (83,3) | 11 (39,3) | |
| **HELLP sendromu** | | |
| Var | yok | 0,727 |
| 1 (50) | 15 (46,9) | |
| **Gebelik kaybı** | | |
| Var | yok | 0,164 |
| 4 (80) | 12 (41,4) | |
| **İntrahepatik kolestaz** | | |
| Var | yok | 1 |
| 0 | 16 (100) | |
| **C4d ile boyanma** | | |
| Var | yok | 1 |
| 9 (45) | 5 (50) | |
| **TNF-alfa ile Boyanma** | | |
| yüksek şiddet | Hafif şiddet | 1 |
| 11 (47,8) | 3(42,9 ) | |
| **Desidual inflamasyon** | | |
| Var | yok | 0,683 |
| 3 (33,3) | 8 (47,1) | |
| **Villöz vaskülopati** | | |
| Var | yok | 0,238 |
| 0 | 11 (47,8) | |
| **Villöz infarktüs** | | |
| Var | yok | 0,588 |
| 4 (40) | 7 (43,8) | |
| **Desidual vaskülopati** | | |
| Var | Yok | 0,614 |
| 10 (45,5) | 1 (25) | |
| **Akselere villöz maturasyon** | | |
| Var | Yok | 0,656 |

| | | |
|---|---|---|
| 4 (57,1) | 7 (38,9) | |
| **Distal villöz hipoplazi** | | |
| Var | Yok | 0,487 |
| 0 | 11(47,8) | |
| **IUGG** | | |
| Var | Yok | 0,710 |
| 5 (45,5) | 6 (37,5) | |
| **YD ağırlık <10 percentil** | | |
| <10 | >10 | 0,620 |
| 3 (60) | 8 (38,1) | |
| **YD boy <10 percentil** | | |
| <10 | >10 | 1 |
| 2 (50) | 9 (40,9) | |
| **Preterm doğum** | | |
| Var | Yok | 0,246 |
| 8 (53,3) | 3 (27,3) | |
| **Maternal yoğun bakım ihtiyacı** | | |
| Var | Yok | 0,199 |
| 2 (100) | 9 (40,9) | |
| **YD yoğun bakım ihtiyacı** | | |
| Var | Yok | 0,116 |
| 7 (63,6) | 4 (28,6) | |

SLE/AFS gebe grubu içerisinde LAK+ ve LAK- gebelere ait sonuçları arasındaki ilişki Tablo 57'de görülmektedir. LAK pozitifliği ile desidual inflamasyon histopatolojisi, plasental C4d ile boyanma ve YD yoğun bakım ünitesinde takip edilme gereksinimi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. (p değerleri sırasıyla 0,042, 0,011 ve 0,012 ). Diğer gebelik sonlanımları ile plasenta histopatolojik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 57.** LAK pozitifliği ile maternal/fetal gebelik sonuçları ve plasenta patolojilerinin ilişkisi

| **Preeklampsi** | | **p** |
|---|---|---|
| Var | Yok | 0,658 |
| 3 (50) | 11 (36,7) | |
| **HELLP sendromu** | | **p** |
| Var | yok | 1 |
| 1 (50) | 13 (38,2) | |
| **Gebelik kaybı** | | **p** |
| Var | yok | 0,064 |
| 5 (71,4) | 9 (31) | |
| **İntrahepatik kolestaz** | | **p** |
| Var | yok | 1 |
| 0 | 14 (40) | |
| **C4d ile Boyanma** | | **p** |
| Var | yok | **0,011** |
| 13 (59,1) | 1 (10) | |

| **TNF-alfa ile Boyanma** | | **p** |
|---|---|---|
| yüksek şiddet | Hafif şiddet | 0,703 |
| 10 (41,7) | 4 (50) | |
| **Desidual İnflamasyon** | | **p** |
| Var | yok | **0,042** |
| 7 (63,6) | 4 (23,5) | |
| **Villöz vaskülopati** | | **p** |
| Var | yok | 0,664 |
| 1 (33,3) | 10 (40) | |
| **Villöz infarktüs** | | **p** |
| Var | yok | 0,248 |
| 6 (54,5) | 5 (29,4) | |
| **Desidual Vaskülopati** | | **p** |
| Var | Yok | 0,671 |
| 9 (39,1) | 2 (40) | |
| **Akselere villöz maturasyon** | | **p** |
| Var | Yok | 0,617 |
| 3 (42,9) | 8 (40) | |
| **Distal villöz hipoplazi** | | **p** |
| Var | Yok | 1 |
| 1 (33,3) | 10 (41,7) | |
| **Vasküler konjesyon** | | **p** |
| Var | Yok | 0,586 |
| 3 (37,5) | 8(42,1) | |
| **Vasküler trombus** | | **p** |
| Var | Yok | 1 |
| 1(50) | 10(40) | |
| **Musküler Hipertrofi** | | **p** |
| Var | Yok | 0,692 |
| 3(33,3) | 8 (44,4) | |
| **IUGG** | | **p** |
| Var | Yok | 0,127 |
| 6 (50) | 4 (21,1) | |
| **YD Ağırlık <10 percentil** | | **p** |
| <10 | >10 | 0,329 |
| 3 (50) | 6 (25) | |
| **YD Boy <10 percentil** | | **p** |
| <10 | >10 | 1 |
| 1(25) | 8 (30,8) | |
| **Preterm doğum** | | **p** |
| Var | Yok | 0,691 |
| 6 (35,3) | 3(23,1) | |
| **Maternal yoğun bakım ihtiyacı** | | **p** |
| Var | Yok | 1 |
| 1 (50) | 8 (30,8) | |
| **YD yoğun bakım ihtiyacı** | | **p** |
| Var | Yok | **0,012** |
| 7(58,3) | 2 (11,8) | |

Yenidaoğan sonlanımları ile plasental histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiler tablo 58-65 arasında gösterilmektedir. Doğum sonucunda YD'da IUGG saptananlar içerisinde desidual inflamasyon bulgusu olan hastalar (n=7), plasentalarında desidudal inflamasyon bulgularına saptanan tüm hastaların %77,8 ini oluşturmaktaydı. IUGG ile desidual inflamasyon arasındaki bu ilişki istatiksel açıdan anlamlı düzeydeydi. (p=0,005). Benzer şekilde desidual inflamasyon bulgusu ile YD ağırlığı 10.percentilden az olanlar (p=0,023), APGAR 1.dk skoru 7 ve altında olan gebelikler (p=0,048) ve YD yoğun bakım ihtiyacı olanlar (p=0,028) arasında da istatiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer fetal- YD sonlanımları ile histopatolojik bulgular arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 58.** IUGG ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki

| | **IUGG olanların içerisinde** | | p |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | **0,005** |
| | 7(77,8) | 3 (17,6) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,234 |
| | 5 (55,6) | 5 (29,4) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,625 |
| | 8 (36,4) | 2 (50) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 0,673 |
| | 3 (42,9) | 6 (33,3) | |
| **Distal villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 0,280 |
| | 0 | 9 (40,9) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,401 |
| | 2 (22,2) | 7 (43,8) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,394 |
| | 4 (50) | 5 (29,4) | |

