



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA  
PENTRAXİN-3 ve NEOPTERİNİN ROLÜ**

**Dr. Emine Gül YAKA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2024**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK**  
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA**  
**PENTRAXİN-3 ve NEOPTERİNİN ROLÜ**

**Dr. Emine Gül YAKA**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah İLHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2024**

# İTHAF

*Tezimi sevgili anneme, babama ve anneanneme ithaf ediyorum...*







## TEŞEKKÜR

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda almış olduğum eğitim süresince her daim yanımda olan saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Gülşah İLHAN'a, Klinik Eğitim Sorumlumuz Doç.Dr. Nil ATAKUL'a ve İdari Sorumlumuz Op. Dr. M.Murat ÇAKIR'a,*

*Asistanlık eğitimimde emeği büyük olan ve mesleki hayatımda katkılarını asla unutamayacağım uzmanlarım Op. Dr. Tural İSMAYİLOV ve Op. Dr. Elif YILDIZ 'a,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm saygıdeğer uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine,*

*Zor zamanlarımda pes etmeme izin vermeyip eğitimime devam etmem için beni yüreklendiren, hayatım boyunca arkamda olduklarını bildiğim ve ihtiyacım olduğu her an sonsuz sevgileri ile dayanağım olan hayattaki canım ailem, annem Meryem Yaka ve babam Zeki Yaka'ya,*

*Sonsuz saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.*

***İstanbul, 2024***

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR .....	v
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ETİYOLOJİSİ .....	4
2.1.1. Genetik Etmenler .....	4
2.1.2 Anatomik Etmenler .....	5
2.1.3. Endokrin Etmenler.....	6
2.1.4 Enfeksiyöz Etmenler.....	7
2.1.5 İmmünolojik Etmenler .....	8
2.1.6 Çevresel Etmenler.....	10
2.1.7 Trombofilik Etmenler .....	10
3. MATERYAL VE METOD .....	18
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ.....	31
7.KAYNAKLAR .....	32
8.ETİK KURUL KARARI .....	44
9. ÖZGEÇMİŞ.....	46

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Bireylerin Obstetrik Karakteristiklerin ve Yaş Değerlerinin Karşılaştırılması .....	21
<b>Tablo 2:</b> Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 3:</b> Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Pentraxinn-3 ve Neopterin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 4:</b> Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hasta Olma Durumu ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri.....	27

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> PTX3'ün lokal üretimi ve defans ve enflamasyonu.....	17
<b>Şekil 2:</b> Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Laboratuvar Değerleri Dağılımı.....	25
<b>Şekil 3:</b> Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Pentraxinn-3 ve Neopterin Dağılımı.....	27

## KISALTMALAR

**ACA :** Antikardiyolipin Antikoru

**ACOG:** Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği

**AFAS:** Antifosfolipid antikor sendromu

**AFS :** Antifosfolipid Sendromu

**AMI:** Akut Miyokardiyal İnfarktüsü

**ASRM:** American Society for Reproductive Medicine

**CRP:** C-reaktif protein

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**E2 :**Estradiol

**ESHRE:**European Society of Human Reproduction and Embryology

**ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**FSH:**Follicule stimulating hormone

**GH:** Gebelik Haftası

**GTP:** Guanozin Trifosfat

**HLA-G:** İnsan lökosit Antijeni

**LH:** Lüteinize Hormon

**MBL:** Düşük MannoZ Bağlayıcı Lektin

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz

**NP:** Neopterin

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**PTX3:** Pentraxin-3

**RA:** Romatoid Artrit

**RCOG:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**SAP:** Serum Amiloid P

**SLE :** Sistemik lupus eritematozis

**TGK:** Tekrarlayan Gebelik Kaybı

**TNF:** Tümör Nekröz Faktör



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Pentraxin 3 (PTX3) ve Neopterin (NP) biyobelirteçlerinin tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizmasındaki yerini ortaya koymayı hedefledik.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmamız, Mart 2024 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmamıza, 18-50 yaş arasında, 12. gebelik haftası öncesinde birbiri ardına  $\geq 3$  nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan hasta grubunda 45 birey, düşük öyküsü ve gebelik döneminde yaşanmış komplikasyon öyküsü olmayan ve  $\geq 1$  sorunsuz olarak doğum yapmış sağlıklı kontrol grubunda da 45 birey olmak üzere toplamda 90 kişi dahil edilmiştir. Her hastadan PTX3 ve NP seviyeleri periferik kanda değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum PTX3 ve NP değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ). Menstrüel siklusun 3. Günü bakılan serum Lüteinize Hormon (LH) değeri arttıkça tekrarlayan düşüklerin olma riski azalmaktadır ( $p = 0.026$ ). Tekrarlayan düşükleri olan grupta menstrüel siklusun 3. günü bakılan serum progesteron düzeyi yüksek tespit edilmiş olup bu durumun hasta olma riskini 1.202 kat arttırdığı saptanmıştır ( $p = 0.001$ ). Hasta ve Kontrol grupları arasında Hemogloblin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p = 0.004$ ). Hemogloblin düzeyi arttıkça tekrarlayan düşük riski %49.5 azalmaktadır. Hasta ve Kontrol grupları arasında Lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p = 0.041$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda; literatürün aksine immunitenin birer göstergesi olan PTX3 ve NP değerlerinin tekrarlayan gebelik kayıpları ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını bulduk. Ancak klinik uygulama için büyük ölçekli çok merkezli araştırmalar ve uzun vadeli doğrulama gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Neopterin, Pentraxin 3 ve Tekrarlayan gebelik kaybı

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to reveal the place of Pentraxin 3 (PTX3) and Neopterin (NP) biomarkers in the mechanism of recurrent pregnancy losses.

**Material and Method:** Our study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul Education and Research Hospital, University of Health Sciences, between March 2024 and May 2024. A total of 90 participants were included, including 45 individuals in the patient group with recurrent pregnancy loss (TGK), which had three consecutive and more than three unexplained causes before the gestational week, and 45 individuals in the healthy control group who had no history of miscarriage and complications experienced during pregnancy and had given birth without one or more problems. PTX3 and NP levels from each patient were evaluated in peripheral blood.