**Tablo 59.** Yenidoğan düşük doğum ağırlığı (<10.percentil) ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki

| | **YD ağırlık <10 percentil olan doğumların içerisinde** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | **0,023** |
| | 4 (50) | 1 (5,9) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 0,549 |
| | 0 | 5 (23,8) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,283 |
| | 3(37,5) | 2 (11,8) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,504 |
| | 4 (18,2) | 1 (33,3) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (16,7) | 3 (16,7) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 0 | 4 (19) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (11,1) | 3 (20) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,091 |
| | 3 (37,5) | 1 (6,3) | |

**Tablo 60.** Yenidoğan düşük boy uzunluğu (<10.percentil) ile plasenta patolojileri arasındaki ilişki

| | **YD Boy <10 percentil olan doğumların içerisinde** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | 0,570 |
| | 2(25) | 2 (11,8) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 1 |
| | 0 | 4 (19) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,570 |
| | 2 (25) | 2 (11,8) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,422 |
| | 3 (14,4) | 1 (33,3) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (16,7) | 2 (11,1) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 0 | 3 (14,3) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,692 |
| | 1(11,1) | 2 (13,3) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,249 |
| | 2 (25) | 1 (6,3) | |

**Tablo 61.** Yenidoğan 1.dk APGAR skorları (7 ve 7 nin altında olan hastalar) ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki

| | **APGAR 1.dk <7 olan gebelikler** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | **0,048** |
| | 6 (85,7) | 5 (38,5) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 0,566 |
| | 1 (33,3) | 10 (58,8) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,670 |
| | 5 (62,5) | 6 (50) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,711 |
| | 10 (55,6) | 1 (50) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 0,562 |
| | 3 (75) | 7 (46,7) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 0,737 |
| | 1 (50) | 9 (52,9) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,350 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 2 (33,3) | 8 (61,5) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,303 |
| | 4 (80) | 6 (42,9) | |

**Tablo 62.** Yenidoğan 5.dk APGAR skorları (7 ve 7 nin altında olan hastalar) ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki

| | **APGAR 5.dk <7 olan gebelikler** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | 0,528 |
| | 2 (28,6) | 1 (9,1) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 0,314 |
| | 1 (50) | 2 (12,5) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,069 |
| | 3 (37,5) | 0 | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,167 |
| | 2(11,8) | 1(100) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 0,121 |
| | 2 (50) | 1 (7,7) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 0 | 3 (18,8) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,515 |
| | 2 (33,3) | 1 (9,1) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,191 |
| | 2 (40) | 1 (8,3) | |

**Tablo 63.** Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan gebelikler ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki

| | **YD yoğunbakım ihtiyacı olan gebelikler içerisinde** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | **0,028** |
| | 6 (75) | 4(25) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 0,615 |
| | 1 (25) | 9 (45) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,673 |
| | 4 (50) | 6 (37,5) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 0,670 |
| | 9 (40,9) | 1 (50) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 3 (50) | 7 (41,2) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (33,3) | 9 (45) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,669 |
| | 3(33,3) | 7 (50) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,221 |
| | 5 (62,5) | 5 (33,3) | |

**Tablo 64.** Yenidoğan solunum desteği ihtiyacı olan doğumlar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki

| | **YD solunum desteği ihtiyacı olan doğumlar içerisinde** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | 0,698 |
| | 2 (25) | 4 (25) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 0,749 |
| | 1(25) | 5 (25) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,069 |
| | 4(50) | 2 (12,5) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 5 (23,8) | 1 (33,3) | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 0,279 |
| | 3 (50) | 3(17,5) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 0,539 |
| | 0 | 6 (30) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 2 (22,2) | 4 (28,6) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 0,621 |
| | 3 (37,5) | 3 (20) | |

**Tablo 65.** Yenidoğan sepsisi olan doğumlar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki

| | **Neonatal Sepsis ile sonuçlanan doğumlar içerisinde** | | **p** |
|---|---|---|---|
| **Desidual inflamasyon n(%)** | Var | Yok | 0,565 |
| | 2 (28,6) | 2 (13,3) | |
| **Fetal vaskülopati n (%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (25) | 3 (16,7) | |
| **Fetal infarktüs n(%)** | Var | Yok | 0,565 |
| | 2 (28,6) | 3 (13,3) | |
| **Desidual vaskülopati n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 4 (21,1) | 0 | |
| **Akselere villöz maturasyon n(%)** | Var | Yok | 0,696 |
| | 1 (20) | 3 (18,8) | |
| **Distal Villöz hipoplazi n(%)** | Var | Yok | 0,489 |
| | 1 (33,3) | 3 (16,7) | |
| **Muskuler hipertrofi n(%)** | Var | Yok | 0,574 |
| | 2 (28,6) | 2 (14,3) | |
| **Vasküler konjesyon n(%)** | Var | Yok | 1 |
| | 1 (14,3) | 3 (21,4) | |

## VI. TARTIŞMA

Bu çalışmada SLE ve/veya AFS'li hastalarla sağlıklı gebelerin gebelik sonuçlarının ve plasenta histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması, gebe SLE ve/veya AFS'li hastalarda kompleman sistemi aktivasyonunun ve TNF-alfa'nın etkisinin hem serum hem plasental doku

düzeyinde uygun kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Doğum trimesterine ait serumlarda C3b, C5a ve TNF-alfa düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışılmış, plasentaların histopatolojik incelemesi yapılmış, C4b ve TNF-alfa ile immunohistokimyasal boyanmaları incelenmiştir.

Maternal ve fetal olumsuz gebelik sonuçları açısından sağlıklı gebeliklerle karşılaştırma yapıldığında SLE/AFS gebeliklerinde preterm doğum ve IUGG sıklığının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiş, bu gebelerde YD ağırlığının, boy percentil değerlerinin ve 1.dk APGAR skorlarının daha düşük, maternal hastane yatış sürelerinin ise daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Preeklampsi ve HELLP gelişen SLE/AFS'li gebelerde SLEADI-2K skorlarının daha yüksek olduğu, anlamlı düzeye ulaşmasa da (yetersiz hasta sayısından kaynaklandığı düşünülmüştür) lupus nefritli hastalarda preeklampsi sıklığının artmış olduğu saptanmıştır.

Hastalık hasarı açısından değerlendirildiğinde ise gebelik kaybı ve gebelik döneminde maternal yoğun bakım ihtiyacı gelişenlerde gebelikten 6 ay öncesine ait SLE kümülatif hasar skorunun (SDI) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sağlıklı gebelerin plasentaları ile SLE/AFS gebe hastaların plasental örneklerinin histopatolojik açıdan özellikleri karşılaştırıldığında SLE/AFS'lilerde desidual inflamasyon, desidual vaskülopati, desidual aterozis ve akselere villöz maturasyon anlamlı derecede fazla tespit edilmiştir. Literatürde yer alan plasental patolojik değerlendirme çalışmalarında sözü geçen histopatolojik bulguların gebelik öncesi kronik hastalık öyküsü bulunan (esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, başta SLE olmak üzere diğer romatolojik hastalıklar vb ) veya gebelikte preeklampsi geçiren hastalara ait plasenta örneklerinde sağlıklılara göre daha fazla oranda saptandığı bildirilmiştir. Ancak olumsuz maternal ya da fetal sonlanımlarla ilişkili olan histopatolojik karakterler konusunda fikir birliğine ulaşacak yeterlilikte çalışma yer almamaktadır. Çalışmamızda SLE/AFS'li preeklampsi gelişen, IUGG saptanan ve yeni doğanı yoğun bakım ihtiyacı olan gebelerin plasental örneklerinde sırasıyla desidual vaskülopati, desidual inflamasyon ve villöz infarkt sıklığı artmış bulunmuştur.