**Results:** When serum PTX3 and NP values were examined between the patient group and the healthy control group, there was no statistically significant difference in the levels. ( $p>0.05$ ). As the daily serum Luteinized Hormone (LH) level on the third day of menstrual cycle increased, the risk of recurrent miscarriages decreased ( $p=0.026$ ). In the group with recurrent miscarriages, serum progesterone level was found to be high during on the third day of menstrual cycle and it was found that this condition increased the risk of getting sick by 1.202 times ( $p=0.001$ ). Statistically significant difference was found between the hemoglobin values between the patient and healthy control groups ( $p=0.004$ ). As the hemoglobin level increases, the risk of recurrent miscarriage decreases by 49.5%. A statistically significant difference was also revealed when lymphocyte values were examined between the patient and the healthy control groups ( $p=0.041$ ).

**Conclusion:** In our study, we found that, contrary to the literature, PTX3 and NP values, which are indicators of immunity, do not have a significant relationship with recurrent pregnancy losses. However, large-scale multicenter research and long-term verification are required for clinical application.

**Keywords:** Neopterin, Pentraxin 3, and Recurrent Pregnancy Loss





## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan gebelik kayıpları , günlük klinikte en zorlayıcı ve üzücü durumlardan biri olarak kabul edilir. Bu, genellikle net bir nedeni olmaması ve uygun yönetim konusunda yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyledir. Erken dönem gebelik kaybı, gebelik sürecinde en sık karşılaşılan komplikasyondur [1].

Bir gebenin 20.gebelik haftası veya daha küçük bir hafta; veya fetüsün ağırlığının 500 gramdan az olduğu gebelik kaybı olacak şekilde yaşadığı gebelik kaybı olayı “abortus” olarak tanımlanmaktadır. [2]. Tekrarlayan gebelik kaybının çeşitli tanımları mevcuttur. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), ard arda üç ve üzerinde sayıda yaşanmış olan gebelik kaybını tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olarak tanımlamıştır. [3]. ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ‘ninin tanımında ise tekrarlayan düşükler üç defa arka arkaya erken gebelik döneminde kayıp veya iki defa geç gebelik döneminde olan gebelik kaybı olarak tanımlamıştır [4]. Fakat bu iki kuruluşun aksine ACOG (American College of Obstetricians and Gynaecologists), “iki veya daha fazla sayıda gebelik kaybı” “ultrasonografi görüntüsü veya abortus materyallerinin histopatolojisi ile doğrulanan gebelik kaybı” olarak değiştirmiştir [5]. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ‘nin TGK tanımı ise iki veya ikiden fazla sayıda ard arda gebelik kaybı olarak tanımlamıştır [6].

Son araştırmalar, ardışık 2 düşük sonrası tekrarlayan düşük riskinin, ardışık 3 düşük sonrası kadınlarda düşük riskiyle benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, özellikle 35 yaşın üzerindeki kadınlar veya gebe kalmada zorluk çeken çiftler için, ardışık 2 veya daha fazla spontan düşüktan sonra bir değerlendirme başlatmak mantıklı olabilir [7]. Tekrarlayan gebelik kaybının nedenlerini etkileyen birçok immunolojik, genetik ve endokrin faktör olmasına rağmen, vakaların %50'sinde etiyoloji tam olarak belirsizdir.

Anne ve babadan gelen genleri ifade eden semiallograft embriyo, annenin bedeninde başarılı bir şekilde var olabilmesi için, anne ile embriyo arasındaki bağışıklık uyumunu doğal bağışıklık sistemi sağlar. Bu uyum, maternal-fetal yüzeydeki immün lokal adaptasyon temelini oluşturur ve embriyonun annenin bedeninde sağlıklı bir şekilde gelişmesine izin verir [8]. İmmün toleransta birçok farklı etken rol oynamaktadır. Birçok gebelik komplikasyonunun, annenin bağışıklık sistemindeki sorunlar veya anormal anne-fetus bağışıklık ilişkileri nedeniyle oluştuğuna dair deliller artmaktadır [9].

Enflamasyon ve anormal inflamatuvar tepkiler, çeşitli üreme sorunlarının oluşumunda suçlanmıştır. Bu sorunlar arasında pre-eklampsi, prematüre doğum ve gebelik kaybı yer almaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), doku hasarı ve bağışıklıkla ilişkili hastalıklarla ilişkilendirilen inflamatuvar akut faz reaktanlarıdır. CRP, pentraksin protein ailesinin bir parçasıdır: CRP, serum amiloid P bileşeniyle birlikte kısa pentraksinlerin bir üyesidir, PTX3 ise uzun pentraksinlerin en iyi bilinen üyesidir. Kısa pentraksinler genellikle karaciğerde üretilirken, PTX3 farklı hücreler tarafından sentezlenir (epitel hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar, monositler, polimorfonükleer hücreler ve dendritik hücreler). PTX3'ün immün sistemde yer alan çok sayıda ligand ile olan etkileşim yeteneği, sebebi net olarak ortaya konamayan tekrarlayan gebelik kaybının etiyolojisinde “otoimmünite” rolünün olup olmadığını belirlemek amacıyla araştırılmıştır.

Çok sayıda çalışmada sonuç olarak NP'nin hücresele bağışıklıkla ilişkisi sunulmuş olup günümüzde immün sistemin elemanları olan monosit ve makrofaj hücrelerinin aktivasyonunun sonucunda oluşan enfektif veya inflamatuvar hastalıkların tanılarının konmasında, şiddetini belirlemede veya hastalığın ilerleyişini öngörmeye kullanılabileceği düşünülmüştür [10]. TKG'nın etiyolojisinde çok çeşitli faktörler yer alırken olguların çoğunda aralarından spesifik bir etiyolojik bir faktör belirlenememiştir. Bu nedenle, TKG'deki etiyolojiyi anlamak için PTX3 ve NP'nin güncel bilgilere göre biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündük ve çalışmaya başladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