Serum C3b düzeyi SLE/AFS gebe grubunda, her 3 kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken C5a düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. C3b ile C5a, kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin bağımlı yolaklarının C3 yıkımı düzeyinde (C3 konvertaz) ortak sonla birleşmesi sonrasında oluşan aktif kompleman ürünleridir. C3b düzeylerinin SLE/AFS'li gebelerde gebe olmayan SLE/AFS'lilere ve sağlıklı gebelerde de sağlıklılara göre yüksek saptanması C3b oluşumunun hastalık (SLE/ AFS)

etkisinin yanı sıra gebelik etkisiyle de kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu yükselebileceğini göstermektedir. C3b ve 5a'nın maternal ve fetal olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkileri değerlendirildiğinde sadece C5a'nın, anlamlılığa erişemese de, preeklampsi, HELLP sendromu ve gebelik kaybı olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hasta sayısının artması durumunda anlamlı bir ilişki yakalanabileceği düşünülmüştür.

SLE/AFS'li gebeler ve sağlıklı gebe plasentalarının çalışmamız için seçilen kompleman ürünü C4d ile immünohistokimyasal boyanma özellikleri karşılaştırıldığında, SLE/AFS'li gebe grupta sağlıklı gebelere göre plasenta C4d boyanmasının belirgin derecede fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu SLE/AFS'li gebelerde plasental doku düzeyinde de kompleman sisteminin aktif olduğunu göstermektedir. C4d kompleman klasik yolak aktivasyonunun son ürünlerinden biridir. Plasental C4d boyanması özellikle fetal intrauterin gelişme geriliği olan, düşük APGAR skorlu, yeni doğanı yoğun bakım ihtiyacı ve solunum desteği gerektiren SLE/AFS gebeliklerinde daha fazla bulunmuştur. Gebelik kaybı, preeklampsi ve HELLP sendromu gelişen hastalarda plasental C4d ile boyanma açısından ulaşılamayan istatiksel anlamlı ilişkinin hasta sayı yetersizliğinden kaynaklanma olasılığı ön planda düşünülmüştür. Lupus antikoagülan aktivitesi olan SLE/AFS gebeliklerinin plasental örneklerde C4d ile immünohistokimyasal boyanma belirgin şekilde yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgu aPL tarafından kompleman sistemi aktivasyonu olabileceğini düşündürmektedir.

Komplemanla ilişkili serum ve doku düzeyindeki sonuçlarımız SLE/ AFS gebelerine ait olumsuz gebelik sonlanımlarında, komplemanın klasik ve alternatif yolunun aktif olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmanın kompleman aktivasyon yolaklarına özgü faktör Bb, Faktör D gibi diğer biyobelirteçlerin de eklenerek zenginleştirilmesi daha ileri yorum yapılabilmesine olanak tanıyacaktır.

Serum TNF-alfa serum düzeyi ve pozitiflik oranı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında SLE/AFS gebe grubunda daha yüksek saptanmış, preeklampsi gelişen gebelerde anlamlılığa ulaşmıştır. SLE/AFS'li ve sağlıklı gebelere ait plasenta dokuların tamamında TNF-alfa ile boyanma saptanmıştır. Ancak hastalar TNF-alfa ile boyanma şiddetine göre tekrar değerlendirildiğinde SLE/AFS'li gebelerde sağlıklılara göre belirgin yüksek şiddette boyanma olduğu gözlenmiştir. Bu durum plasenta oluşumu ve gelişmi sürecinde $TH_1$ aracılı sitokin yanıtının önemli bir göstergesi olan TNF-alfa'nın SLE/AFS li hastalarda doku düzeyinde daha yüksek seviyelerde olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda plasental TNF-alfa boyanması preeklampsi geçiren SLE/AFS hastalarında serumdakinin aksine daha yüksek saptanamamıştır. Literatürde serum TNF-alfa düzeyi ile olumsuz gebelik sonlanımları arasında

tanımlanan ilişkilerden biri olan TNF-alfa ile preeklampsi arasındaki ilişki çalışmamızda doku düzeyinde olmasa da serum düzeyinde gösterilmiştir. Ancak, yayınlanmış diğer çalışmalarda öncesinde herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve gebeliğinde preeklampsi geçiren hastalarda da serum TNF-alfa düzeylerinin preeklampsi geçirmeyenlere göre daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki gebe kontrol grubu gebelik seyir ve sonlanımları yönünden tamamen sağlıklı gebelerden oluşmakta ve bu grupta preeklampsi geçiren hasta bulunmamaktadır. Bu nedenle serum TNF-alfa düzeyleri, preeklampsi geçiren başlangıçta sağlıklı gebeler ile SLE/AFS gebeliği seyrinde gelişen preeklampsi hastaları arasında karşılaştırılamamıştır. Olumsuz gebelik sonlanımları olan SLE/AFS hastalarının yeni gebeliklerinde TNF-alfa inhibitörünün kullanıldığı ve halen devam eden çalışmada TNF-alfa inhibitörünün hastalık ilişkili gebelik morbiditelerini azaltabileceği hipoteziyle yola çıkılmıştır. Çalışma sonuçları heyecanla beklenmektedir.

Çalışmamızda yer alan SLE hastalarında serum alınan döneme ait SLE hastalık aktivite skorları (SLEADI-2K) ile serum biyobelirteçleri arasında anlamlı istatiksel ilişki saptanamamasına rağmen, SLE/AFS gebe hasta grubunda gebelikte trombositopeni ve lupus nefriti şeklinde hastalık alevlenmesi olanlarda serum TNF-alfa düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayımız tanımlanan hasta popülasyonuna yönelik genel çıkarım yapmak için yeterli düzeyde değildir. Serum aktive kompleman ürünlerinin (C3b ve C5a) ortam ve saklama koşullarından (ısı, serum örneği çözünme şartları, örneklerin saklanma süreleri) kolayca etkilenmesi ve çalışma süresinin bekletildikçe konsantrasyon miktarının azalabilmesi hastalara ait biyobelirteçlerin gerçek değerini ölçülmesinin önünde bir engel oluşturmuş olabilir. Ayrıca SLE/AFS gebe grubundaki hastalarının ulaşılabilen son trimestrlarına ait serum örnekleri sağlıklın gebe grubunun çoğunlukla 3.trimestr döneminde elde edilen serum örnekleriyle karşılaştırılmıştır. Gebelikte fizyolojik olarak kompleman üretiminin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle SLE/AFS gebe grubunda bir kısmı erken gebelik kaybı, preeklampsi, plasental yetmezlik ya da hastalık aktivasyonunu nedenli preterm doğum oranı sağlıklı gebe grubuna göre oldukça fazla olduğu göz önünde bulundurulursa, SLE/AFS gebeler ile sağlıklı gebe grubuna ait kompleman ara ürünlerinin istatiksel analizi belirtilen nedenlerden etkilemiş olabilir.

Kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız spesifik bir hasta grubunda tek merkezden konu uzmanlarınca yakın takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Farklı etkenlerden etkilenebilecek serolojik testlerle sınırlı kalınmamış doku düzeyinde de inceleme yapılmıştır. Literatürde

SLE/AFS grubunda plasental doku incelemesi ile desteklenen çalışma sayısı son derece azdır. Bu nedenle bulgularımız bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılabilecek gelecek çalışmalara bir öncü niteliğindedir.