1977 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), “abortus” kavramını 20. gebelik haftasından daha erken dönemde veya 500 gramdan daha az ağırlıktaki fetüs ve eklerinin tamamının veya bir kısmının uterusun dışına atılması şeklinde açıklamıştır. 12. gebelik haftasından daha erken dönemde gerçekleşen gebelik kayıpları "erken abortus", 12-20. gebelik haftaları arasında gerçekleşen gebelik kayıpları için ise "geç abortus" terimi kullanılır [11]. Tekrarlayan gebelik kaybı durumunun farklı dernekler ve kuruluşlar tarafından belirlenmiş tanımları mevcuttur. RCOG, birbiri ardına üç veya üçten fazla sayıdaki gebelik kaybına “tekrarlayan gebelik kaybı” demektedir [3] ESHRE ise aynı durumu üç defa peş peşe yaşanan erken gebelik dönemindeki kayıp veya iki defa geç gebelik dönemindeli kayıp şeklinde tariflemiştir [4]. Fakat ACOG ise aynı durumu iki veya ikiden fazla sayıda gebelik kaybının, ultrason görüntülemesi veya düşük materyalinin histopatolojik incelemesi yapılarak doğrulanmasının net olarak tanımlayabileceğini savunmuştur[5]. ASRM ise TGK'yi iki ve ikiden fazla sayıdaki ardı ardına gebelik kaybı olarak bu durumu açıklamaktadır [6].

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), günlük jinekolojik uygulamada en zorlayıcı ve üzücü durumlardan biri olarak kabul edilir. Bu, genellikle net bir nedeni olmaması ve uygun yönetim konusunda yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyledir.

TGK dünyada gebelik planlayan tüm çiftlerin yaklaşık %1 ila %3'ünde görülebilir [12]. Çalışmalara göre, ilk gebeliği kayıpla sonuçlanan kadınlarda gebelik kaybı riski yaklaşık %11'dir. Ancak, 3 veya üzerinde gebelik kaybı öyküsüne sahip kadınlardaki risk önemli ölçüde artar ve %40'a kadar yükselir [13]. Yapılan çalışmalara göre, TGK vakalarının %50'sinden azında bir neden tespit edilebilmektedir [14]. Maternal yaş ilerledikçe ve gebelik haftası (GH) küçüldükçe gebeliğin abortusla sonlanma ihtimali artmaktadır (örn. 6 haftadan küçük olan gebelik halinin abortusla sonlanma riski %22-57 iken, 6-10 hafta arasındaki gebeliklerde bu risk oranı %15, 10

haftanın üzerinde gebeliği olan kadınlarda ise gebeliğin abortus ile sonlanma ihtimali %3'tür [15].

## **2.1 TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ETİYOLOJİSİ**

Kendiliğinden gebelik kaybı oldukça sık görülen bir durumdur. Abortusun bilinen nedenleri arasında genetik faktörler, otoimmün faktörler, anatomik nedenler, enfeksiyonlar ve endokrin faktörler bulunmaktadır. Ancak, TGK vakalarının %50'sinden fazlasında belirli bir neden tespit edilememektedir. (RCOG 2011, Goddijn vd. 2017).

### **2.1.1. Genetik Etmenler**

Erken dönem abortusların en sık rastlanan nedeni kromozomal bozukluklardır. Bu bozukluklar çoğunlukla sitogenetik anormalliklerle ilişkilendirilmektedir. Erken dönem abortusların %50-70'inde kromozomal anormallikler bulunmaktadır. Bu anormalliklerin en yaygın tipleri arasında otozomal trizomiler (%60), poliploidi (%20) ve monozomi X (%20) bulunmaktadır. Gebelik kayıplarında tespit edilenlerin %90'ından fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal kromozom anomalileri, geri kalanlar ise yapısal anomaliler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir[16]. TGK olan çiftlerde dengeli translokasyonlar dâhil parental karyotipik anormalliklerin görülmesi %2-5 dir. Bu oranın genel popülasyondan daha yüksek olduğu bilinmektedir [17]. Maternal mayoz bölünmedeki bozukluklar ve ileri anne yaşı, sayısal kromozom anomalilerinin büyük çoğunluğuna neden olurken, baba kaynaklı kromozomal anomalilerle ilgili daha az bilgi ve çalışma bulunmaktadır. Spermde mayotik hataların daha az sıklıkta olduğu bilinmesine rağmen, cinsiyet kromozomu trizomileri (XXY ve XYY anomalileri) daha çok baba kaynaklıdır [18].

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerde, parental karyotiplemede en yaygın görülen anomali dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığıdır. Uluslararası dernekler, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerde parental karyotip analizinin yapılmasını önermektedir. Ancak, bu analizin maliyeti ve elde edilen sonucun yararları sınırlı

olduğundan, halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Eğer tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin geçmişinde kromozal anomalili çocuk öyküsü bulunuyorsa veya abortus sonrası materyallerde yapılan fetal kromozom analizi sonucunda dengesiz yapısal kromozom anomalisi tespit edilirse, parental karyotip araştırılması önerilebilir [19].

İlerleyen gebelik haftalarında görülen kayıpların genetik bileşenleri arasında kalıtsal trombofili faktörleri etkilidir. (Lensen vd. 2000) Protrombin 20210 G>A, Faktör V Leiden 1691 G>A, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677 C>T ve 1298 A>C, Faktör XIII Val34Leu, Beta Fibrinojen 455 G>A, PAI-1 4G/5G, GPIIIa Leu33Pro gibi genetik değişiklikler ile protein S ve C, antitrombin III eksiklikleri gibi durumlar, kalıtsal trombofili nedenleri olarak bildirilmiştir. (Işık vd. 2016, Chatzidimitriou vd. 2017)

### **2.1.2 Anatmik Etmenler**

Tekrarlayan düşük vakalarında araştırılan olguların yaklaşık %15'inde uterus anomalileri tespit edilmektedir [20]. Bu sorunlar genellikle doğuştan ya da sonradan gelişebilir. Doğuştan gelen rahim patolojilerinin genel nüfusta %1 görülürken, TGK olan hastalarda bu oran %3 e yükselmektedir. [21].

Septat uterus, bikornuat uterus ve uterus didelfisi, uterin anomaliler arasında en sık rastlananlardır. En nadir görülen anomali ise unikornuat uterusudur. Septat uterus, kötü üreme sonuçlarına yol açabilen bir rahim anomalisi ve TGK ile en sık ilişkilendirilen bir rahim patolojisidir. Tedavi edilmemiş septat uterusu mevcut olanlarda fetusun sağ kalım oranı %6-28 arasında değişirken, bu hastalardaki düşük yapma olasılığı %60'tan yüksektir. Septumun boyutu yükseldikçe prognozun kötüleştiği gözlemlenmektedir. Fakat, septat uterus düzeltilmesi mümkün olan bir hastalık olduğundan, tedavi sonrası iyileşme genellikle iyi olmaktadır [22]. Unikornuat uterusunda, üreme prognozu tipine göre değişse de genelde %51 spontan abortusla sonuçlanır. İnfertil veya TGK yaşayan hastalara bakıldığında, bu olguların %25'lik kısmında bikornuat uterus tespit edilmiştir ve bu vakaların %36'sına yakınında abortus öyküsü mevcuttur [23]. Farklı anomali durumlarına göre, uterus didelfisi olan vakalarda reproduktif prognoz daha olumludur ve abortus oranı

%32 olarak rapor edilmiştir. Arkuat uterusu mevcut olan hastalarda ise erken gebelik kaybı oranının %13 olduğu gösterilmiştir [24].

Uterin miyomların TGK'na neden olduğunu gösteren veriler kesin değildir. TGK'daki mekanizmaların tamamında olduğu gibi myomların etmen olduğu durumlar da bölgesel kan akışının yetersizliğine bağlanmıştır. Genellikle submüköz miyomlar tek ve küçük ölçülerde ise histeroskopik miyomektominin düşük yapma oranını azalttığı rapor edilmiştir [25].

Intrauterin adezyonlar, primer TGK'dan (daha önce canlı doğumu gerçekleşmeyen kadın) çoklu sekonder gebelik kayıpları (canlı doğumu sonrası gebelik kaybı) ile ilişkilidir. Intrauterin skar ve adezyonlar uterin kaviteyi küçülterek ve normal implantasyonu bozarak TGK'na sebep olabilir. Bu durum kadınlarda düşük (%40) ve erken doğuma (%23) neden olabilir. Histeroskopik adezyolizis ile cerrahi tedaviden sonra canlı doğum oranları artarak %80 oranında oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır [26].

Servikal yetmezlik, rahim ağzının fonksiyonel veya yapısal anormalliklerinden kaynaklanarak gebeliğin term süresine kadar taşınmasını engelleyen bir durumdur. Servikal yetmezlik tanısı alan gebelerde, 12-14 haftalar arasında proflaktik servikal cerrahi uygulaması önerilen bir tedavi yöntemidir ancak etkinliği konusunda hala tartışmalar devam etmektedir [27].

### **2.1.3. Endokrin Etmenler**

Gebelik sırasında ortaya çıkabilecek çeşitli endokrinolojik hastalıklar, TGK'nın da nedeni olabilir. Gebelik kayıplarının tamamı baz alındığında Endokrinolojik faktörler %8-12 oranında etkili olduğu tahmin edilmektedir [28]. Tiroid hastalıkları, diyabet, polikistik over sendromu (PCOS) ve luteal faz defekti gibi durumlar, TGK'da etkili olabileceği düşünülen başlıca endokrinolojik faktörler arasındadır.

Hipertiroidizmin genellikle infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkilendirilmediği düşünülse de, tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizm durumunda gebelik kaybı riski artış gösterebilir[28].

Kontrolsüz diyabetin varlığı, kendiliğinden gelişebilecek düşük riskini üç kat artırmaktadır [29]. Normale yakın seyreden glisemik kontrolün sağlanması durumunda

insülin bağımlı diyabetik hastalarda düşük riskinin artmadığı kabul edilmektedir. Gebelik öncesi yüksek HbA1c değerleri, düşük riski ile doğrudan ilişkilidir. Gebelik öncesi bakım alan diyabetik kadınlarda HbA1c seviyesinin düşürülmesi, ilk trimester düşük riskinde azalmaya neden olabilir.

Polikistik over sendromunun tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabileceği gözlemlenmiştir. İddia edilen mekanizmalar arasında luteinizan hormon (LH) salgılamındaki yükselme, hiperinsülineminin overlerde yapmış olduğu doğrudan etki ve hiperandrojenemi bulunmaktadır [30].

Plasenta üretimine kadar, erken gebeliğin devamı korpus luteum tarafından üretilen progesterona bağımlıdır. Luteal faz yetmezliği patofizyolojisi net olarak bilinmese de, folikuler fazda FSH seviyelerinin düşmesi, aşırı LH salgınımı, progesteronun az üretilmesi ve endometriumun progesterona karşı cevabının yetersizliği gibi nedenler tahmin edilmektedir. Yeterli düzeyde progesteron salgısının olmaması TGK'na sebep olabileceği tahmin edilmiş ama bunun TGK ile ilişkisi kesin olarak anlaşılamamıştır.[31].

Hiperprolaktineminin abortus ile ilişkisi net olmasa da , TGK olan hastalarda yüksek prolaktin değerlerine sahip olunmasında, tedavi için bromokriptin veya cabergoline ilavesinin uygun olabileceği düşünülmektedir. [32].

#### **2.1.4 Enfeksiyöz Etmenler**

Birinci trimesterde spontan gebelik kaybı ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, Listeria monositogenez, Chlamidya trachomatis, Ureoplasma urealiticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, CMV, HIV, HSV, Toxoplasma gondii gibi bazı ajanlar suçlansa da enfeksiyonun spontan düşüklere belirgin bir rol oynamadığı bulunmuştur. Bu sebeple, enfeksiyon araştırmaları için testlerle bakılması ve ampirik antibiyotik uygulamasının başlatılmasının uygun olmayacağı belirtilmiştir[33].

Enfeksiyöz ajanların düşüklere yol açma mekanizmaları, endotoksinler, egzotoksinler ve sitokinlerin uterus ve fetoplasental yapıları etkileyebileceği düşünülen bir süreçtir. Bu etkilerin plasental yetmezliğe, fetal enfeksiyona ve fetal ölüme neden olabileceği düşünülmüştür.