Sonuçlarımız, gelecekte, kompleman sistemi ve TNF-alfa yolağı ile ilgili biyobelirteçlerin özellikle gebelikte SLE/AFS ilişkili gebelik morbiditelerini erken dönemde tespit edebilme imkanı sunabileceğini düşündürmekte ve bu yolakları hedef alabilecek tedavi modaliteleriyle olumsuz fetal ve maternal gebelik sonuçlarının önlenebileceği umudunu vermektedir.

## VII. SONUÇ

Bulgularımız SLE/AFS'li gebelerde TNF-alfa ve kompleman sisteminin aktivasyonunu serum ve özellikle plasenta düzeyinde göstermekte ve olumsuz gebelik seyir ve sonuçlarıyla ilişkisini desteklemektedir. Gelecekte bu biyobelirteçlerin gebelik takibinde kullanımı, ilgili yolakları hedef alan yeni tedavilere olanak tanıyarak maternal/fetal prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

## VII. KAYNAKÇA

1. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2021;80(1):14-25.

2. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4(1):17103. doi: 10.1038/nrdp.2017.103.

3. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(3):397-414. Epub 20171011. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.011. PubMed PMID: 29224680.

4. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2020;64:24-30. doi: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002.

5. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;5(11):2060-8. doi: 10.2215/cjn.00240110.

6. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Frontiers in Immunology. 2015;6. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262.

7. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. J Immunol. 2005;174(1):485-90. doi: 10.4049/jimmunol.174.1.485. PubMed PMID: 15611274.

8. Swadzba J, Iwaniec T, Musial J. Increased level of tumor necrosis factor-α in patients with antiphospholipid syndrome: marker not only of inflammation but also of the prothrombotic state. Rheumatol Int. 2011;31(3):307-13. Epub 20091215. doi: 10.1007/s00296-009-1314-8. PubMed PMID: 20012959.

9. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, et al. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. Arthritis Res Ther. 2012;14(2):R66. Epub 20120314. doi: 10.1186/ar3782. PubMed PMID: 22417776; PubMed Central PMCID: PMC3446434.

10. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. Clin Chim Acta. 2011;412(9-10):702-8. Epub 20110112. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002. PubMed PMID: 21236247.

11. Idborg H, Eketjäll S, Pettersson S, Gustafsson JT, Zickert A, Kvarnström M, et al. TNF-α and plasma albumin as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus Science & Medicine. 2018;5(1):e000260. doi: 10.1136/lupus-2018-000260.

12. Bećarević M. Detrimental roles of TNF-alpha in the antiphospholipid syndrome and de novo synthesis of antiphospholipid antibodies induced by biopharmaceuticals against TNF-alpha. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(4):565-70. doi: 10.1007/s11239-017-1571-4. PubMed PMID: 29027631.

13. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2008;10(1):202. Epub 20080123. doi: 10.1186/ar2341. PubMed PMID: 18226185; PubMed Central PMCID: PMC2374473.

14. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. Lab Invest. 2001;81(8):1143-52. doi: 10.1038/labinvest.3780326. PubMed PMID: 11502865.

15. Peraçoli JC, Rudge MVC, Peraçoli MTS. Tumor Necrosis Factor-alpha in Gestation and Puerperium of Women with Gestational Hypertension and Pre-eclampsia. American Journal of Reproductive Immunology. 2007;57(3):177-85. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x.

16. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. Am J Reprod Immunol. 2009;61(2):113-20. Epub 20081203. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00669.x. PubMed PMID: 19055656.

17. 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. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):549-55. Epub 20180125. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212224. PubMed PMID: 29371202; PubMed Central PMCID: PMC6037302.

18. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. J Clin Invest. 2003;112(11):1644-54. doi: 10.1172/jci18817. PubMed PMID: 14660741; PubMed Central PMCID: PMC281643.

19. Nalli C, Lini D, Andreoli L, Crisafulli F, Fredi M, Lazzaroni MG, et al. Low Preconception Complement Levels Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes in a Multicenter Study of 260 Pregnancies in 197 Women with Antiphospholipid Syndrome or

Carriers of Antiphospholipid Antibodies. Biomedicines. 2021;9(6):671. doi: 10.3390/biomedicines9060671.

20. De Carolis S, Botta A, Santucci S, Salvi S, Moresi S, Di Pasquo E, et al. Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2012;21(7):776-8.

21. Breen KA, Seed P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, Hunt BJ. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost. 2012;107(3):423-9. Epub 20120111. doi: 10.1160/th11-08-0554. PubMed PMID: 22234447.

22. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):167.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.879. PubMed PMID: 17306667; PubMed Central PMCID: PMC2248299.

23. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, Girardi G, le Cessie S, Scherjon S, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. The Journal of Pathology. 2011;225(4):502-11. doi: https://doi.org/10.1002/path.2893.

24. Matrai CE, Rand JH, Baergen RN. Absence of Distinct Immunohistochemical Distribution of Annexin A5, C3b, C4d, and C5b-9 in Placentas From Patients With Antiphospholipid Antibodies, Preeclampsia, and Systemic Lupus Erythematosus. Pediatric and Developmental Pathology. 2019;22(5):431-9. doi: 10.1177/1093526619836025.

25. Merrill JT, Petri MA, Buyon J, Ramsey-Goldman R, Kalunian K, Putterman C, et al. Erythrocyte-bound C4d in combination with complement and autoantibody status for the monitoring of SLE. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000263. Epub 20180523. doi: 10.1136/lupus-2018-000263. PubMed PMID: 29868177; PubMed Central PMCID: PMC5976122.

26. Minamiguchi S, Mikami Y, Nakajima N, Salah A, Kondoh E, Tatsumi K, et al. Complement split product C4d deposition in placenta in systemic lupus erythematosus and pregnancy-induced hypertension. Pathol Int. 2013;63(3):150-7. doi: 10.1111/pin.12041. PubMed PMID: 23530559.

27. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(12):1992-2000.

28. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. Lupus. 2011;20(13):1345-55. Epub 20110927. doi: 10.1177/0961203311416694. PubMed PMID: 21951943.

29. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039. Epub 20160616. doi: 10.1038/nrdp.2016.39. PubMed PMID: 27306639.

30. James JA. Clinical perspectives on lupus genetics: advances and opportunities. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(3):413-32, vii. Epub 20140610. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.002. PubMed PMID: 25034154; PubMed Central PMCID: PMC4104419.

31. Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, Martin T, Chasset F, Tebacher-Alt M, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(4):504-8.

32. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2005;142(12_Part_1):953-62.

33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.

34. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for

systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.

35. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019;49(3):S14-S7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.

36. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 2019;71(9):1400-12. doi: 10.1002/art.40930.

37. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. The Journal of rheumatology. 2002;29(2):288-91.

38. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles lupus assessment group (BILAG 2004), European consensus lupus activity measurements (ECLAM), systemic lupus activity measure, revised (SLAM-R), systemic lupus activity questionnaire for population studies (SLAQ), systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K), and systemic lupus international collaborating Clinics/American College of rheumatology damage index (SDI). Arthritis care & research. 2011;63(0 11).

39. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Sanchez-Guerrero J, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1996;39(3):363-9.

40. Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Hallett D, Tam L. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(2):93-6.

41. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology

damage index for survival in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 2002;29(7):1398-400.

42. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. Arthritis & Rheumatology. 2019;71(9):1545-52.