### 2.1.5 İmmünolojik Etmenler

Tüm düşüklerin %20'sinin immünolojik nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Normal bir gebeliğin oluşum sürecinde her aşama immün tolerans ile gelişir ve bu durum hem otoimmün hem de alloimmün mekanizmalarla düzenlenir. Bu mekanizmalardaki herhangi bir anormallik, nakil alıcılarında greft reddine benzer şekilde tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilir. Bu patolojinin gelişimine yol açabileceği düşünülen HLA benzerliği, lokal desidual trofoblast seviyesindeki sitokinler, büyüme etkileri gibi moleküler immünsupresif faktörler ve artmış NK hücre sayısı ve aktivitesinin etkisi üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Bir araştırmada, TGK nedeniyle izlenen 588 kadın ve kontrol grubu olarak seçilen 562 kadın incelendiğinde, TGK olan kadınlarda HLA-DRB1\*03 allelinin kontrol grubundaki kadınlara göre daha sık bulunduğu görülmüştür [34].

Th1/Th2 dengesinin TGK ile ilişkili olduğu ileri sürülsede, bu konudaki bilimsel araştırmalar henüz yeterli değildir. NK hücrelerinin sayısı ve aktivitelerinin TGK vakalarına etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir ve gebelik sonucu ile ciddi bir ilişki bulunmamıştır. Vücuttaki düşük mannoz bağlayıcı lektin (MBL) seviyelerinin, tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Çünkü MBL, monositlerden sitokin üretimini uyarır ve immün sistemin bir parçasıdır. TGK'li vakalarda MBL taraması önerilmektedir [35].

HLA-G (İnsan lökosit antijeni), trofoblast hücrelerinden üretilerek, sitokin sentezine pozitif katkıda bulunmaktadır. Ayrıca embriyo tarafından da salgılanarak başarılı bir gebelik için gerekmektedir. Tekralayan gebelik kaybı vakalarında, normal fertil kadınlara kıyasla HLA-G'nin daha az bulunduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak HLA-

D1 ve HLA-DR3 aleli içerenlerde tekrarlayan gebelik kaybı riskinin arttığı gözlenmiştir [36].

Otoimmün hastalıklara özgü bir immun cevap ortaya çıkar. Sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipid sendromu gibi otoimmün bozukluklar, TGK ile ilişkilidir. Ayrıca teşhis ve tedavisi olan immunolojik patolojilerdir. Otoimmün hastalıkların çeşitli türleri, gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Ancak, sadece antifosfolipid sendromunda (AFS), gebelik kaybı varlığı hastalık tanısı için bir kriter olarak kabul edilir. Klinik tanı kriterleri, tromboembolik olaylar (arteriyel, venöz veya küçük damarlar) ile gebelik kaybı varlığını içerir. Gebelik kaybı, 10 haftadan önce 3 veya daha fazla kayıp, 10. haftadan sonra fetal ölüm, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle 34 haftadan önce prematüre doğum şeklinde tanımlanır. TGK'lı vakaların %5-15'inde AFS bulunmaktadır [37].

Antifosfolipid sendromu (AFS) vakalarında, gebelikte oluşan patolojilerin etiolojisinde trombozdan kaynaklı uteroplental bir yetmezlik genellikle ilk sebep olarak görülür. Ancak ilk trimesterde meydana gelen gebeliğin kaybını sadece trombozla açıklamak uygun değildir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda, antifosfolipid antikorunun trofoblast ve desiduaaya karşı hem bölgesel hem de genel olarak TNF-alfa seviyelerini artırdığı ve desidua kompleman C3 ün birikmesine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu antikorların doku faktörü ekspresyonunu ve nötrofilik infiltrasyonu tetiklediği bulunmuştur [38]. Ek olarak, kompleman sisteminin veya doku faktörünün bloke edilmesi durumunda, antifosfolipid antikorun sebep olduğu gebeliğin kaybı ve ilişkili inflamatuvar durumun önüne geçildiği gösterilmiştir [39]. AFS de genel olarak, antifosfolipid antikorlar doğrudan trofoblast fonksiyonlarını etkileyerek plasental inflamasyonu tetikler ve maternal-fetal bağışıklık yolları aracılığıyla immun hücre profilini değiştirir, böylece erken gebelikte düşüklere yol açar [40].

Sistemik lupus eritematozis aynı zamanda gebeliğin kaybıyla ilişkili otoimmün bir patolojidir. Farklı çalışmalardan çıkan sonuçlara bakıldığında, kayıp ihtimalinin yaklaşık %17-45 arasında olması görülmektedir ve bu durum genellikle 2. ve 3. trimesterde meydana gelmektedir [41]. Sistemik lupus eritematozis (SLE)

vakalarında meydana gelen fetus kaybının çoğu özellikle antifosfolipid antikorlarla ilişkilendirilmiştir. Buradaki antikorların mevcut olması, fetal distress ve ölümden hassas belirteç olarak görülmektedir [42].

### **2.1.6 Çevresel Etmenler**

Tütün, alkol ve aşırı miktarda kafein tüketimi, gebelik kaybına yol açabilecek çevresel faktörler arasında yer alır. İlk trimester döneminde günde 10'dan fazla sigara tüketen gebelerde düşük riskinin 1,4 kat arttırdığı gösterilmiştir [43]. Düşük miktarda alkol tüketenlerden, haftada 7 kadeh ve üzeri şarap içenlerden ve alkolizm vakalarından elde edilen veriler, düşük riskinin arttığını göstermektedir [44]. Anestezik gazlar, kokain, radyasyona maruz kalma, organik çözücüler ve cıva, kurşun gibi ağır metallerle temasın, düşüklerin bir sebebi olarak rapor edildiği belirtilmiştir [45]. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması, düşük riskini arttırdığı için ASRM ve ESHRE, gebe kalmadan önce kilonun belirli bir değerin altına düşürülmesi gerektiğini bildirmişlerdir [46].

### **2.1.7 Trombofilik Etmenler**

Gebelik, fizyolojik olarak hiperkoagülabiliyeti arttıran bir olaydır. Eğer temelinde bir trombofili varsa, bu artmış hiperkoagülabilité durumu nedeniyle gebelik sırasında derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik olaylar ve tekrarlanan gebelik kaybı, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve plasenta ayrılması gibi gebelikle ilgili vasküler komplikasyonlar gelişebilir. Tromboza yatkınlık gösterebilecek birçok kalıtsal veya sonradan kazanılmış faktör bulunmaktadır.