43. Hwang J-J, Shin S-H, Kim Y-J, Oh Y-M, Lee S-D, Kim YH, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study. Journal of Korean Medical Science. 2020;35(5). doi: 10.3346/jkms.2020.35.e35.

44. Truglia S, Capozzi A, Mancuso S, Manganelli V, Rapino L, Riitano G, et al. Relationship Between Gender Differences and Clinical Outcome in Patients With the Antiphospholipid Syndrome. Front Immunol. 2022;13:932181. Epub 20220704. doi: 10.3389/fimmu.2022.932181. PubMed PMID: 35860235; PubMed Central PMCID: PMC9289158.

45. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999;42(7):1309-11. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::Aid-anr1>3.0.Co;2-f. PubMed PMID: 10403256.

46. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.

47. Buyon JP, Cronstein BN, Morris M, Tanner M, Weissmann G. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. The American Journal of Medicine. 1986;81(2):194-200. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90251-2.

48. Kwok L, Tam L, Zhu T, Leung Y, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011;20(8):829-36.

49. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus. Annals of Internal Medicine. 2015;163(3):153-63. doi: 10.7326/m14-2235.

50. Surita FG, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. Sao Paulo Med J. 2007;125(2):91-5. doi: 10.1590/s1516-31802007000200005. PubMed PMID: 17625706.

51. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: A prospective study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998;179(1):226-34. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70277-7.

52. Koh JH, Ko HS, Kwok S-K, Ju JH, Park S-H. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015;24(2):210-7. doi: 10.1177/0961203314555352. PubMed PMID: 25305214.

53. Wallenius M, Salvesen K, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(11):1718-24. doi: 10.1002/acr.22373. PubMed PMID: 24839126.

54. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. Arthritis Rheumatol. 2017;69(9):1710-21. Epub 20170718. doi: 10.1002/art.40136. PubMed PMID: 28445926; PubMed Central PMCID: PMC5575987.

55. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. Obstet Gynecol. 2006;107(2 Pt 1):293-9. doi: 10.1097/01.Aog.0000194205.95870.86. PubMed PMID: 16449114.

56. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 2003;30(10):2127-32.

57. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Lupus. 2017;26(6):563-71. doi: 10.1177/0961203316686704. PubMed PMID: 28121241.

58. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(3):899-907. doi: 10.1002/art.21663.

59. Mok MY, Leung PY, Lao TH, Lo Y, Chan TM, Wong WS, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2004;63(12):1705-6. doi: 10.1136/ard.2004.022442. PubMed PMID: 15547105; PubMed Central PMCID: PMC1754830.

60. Kim SY, Lee JH. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. Yonsei Med J. 2008;49(4):515-20. doi: 10.3349/ymj.2008.49.4.515. PubMed PMID: 18729292; PubMed Central PMCID: PMC2615277.

61. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. New England Journal of Medicine. 2022;386(19):1817-32.

62. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, Dandona L, Gething PW, Hay SI, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1775-812. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31470-2.

63. Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, Coggeshall M, Dandona L, Diallo K, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1725-74. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31575-6.

64. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):1-7. Epub 20130607. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005. PubMed PMID: 23746796.

65. 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. doi: 10.1007/s12026-014-8572-6.

66. Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, Svenungsson E, Salmon JE, Simard JF. What to Expect When Expecting With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Population-Based Study of Maternal and Fetal Outcomes in SLE and Pre-SLE. Arthritis Care & Research. 2016;68(7):988-94. doi: 10.1002/acr.22791.

67. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus with and without Previous Nephritis. The Journal of Rheumatology. 2011;38(9):1906-13. doi: 10.3899/jrheum.100997.

68. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. Nature Reviews Rheumatology. 2009;5(3):139-48. doi: 10.1038/ncprheum1018.

69. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. J Pediatr. 2003;142(6):678-83. doi: 10.1067/mpd.2003.233. PubMed PMID: 12838197.

70. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. Lupus. 2002;11(3):145-51. doi: 10.1191/0961203302lu173oa. PubMed PMID: 11999879.

71. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. Fertility and sterility. 1996;66(4):540-6.

72. Rai R, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Immunology: Antiphospholipid antibodies and β2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Human Reproduction. 1995;10(8):2001-5.

73. 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. doi: https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01099-1.

74. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? Curr Rheumatol Rep. 2007;9(3):219-25. doi: 10.1007/s11926-007-0035-9. PubMed PMID: 17531175.

75. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(5):525. e1-. e12.

76. Erton ZB, Sevim E, de Jesús GR, Cervera R, Ji L, Pengo V, et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository ('Registry'). Lupus Sci Med. 2022;9(1). doi: 10.1136/lupus-2021-000633. PubMed PMID: 35701043; PubMed Central PMCID: PMC9198709.

77. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.

78. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(20):e15733. doi: 10.1097/md.0000000000015733. PubMed PMID: 31096533; PubMed Central PMCID: PMC6531250.

79. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? Nat Rev Rheumatol. 2018;14(7):433-40. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6. PubMed PMID: 29891914.

80. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. Autoimmunity Reviews. 2015;14(5):446-71. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.008.

81. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.

82. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, Laskin CA, Merrill JT, Guerra MM, et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes. Arthritis Rheumatol. 2016;68(8):1964-9. doi: 10.1002/art.39668. PubMed PMID: 26990620; PubMed Central PMCID: PMC5380363.

83. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. 2011;118(17):4714-8. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232.

84. de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against β2-glycoprotein I. Blood. 2012;120(2):266-74. Epub 20120502. doi: 10.1182/blood-2012-03-378646. PubMed PMID: 22553312.

85. Vega-Ostertag ME, Ferrara DE, Romay-Penabad Z, Liu X, Taylor WR, Colden-Stanfield M, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in antiphospholipid antibody-mediated thrombosis and endothelial cell activation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(9):1828-34. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02680.x.

86. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:413-20. doi: 10.1196/annals.1361.083. PubMed PMID: 16126983.

87. Nangaku M, Alpers CE, Pippin J, Shankland SJ, Kurokawa K, Adler S, et al. CD59 protects glomerular endothelial cells from immune-mediated thrombotic microangiopathy in rats. Journal of the American Society of Nephrology. 1998;9(4):590-7. doi: 10.1681/asn.v94590.

88. Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, Regnault V, Lecompte T. Mechanisms of antiphospholipid-induced thrombosis: effects on the protein C system. Curr Rheumatol Rep. 2009;11(1):77-81. doi: 10.1007/s11926-009-0011-7. PubMed PMID: 19171115.

89. Pangburn MK, Schreiber RD, Müller-Eberhard HJ. Formation of the initial C3 convertase of the alternative complement pathway. Acquisition of C3b-like activities by spontaneous hydrolysis of the putative thioester in native C3. J Exp Med. 1981;154(3):856-67. doi: 10.1084/jem.154.3.856. PubMed PMID: 6912277; PubMed Central PMCID: PMC2186450.

90. Nilsson B, Nilsson Ekdahl K. The tick-over theory revisited: Is C3 a contact-activated protein? Immunobiology. 2012;217(11):1106-10. doi: https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.07.008.

91. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001;344(14):1058-66. doi: 10.1056/nejm200104053441406. PubMed PMID: 11287977.

92. Rodriguez E, Nan R, Li K, Gor J, Perkins SJ. A revised mechanism for the activation of complement C3 to C3b: a molecular explanation of a disease-associated polymorphism. J Biol Chem. 2015;290(4):2334-50. Epub 20141208. doi: 10.1074/jbc.M114.605691. PubMed PMID: 25488663; PubMed Central PMCID: PMC4303685.