Gebelik sırasında artan plazma hacmiyle birlikte değişen hemostatik mekanizmalar, tromboz oluşumuna eğilimine neden olabilir. Bu fizyolojik değişiklikler, fetoplasental dolaşımın devamını sağlamak için gerekli olsa da, kadınları gebelik ve doğum sonrasında tromboz açısından değerlendirildiğinde gebelik yaşamayan kadınlara kıyasla yaklaşık 4-10 kat daha riskli hale getirebilir [47].

Maternal trombofililerinin, fetüs ile plasenta arasındaki kan dolaşımını ve damar gelişimini etkileyerek intrauterin büyüme kısıtlılığı ve düşüklere sebep olabileceği belirtilmiştir.(Işık vd., 2016).

Kalıtımsal trombofilinin en yaygın iki nedeni, Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Tromboemboli geçiren hastaların %20-40'ında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu bulunmaktadır. TGK geçiren kadınlarda yapılan araştırmalarda ise Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansının %3 ile %42 arasında değiştiği rapor edilmiştir [48].

Faktör 5 Leiden mutasyonu, Faktör 5 geninin 1691. nükleotidinde glutaminden arginine yanlış mutasyonunun olduğu otozomal dominant kalıtılan bir olaydır. Aktive protein C ise, aktive Faktör 5'i etkisizleştiren doğal bir antikoagülandır. Bu gen mutasyonu sonucunda aktive protein C'ye karşı direnç oluşumuna sebep olur ve tromboz riski artar. Faktör 5 Leiden mutasyonu, aktive protein C'ye karşı direnç olan vakaların %95'inden sorumlu tutulmaktadır. Venöz tromboz riski homozigot taşıyıcılarda 80 kat, heterozigot taşıyıcılarda ise 7 kat oranında artış gösterir. [48]

Protrombin gen mutasyonu, protrombini kodlayan genin 20210. bölgesinde guanin yerine adenozin kodlanması ile oluşan bir mutasyondur. Bu nedenle protrombinin plazma düzeyi yükselir ve tromboz riski artar. TGK ile protrombin gen mutasyonu arasındaki ilişkiyi anlamak için araştırmalar yapılmıştır, ancak henüz kesin bir sonuç yoktur. 2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 37 vaka-kontrol grubunda, protrombin gen mutasyonuna sahip kadınların TGK ihtimalinin iki kat arttığı rapor edilmiştir [49]. 2012 yılında yapılan 29 vaka-kontrol grubunu içeren bir meta-analizde, TGK ile protrombin gen mutasyonu arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır [50].

Üçüncü sıklıkta görülen bir mutasyon, Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) enzimini kodlayan geni etkiler. Toplumda MTHFR C677T mutasyonunun yaygınlığı %12 olarak raporlanırken, Türkiye'deki sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda homozigot mutant oranının %5, heterozigot mutasyon oranının ise %35 olduğu belirlenmiştir [51]. Hem homozigot hem de heterozigot olanlarda, MTHFR genindeki mutasyon ile serum homosistein seviyeleri artar. Bu gende iki farklı mutasyon gelişebilir. 677. gende meydana gelen C->T mutasyonu, hafif ila orta derecede

hiperhomosisteinemiye yol açabilir ve bazı çalışmalarda TGK ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [51]. Yüksek homosistein seviyelerinin venöz tromboemboli için bir risk faktörü olabileceği bilinmektedir. Ancak, diğer MTHFR gen mutasyonlarının TGK ve artmış tromboembolizm ile ilişkili olduğunu gösteren meta analiz sonuçları bulunmamaktadır [52]. MTHFR gen mutasyonu, önceden kalıtsal trombofili faktörlerinden biri olarak düşünülmüş olsa da yapılan araştırmalar, tromboz riskinin rutin değerlendirmesinde bu faktörün dikkate alınmaması gerektiğine karar verilmiştir.

Toplumda daha nadir görülen Protein C, S ve antitrombin 3 eksiklikleri, var olduğunda venöz tromboembolizme yol açma olasılığı daha yüksek olan eksikliklerdir.

Edinsel trombofili nedenleri arasında ileri yaş, önceki venöz tromboemboli geçirme, hareketsizlik, obezite, ameliyat öyküsü, hamilelik, kanser, enfeksiyonlar, hormon replasman tedavisi, sigara kullanımı, şeker hastalığı, hiperlipidemi, nefrotik sendromlar gibi metabolik hastalıklar, hematolojik bozukluklar (örneğin, miyeloproliferatif hastalıklar), antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi birçok faktör bulunmaktadır.

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), edinsel trombofililerin belirgin bir örneğidir ve gebelikteki tekrarlayan kayıpların en önemli ve en yaygın kabul görmüş nedenlerindedir. Toplumdaki sağlıklı kadınlarda antifosfolipid antikor yaygınlığı %5 olarak saptanırken, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınların %17'sinde antikardiyolipin antikorları (ACA) ve %7'sinde de Lupus antikoagulanı (LA) bulunmuştur [53].

## **2.2 NEOPTERİN**

Neopterin, guanozin trifosfat (GTP) bileşiğinin katabolik bir ürünü olup kimyasal bir pteridin grubuna aittir. Makrofajlar ve dendritik hücreler, sitokin interferon-gama tarafından uyarılınca GTP'yi katabolize ederek neopterin üretirler [54]. INF- $\gamma$ , NP'nin başlıca üreticisi olup NP üretimi hafif de olsa lipopolisakkaritler, INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  uyarısı ile de gerçekleşebilir. Bakteriyel pirojenler ve toksinler aynı şekilde NP üretimini artırır [55]. INF- $\gamma$ , T lenfosit tip 1 ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden salınır ve vücut

sıvılarındaki NP düzeyi, INF- $\gamma$  varlığını gösteren bir belirteçtir. Vücut sıvılarına NP salınımı, T lenfosit üretiminin en çok olduğu zamandan yaklaşık 3 gün öncedir. Hastalıklara özgü antikorların pozitifleşmeye başlamadan yaklaşık 1 hafta önce de NP düzeyinde artış tespit edilir. Bu nedenle NP'nin bu özelliği, erken dönemde bir gösterge olabilir [56].