93. Kishore U, Ghai R, Greenhough TJ, Shrive AK, Bonifati DM, Gadjeva MG, et al. Structural and functional anatomy of the globular domain of complement protein C1q. Immunology Letters. 2004;95(2):113-28. doi: https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.06.015.

94. Roumenina LT, Popov KT, Bureeva SV, Kojouharova M, Gadjeva M, Rabheru S, et al. Interaction of the globular domain of human C1q with Salmonella typhimurium lipopolysaccharide. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. 2008;1784(9):1271-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.04.029.

95. Albertí S, Marqués G, Hernández-Allés S, Rubires X, Tomás JM, Vivanco F, et al. Interaction between complement subcomponent C1q and the Klebsiella pneumoniae porin OmpK36. Infect Immun. 1996;64(11):4719-25. doi: 10.1128/iai.64.11.4719-4725.1996. PubMed PMID: 8890231; PubMed Central PMCID: PMC174437.

96. Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, Tijsma O, Nieuwland R, Schwaeble WJ, et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. Eur J Immunol. 2002;32(6):1726-36. doi: 10.1002/1521-4141(200206)32:6<1726::Aid-immu1726>3.0.Co;2-r. PubMed PMID: 12115656.

97. Païdassi H, Tacnet-Delorme P, Lunardi T, Arlaud GJ, Thielens NM, Frachet P. The lectin-like activity of human C1q and its implication in DNA and apoptotic cell recognition. FEBS Letters. 2008;582(20):3111-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.08.001.

98. Terrasse R, Tacnet-Delorme P, Moriscot C, Pérard J, Schoehn G, Vernet T, et al. Human and pneumococcal cell surface glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) proteins are both ligands of human C1q protein. J Biol Chem. 2012;287(51):42620-33. Epub 20121018. doi: 10.1074/jbc.M112.423731. PubMed PMID: 23086952; PubMed Central PMCID: PMC3522263.

99. Martin M, Leffler J, Blom AM. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells. J Biol Chem. 2012;287(40):33733-44. Epub 20120809. doi: 10.1074/jbc.M112.341339. PubMed PMID: 22879587; PubMed Central PMCID: PMC3460470.

100. Bally I, Rossi V, Lunardi T, Thielens NM, Gaboriaud C, Arlaud GJ. Identification of the C1q-binding Sites of Human C1r and C1s: a refined three-dimensional model of the C1 complex of complement. J Biol Chem. 2009;284(29):19340-8. Epub 20090527. doi: 10.1074/jbc.M109.004473. PubMed PMID: 19473974; PubMed Central PMCID: PMC2740559.

101. Megyeri M, Harmat V, Major B, Végh Á, Balczer J, Héja D, et al. Quantitative characterization of the activation steps of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) points to the central role of MASP-1 in the initiation of the complement lectin pathway. J Biol Chem. 2013;288(13):8922-34. Epub 20130205. doi: 10.1074/jbc.M112.446500. PubMed PMID: 23386610; PubMed Central PMCID: PMC3610966.

102. Iwaki D, Kanno K, Takahashi M, Endo Y, Lynch NJ, Schwaeble WJ, et al. Small mannose-binding lectin-associated protein plays a regulatory role in the lectin complement pathway. J Immunol. 2006;177(12):8626-32. doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8626. PubMed PMID: 17142762.

103. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):601-10. Epub 20100423. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x. PubMed PMID: 20455873.

104. Zelová H, Hošek J. TNF-α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. Inflammation Research. 2013;62(7):641-51. doi: 10.1007/s00011-013-0633-0.

105. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol. 2000;157(6):2111-22. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64849-3. PubMed PMID: 11106583; PubMed Central PMCID: PMC1885754.

106. Hustin J, Schaaps JP. Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1987;157(1):162-8. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80371-x. PubMed PMID: 3300349.

107. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(3):718-24. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70518-1. PubMed PMID: 10486489.

108. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Early development of the human placenta. Pathology of the human placenta: Springer; 2012. p. 41-53.

109. Li S, Hu YW. Pathogenesis of uteroplacental acute atherosis: An update on current research. Am J Reprod Immunol. 2021;85(6):e13397. Epub 20210219. doi: 10.1111/aji.13397. PubMed PMID: 33533529.

110. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L, Mulder A, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. J Clin Invest. 2010;120(11):4102-10. Epub 20101025. doi: 10.1172/jci43998. PubMed PMID: 20972337; PubMed Central PMCID: PMC2964995.

111. Hustin J, Jauniaux E, Schaaps JP. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion. Placenta. 1990;11(6):477-86. doi: 10.1016/s0143-4004(05)80193-6. PubMed PMID: 2290799.

112. Brosens IA. The Utero-Placental Vessels at Term — the Distribution and Extent of Physiological Changes. In: Kaufmann P, Miller RK, editors. Placental Vascularization and Blood Flow: Basic Research and Clinical Applications. Boston, MA: Springer US; 1988. p. 61-7.

113. Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. Acta Histochem. 2010;112(3):203-14. Epub 20090529. doi: 10.1016/j.acthis.2009.04.004. PubMed PMID: 19481785.

114. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. Placenta. 2014;35(4):241-8. Epub 20140214. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.004. PubMed PMID: 24581729.

115. Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor-alpha in murine autoimmune 'lupus' nephritis. Nature. 1988;331(6154):356-8. doi: 10.1038/331356a0. PubMed PMID: 2893286.

116. Peraçoli JC, Rudge MV, Peraçoli MT. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2007;57(3):177-85. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x. PubMed PMID: 17295896.

117. Azizieh FY, Raghupathy RG. Tumor necrosis factor-α and pregnancy complications: a prospective study. Med Princ Pract. 2015;24(2):165-70. Epub 20141205. doi: 10.1159/000369363. PubMed PMID: 25501617; PubMed Central PMCID: PMC5588217.

118. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody–induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nature medicine. 2004;10(11):1222-6.

119. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody–induced fetal injury. Blood. 2007;110(7):2423-31. doi: 10.1182/blood-2007-01-070631.

120. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. Frontiers in Bioscience. 2006;11(1):59. doi: 10.2741/1780.

121. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. Circulation Research. 2016;118(9):1392-408. doi: 10.1161/circresaha.116.306853.

122. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. The Journal of Immunology. 2006;177(7):4794-802. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.

123. Rand JH. The pathogenic role of annexin-V in the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2000;2(3):246-51. doi: 10.1007/s11926-000-0086-7. PubMed PMID: 11123066.

124. Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioğlu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(8):880-6. doi: 10.3109/14767051003774942. PubMed PMID: 20441409.

125. Boswell JM, Yui MA, Burt DW, Kelley VE. Increased tumor necrosis factor and IL-1 beta gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis. J Immunol. 1988;141(9):3050-4. PubMed PMID: 3262676.

126. Su X, Zhou T, Yang P, Edwards CK, 3rd, Mountz JD. Reduction of arthritis and pneumonitis in motheaten mice by soluble tumor necrosis factor receptor. Arthritis Rheum. 1998;41(1):139-49. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<139::Aid-art17>3.0.Co;2-t. PubMed PMID: 9433879.