Neopterin birçok inflamatuvar hastalıkta, örneğin enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar ve kanser gibi durumlarda artmış konsantrasyonları ile tanınan bir immün aktivasyon göstergesidir. Hepatit gibi akut viral enfeksiyonlarda [57], Sitomegalovirüs hastalığında [58], Rubella [59] ve dengue ateşi [60] gibi, serum neopterin seviyeleri hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, antikor üretiminden önce tespit edilebilir. Ayrıca, neopterin, hastalık şiddeti ile bağlantılıdır ve HIV enfeksiyonu [61], kardiyovasküler hastalık [62] ve çeşitli kanser türlerinde kötü sonuçları öngörebilen potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir [63]. Dikkat çekici bir şekilde, bazı araştırmalar, sistemik lupus eritematozus [64], romatoid artrit [65], Sjögren sendromu [66] ve granümatöz poliangiit gibi romatizmal hastalıklarda serum neopterin seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir [67]. Ancak, en yüksek NP seviyeleri, septik şok durumunda gözlenmektedir [68].

Çeşitli malign ve non-malign durumlarda, hücre sel aracılı bağışıklık sisteminin aktive olduğu hastalardan alınan serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrarda neopterin ve dihidroneopterin değerleri artış göstermiştir [69]. Böbrek fonksiyonu normal olduğu sürece, serum veya idrardaki neopterin konsantrasyonları tanı uygulaması için eşit öneme sahiptir gibi görünmektedir [70]. Neopterin konsantrasyonları, belirli bir hastalık durumunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artabilir ve belirli bir hastada neopterin konsantrasyonlarının seri ölçümü, bir durumun seyrinin izlenmesinde faydalı olabilir. Yüksek neopterin seviyeleri ayrıca Kawasaki hastalığının akut evresinde de görülür [71]. İdrar neopterin atılımı, progresif ve nökseden multipl sklerozlu hastalarda artar ve bu nedenle multipl skleroz hastalığının inflamatuvar bileşeninin bir yedek belirteci olarak potansiyele sahiptir [72]. Yüksek neopterin seviyeleri ayrıca beyin enfeksiyonu olan hastaların BOS'unda ve multipl sklerozun bazı vakalarında bulunmuştur [73]. Çeşitli malign hastalıklarda, hematolojik tümörlerde, jinekolojik tümörlerde [74], erkeklerde genitouriner sistem tümörlerinde, pediyatrik kanserde ve akciğer tümörlerinde, yüksek neopterin seviyeleri, kötü prognozla anlamlı derecede ilişkilidir.

Yaklaşık 20 yıldır incelenen NP, hücre aracılı bağışıklığın biyokimyasal bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kimyasal yapısı gereği, canlı hücrelerde yaygın olarak bulunan pteridinler grubuna aittir. İlk olarak 1889'da biyolojik bir materyalden izole edilen pteridinler, öncelikle böceklerde ve alt omurgalılarda pigmentler olarak tanımlanmıştı. O zamandan beri birçok farklı pteridin türü tanımlanmıştır. Aromatik pteridinler, 7,8-dihidropteridinler, 5,6,7,8-tetrahidropteridinler, lumazinler ve çeşitli diğer pteridin türleri arasında sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırmaya göre, NP bir aromatik pteridindir [75]. NP, serum, beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, pankreatik su, idrar, tükürük ve karın boşluğu sıvısı gibi farklı vücut sıvılarında bulunabilir. NP, -20 °C'nin altında saklandığında birkaç hafta boyunca stabil kalabilir [76].

2015'te, Firoz ve ekibi tarafından, neopterin'in akut ve kronik koroner sendromların teşhisi ve prognozu için kullanışlı bir belirteç olarak kabul edilmesinin nedeni, ateromatoz plakların inflamatuvar sürecini yansıtmasıdır [77]. O dönemde, Zhang ve ekibi de hipertansif hastalarda neopterin seviyelerinin arttığını ve bu durumun endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyetin bozulmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [78].

Gebelikte neopterin seviyelerindeki artış, olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel ve viral intrauterin enfeksiyonlar, preeklampsi ve erken doğum gibi durumlarda serum NP düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, yenidoğanlarda serum NP düzeyleri belirgin şekilde yüksek izlenmiştir [79].

### **2.3 PENTRAXIN-3**

PTX3, ilk olarak tümör nekroz faktörü indükleyici gen 14 proteini (TSG-14) olarak adlandırıldı ve sekresyon için 17 amino asitlik bir sinyal peptidini içeren 381 amino asitlik bir protomerden oluşan bir multimerik glikoproteindir [80]. PTX protein ailesi, "kısa" ve "uzun" olmak üzere iki alt grupta toplanır. Kısa PTX'lerin boyutu genellikle 25 kilodalton civarındadır, bu gruba CRP ve serum amiloid P (SAP) gibi proteinler örnektir. Uzun PTX'ler ise genellikle 40-50 kilodalton arasında değişir ve bu gruba PTX3 örnektir. İnsanlarda, PTX3 geni kromozom 3'ün q25 bölgesinde yer alır. PTX3 geni üç ekzon içerir; bunların ilk ikisi lider peptidi ve özgün N-terminal alanı kodlarken, üçüncüsü C-terminal pentraksin alanını kodlar. PTX3 geninin proksimal promotör bölgesinde çeşitli potansiyel transkripsiyon faktörü bağlanma bölgeleri

bulunur, bunlar arasında Pu1, aktivator protein-1, sekretuar protein-1, nukleer faktor-IL-6 (NF-IL6) ve NF- $\kappa$ B yer alır [81].