127. Segal R, Dayan M, Zinger H, Mozes E. Suppression of experimental systemic lupus erythematosus (SLE) in mice via TNF inhibition by an anti-TNFalpha monoclonal antibody and by pentoxiphylline. Lupus. 2001;10(1):23-31. doi: 10.1191/096120301675275538. PubMed PMID: 11243506.

128. Mageed RA, Isenberg DA. Tumour necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus and anti-DNA autoantibody production. Lupus. 2002;11(12):850-5. doi: 10.1191/0961203302lu306rr. PubMed PMID: 12529050.

129. Aringer M, Smolen JS. SLE - Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2003;5(4):172-7. Epub 20030514. doi: 10.1186/ar770. PubMed PMID: 12823847; PubMed Central PMCID: PMC165063.

130. Becarevic M, Seferovic J, Ignjatovic S, Singh S, Majkic-Singh N. Significant association of antiphospholipid antibodies and TNF-alpha: marker of severe atherogenic profile of patients with type II diabetes mellitus without micro and/or macrovascular complications.

Cytokine. 2011;55(2):301-6. Epub 20110528. doi: 10.1016/j.cyto.2011.05.001. PubMed PMID: 21621418.

131. Bećarević M, Ignjatović S. Proinflammatory proteins in female and male patients with primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. Clin Rheumatol. 2016;35(10):2477-83. Epub 20160701. doi: 10.1007/s10067-016-3345-3. PubMed PMID: 27370963.

132. Zhou Q, Lian Y, Zhang Y, Li L, Li H, Shen D, et al. Platelet-derived microparticles from recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibody syndrome influence behaviours of trophoblast and endothelial cells. Mol Hum Reprod. 2019;25(8):483-94. doi: 10.1093/molehr/gaz019. PubMed PMID: 30953065.

133. Marder W. Update on pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(6):650-8. doi: 10.1097/bor.0000000000000651. PubMed PMID: 31464707.

134. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1982;142(7):829-34. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32527-3.

135. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. Ann Rheum Dis. 2005;64(3):462-7. Epub 20040715. doi: 10.1136/ard.2004.021444. PubMed PMID: 15256379; PubMed Central PMCID: PMC1755387.

136. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Lancet. 1998;352(9133):1037-8. doi: 10.1016/s0140-6736(05)60080-3. PubMed PMID: 9759755.

137. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. Arthritis Rheum. 2000;43(1):140-

50. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::Aid-anr18>3.0.Co;2-p. PubMed PMID: 10643710; PubMed Central PMCID: PMC4625538.

138. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83. Epub 20040205. doi: 10.1056/NEJMoa031884. PubMed PMID: 14764923.

139. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med. 2006;355(10):992-1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352. PubMed PMID: 16957146.

140. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am J Pathol. 2002;160(4):1405-23. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62567-9. PubMed PMID: 11943725; PubMed Central PMCID: PMC3277330.

141. Chamley LW, Allen JL, Johnson PM. Synthesis of beta2 glycoprotein 1 by the human placenta. Placenta. 1997;18(5-6):403-10. doi: 10.1016/s0143-4004(97)80040-9. PubMed PMID: 9250702.

142. Viall CA, Chen Q, Stone PR, Chamley LW. Human extravillous trophoblasts bind but do not internalize antiphospholipid antibodies. Placenta. 2016;42:9-16. Epub 20160324. doi: 10.1016/j.placenta.2016.03.011. PubMed PMID: 27238708.

143. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. Placenta. 2009;30(6):473-82. doi: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.009.

144. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2311-8. doi: 10.1002/art.34402. PubMed PMID: 22275304; PubMed Central PMCID: PMC3357451.

145. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast

via the TLR4/MyD88 pathway. American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989). 2009;62(2):96-111. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00717.x. PubMed PMID: 19614626.

146. Mulla MJ, Salmon JE, Chamley LW, Brosens JJ, Boeras CM, Kavathas PB, et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody-induced IL-1β production by human first trimester trophoblast. PLoS One. 2013;8(6):e65237. Epub 20130606. doi: 10.1371/journal.pone.0065237. PubMed PMID: 23762324; PubMed Central PMCID: PMC3675211.

147. Gysler SM, Mulla MJ, Guerra M, Brosens JJ, Salmon JE, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibody-induced miR-146a-3p drives trophoblast interleukin-8 secretion through activation of Toll-like receptor 8. Mol Hum Reprod. 2016;22(7):465-74. Epub 20160329. doi: 10.1093/molehr/gaw027. PubMed PMID: 27029214; PubMed Central PMCID: PMC4941806.

148. Ulrich V, Gelber SE, Vukelic M, Sacharidou A, Herz J, Urbanus RT, et al. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice. Arthritis Rheumatol. 2016;68(3):730-9. doi: 10.1002/art.39453. PubMed PMID: 26474194; PubMed Central PMCID: PMC4767551.

149. Wei J, Lau SY, Blenkiron C, Chen Q, James JL, Kleffmann T, et al. Trophoblastic debris modifies endothelial cell transcriptome in vitro: a mechanism by which fetal cells might control maternal responses to pregnancy. Sci Rep. 2016;6:30632. Epub 20160729. doi: 10.1038/srep30632. PubMed PMID: 27468655; PubMed Central PMCID: PMC4965770.

150. Albrecht C, Soumian S, Tetlow N, Patel P, Sullivan MH, Lakasing L, et al. Placental ABCA1 expression is reduced in primary antiphospholipid syndrome compared to pre-eclampsia and controls. Placenta. 2007;28(7):701-8. Epub 20061117. doi: 10.1016/j.placenta.2006.10.001. PubMed PMID: 17113147.

151. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ, et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. Am J Reprod Immunol. 2010;63(5):339-48. Epub 20100203. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00805.x. PubMed PMID: 20132164.

152. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. The Journal of experimental medicine. 2006;203(9):2165-75. Epub 2006/08/21. doi: 10.1084/jem.20061022. PubMed PMID: 16923853.

153. Gelber SE, Brent E, Redecha P, Perino G, Tomlinson S, Davisson RL, et al. Prevention of Defective Placentation and Pregnancy Loss by Blocking Innate Immune Pathways in a Syngeneic Model of Placental Insufficiency. J Immunol. 2015;195(3):1129-38. Epub 20150612. doi: 10.4049/jimmunol.1402220. PubMed PMID: 26071558; PubMed Central PMCID: PMC4506873.

154. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheumatol. 2015;67(11):2990-3003. doi: 10.1002/art.39247. PubMed PMID: 26097119; PubMed Central PMCID: PMC4626310.

155. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000134. Epub 20160427. doi: 10.1136/lupus-2015-000134. PubMed PMID: 27158525; PubMed Central PMCID: PMC4854113.

156. Labarrere CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1986;12(3):78-86. doi: 10.1111/j.1600-0897.1986.tb00068.x. PubMed PMID: 3812855.

157. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. Placenta. 2004;25(7):642-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2003.12.006.

158. Gonen R, Lavi N, Attias D, Schliamser L, Borochowitz Z, Toubi E, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005;192(3):742-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.050.

159. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. Human Reproduction. 2002;17(4):1067-71. doi: 10.1093/humrep/17.4.1067.

160. Kowal-Vern A, Fisher SG, Muraskas J, Jandreski MA, Gianopoulos JG, Husain A. Placental pathologic conditions in anticardiolipin antibody positive women whose infants had congenital heart defects. J Perinatol. 1996;16(4):268-71. PubMed PMID: 8866295.

161. Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, Yoshida K, Kuwabara Y. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. Pathol Int. 2000;50(3):224-9. doi: 10.1046/j.1440-1827.2000.01026.x. PubMed PMID: 10792786.

162. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RHWM. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1991;41(3):179-86. doi: https://doi.org/10.1016/0028-2243(91)90021-C.

163. Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, Laskin CA, Urowitz MB. Lupus pregnancy. A prospective study of placental changes. Arthritis Rheum. 1988;31(3):358-66. doi: 10.1002/art.1780310307. PubMed PMID: 3128986.

164. Ackerman J, Gonzalez EF, Gilbert-Barness E. Immunological studies of the placenta in maternal connective tissue disease. Pediatr Dev Pathol. 1999;2(1):19-24. doi: 10.1007/s100249900085. PubMed PMID: 9841702.

165. La Rosa L, Meroni PL, Tincani A, Balestrieri G, Faden D, Lojacono A, et al. Beta 2 glycoprotein I and placental anticoagulant protein I in placentae from patients with antiphospholipid syndrome. The Journal of rheumatology. 1994;21(9):1684-93. PubMed PMID: 7799350.

166. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, Qamar T, Magid MS, Jovanovic L, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine. 1985;313(3):152-6.

167. Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and

no thrombotic antecedent--the Nîmes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). Thromb Haemost. 1999;81(6):891-9. PubMed PMID: 10404763.

168. Cavazzana I, Manuela N, Irene C, Barbara A, Sara S, Orietta BM, et al. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? Journal of autoimmunity. 2007;28(2-3):160-4.

169. Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. Am J Perinatol. 1997;14(8):435-41. doi: 10.1055/s-2007-994176. PubMed PMID: 9376002.

170. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. Placenta. 2006;27(4-5):457-67. Epub 20050706. doi: 10.1016/j.placenta.2005.04.006. PubMed PMID: 16005063.

171. Hasegawa I, Takakuwa K, Adachi S, Kanazawa K. Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intra-uterine fetal growth retardation and its relation to anti-phospholipid antibody. Journal of Reproductive Immunology. 1990;17(2):127-39. doi: https://doi.org/10.1016/0165-0378(90)90031-Z.

172. Ghosh A, Ghosh M, Bhattacharya SM. Anti-phospholipid antibodies as a cause of recurrent pregnancy loss: a study in Calcutta, India. J Obstet Gynaecol. 2006;26(5):407-10. doi: 10.1080/01443610600719974. PubMed PMID: 16846864.

173. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Cardiovasc Res. 1997;35(1):2-3. PubMed PMID: 9302340.

174. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2016;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-cc.

**FİNANSAL DESTEK**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2021-38290) tarafından desteklenmiştir.

**Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

**İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANADİLİM DALI**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran kişileri "Sistemik Lupus Eritematozs ve Antifosfolipid Sendromlu Gebe Hastalarda Kompleman Sistemi Aktivasyonu ve TNF-Alfa'nın Gebelik Prognozu İle İlişkisi "isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı Yürüten Merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen

Yardımcı Araştırmacılar: Dr. Akın IŞIK, Prof. Dr. Suzan Çınar, Doç Dr. Semen Önder, Uzm.Dr Tuğba Sivriköz

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), hücre çekirdeği ve hücre içi yapılara karşı gelişen antikorlar aracılığıyla, çok sayıda sistemin etkilenebildiği inflamasyonlar ile kendini gösteren, alevlenmeler ile seyredebilen kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır. Antifosfolipid sendromu (AFS) ise hastalıkla aynı ismi taşıyan otoantikorların varlığında meydana gelen büyük atardamar, toplar damar ya da küçük damar trombozları ve gebelik morbiditeleri ile seyredebilen kronik otoimmun bir hastalıktır. SLE ve AFS hastalarında sağlıklı topluma göre olumsuz gebelik sonuçlarının sıklığı belirgin derecede fazladır. SLE/AFS ilişkili gebelik morbiditelerinden başlıcaları: fetüsün rahim içi gelişim geriliği, erken doğum riski, gebe ile fetüs(bebek) arasındaki madde alışverişini sağlayan plasenta dokusunda yetmezlik, gebelik kaybı, gebelik döneminde hastalık alevlemesi, gebede hipertansiyona eğilim şeklinde özetlenebilir. Hastalığın takibini kolaylaştıracak, olumsuz gebelik sonuçlarını erkenden görebilmeye yarayan, ayrıca tedaviyi daha iyi kontrol etmeye yardımcı olacak yeni belirteçlerin gelişimi SLE ve AFS hastalarının yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu hastalıkların temelinde kompleman (C) sistemi ara ürünlerinin ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa olarak adlandırılan sitokinlerin olabileceğini vurgulamakta ve bu hastalıkların seyrindeki olumsuz gebelik sonuçlarında bu yapıların aracı olabileceğini belirtmektedir. Bu çalışma ile amacımız, SLE/AFS'li gebe hastalarda kompleman ürünlerinden C3b ve C5a'yı ve TNF-alfa yı kan dolaşımında, C4d ve TNF-alfa yi ise plasenta dokusunda göstermeye çalışmak ve bu biyobelirteçlerle hastalık ve gebelik sonuçlarının ilişkilerini incelemektir.

Bu çalışmada SLE ve AFS tanılı olan ve çalışma süresince gebelik durumu saptanan hastaların bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları incelenecek, gebeliği süresince her 3 aylık periyotlarla (trimester) periferik venöz kan örnekleri toplanacaktır. Bu kan örnekleri C3b, C5a ve TNF-alfa serum düzeyleri çalışılmak üzere uygun koşullarda saklanacaktır.

Ayrıca gebelik takibinin sonunda, sağlıklı ya da komplikasyonla sonuçlanan doğum farketmeksizin doğum eylemi sonunda elde edilecek plasenta dokusu İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda patoloji öğretim üyesi tarafından histopatolojik açıdan değerlendirilecek ve C4d ile TNF-alfa boyanma özellikleri açısından incelenecektir.

Yukarda tanımlanan araştırma konusu gereği aynı biyobelirteçlerin (serumda C3b,C5a ve TNF-alfa) sağlıklı gönüllülerde, SLE ve/veya AFS tanılı olup gebe olmayan hastalarda , bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı gebelerde de düzeyleri ölçülerek SLE ve/veya AFS'li gebe hastalar ile karşılaştırılacaktır. Ayrıca, bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı gebelerde doğum eylemi sırasında elde edilecek plasenta dokuları SLE/AFS'li gebelere ait plasenta örnekleri gibi aynı histopatolojik incelenme süreçlerinden geçecektir.

Araştırmada hastaların serum örnekleri kullanılacağından herhangi bir zarar görmeniz beklenmemektedir. (Kan alınırken işlemle ilişkili deri ve deri altı kanamaları husule gelebilir, kısa zamanda sekelsiz iyileşmesi beklenir

Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

**Katılımcının Beyanı**

Prof. Dr. Bahar Artım Esen ve ekibi tarafından (İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı) "Sistemik Lupus Eritematozus ve Antifosfolipid Antikor Sendromlu Gebe Hastalarda Kompleman Sistemi Aktivasyonu ve TNF-Alfa'nın Gebelik Prognozu İle İlişkisi" konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgiliyukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra boyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum.Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına dagirmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma

kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

**GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün,**
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**
Adı-Soyadı: Görevi: Adresi:
Tel.-Faks: Tarih ve İmza