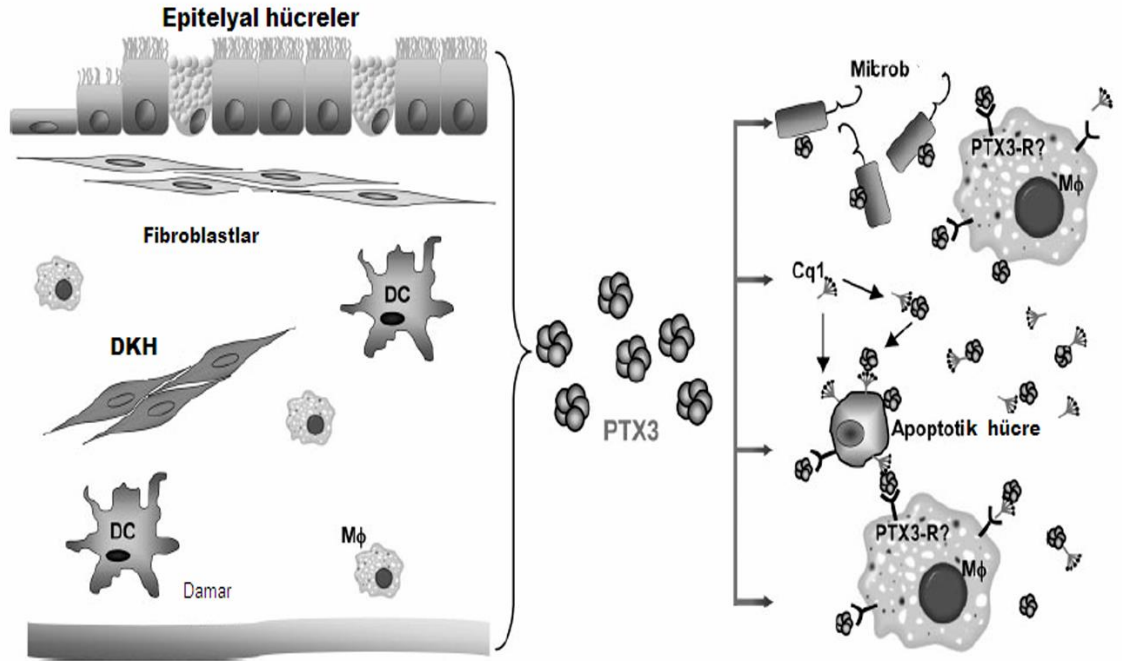
PTX3, CRP ve SAP gibi, PTX bölgesinin yanı sıra N-terminalinde uzun ve özgün bir alana sahiptir [82]. CRP ve SAP, temel inflamatuvar uyarıcılara karşılık olarak karaciğerde interleukin-6 tarafından başlıca üretilen proteinlerdir. CRP seviyeleri, aterosklerotik hastalığın kardiyovasküler olaylarının gelişimiyle önemli bir korelasyon sergiler ve bu, koroner arter hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olay riskini ve prognozunu öngörmekte kullanışlı bir belirteç olduğunu gösterir [83]. Ancak yüksek duyarlı CRP, koroner plakların hassasiyetini belirlemede spesifik bir belirteç değildir, çünkü CRP, vasküler sistem dışında çeşitli bölgelerdeki lokal inflamasyon ve hafif enfeksiyonlar tarafından da üretilir. Buna karşılık, PTX3, vasküler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, adipositler ve beyaz kan hücreleri gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayan hücrelerde interleukin-1 $\beta$ , tümör nekroz faktör  $\alpha$  veya oksitlenmiş LDL'nin uyarılmasıyla üretilir. Rolph ve ekibi, PTX3'ün genellikle ilerlemiş aterosklerotik plaklarda vasküler endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından ifade edildiğini bildirdi [84]. Savchenko ve ekibi, köpük hücrelerinin PTX3'ü ifade ettiğini, akut miyokardiyal infarktüsü (AMI) olan hastalarda ve otopsi vakalarından elde edilen insan aort dokularında, aterosklerotik plak bileşenleri içeren koroner arter trombuslarında gösterdi [85]. Dolayısıyla, PTX3, aterosklerotik lezyonlardaki lokal inflamasyona daha spesifik olduğu düşünülen bir inflamatuvar belirteçtir. Özellikle, aterosklerotik plaklarda PTX3 artmaktadır [85]. Latini ve meslektaşları, PTX3'ün AMI'nın akut döneminde arttığını ve bu durumun hastaların prognozunu belirlemede önemli olduğunu rapor etmiştir [86]. Bu bulgular, PTX3'ün koroner plakların hassas tanısı ve AMI olan hastalarda prognozun güvenilir bir öngörücüsü olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmektedir. Sonuç olarak, beyin natriüretik peptid gibi, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda şiddetin ve prognozun öngörücüsü olarak, PTX3'ün de bu klinik durumların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynaması beklenmektedir.

PTX3, ilk olarak vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretildiği bildirilmiş olmasına rağmen, asıl olarak makrofajlar ve miyeloid dendritik hücreler tarafından salgılanır [87]. Ek olarak, nötrofillerin granüllerinde depolanan işlevsel bir hazır formda bulunur ve mikrobiyal uyarılma sonrasında hızla serbest bırakılır [88]. Hayvan modelleri ve

insan çalışmalarının artan sayısı, PTX3'ün temel homeostatik fonksiyonlardan (reproduksiyon) enfeksiyona, dokuların onarımına ve bazı patojenlere karşı onko-supresör gen olarak kritik roller oynadığını göstermiştir [89]. Klasik komplement bileşenleriyle etkileşimin yanı sıra, uzun pentraksin PTX3, apoptotik hücrelerin fagositozunu ve miyeloid hücreler tarafından patojenlerin tanınmasını düzenleyen inflamatuvar bir düzenleyici olarak işlev görür [90]. Bahsedilen tüm bu mekanizmalar, doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu ve sistemik inflamasyonu etkiler ve bu da PTX3'ün otoimmün hastalıklarda hızla yansıyan inflamasyon ve doku hasarını yansıtan kullanışlı bir yeni serolojik belirteç olarak potansiyelini ortaya koymaktadır.

PTX3, periferik kan lökositleri ve miyeloid dendritik hücreler tarafından, proinflamatuvar sitokinler (IL-1 ve TNF- $\alpha$ ), TLR agonistleri veya mikrobiyal bileşenlerle uyarıldıktan sonra salınır [91]. PTX3 üretimi, inflamasyonu bastırmak ve doku hasarını önlemek için hayati olan anti-inflamatuvar sitokin IL-10 tarafından miyeloid hücrelerde de uyarılır [92]. İnsan nötrofilleri, PTX3'ü laktoterrin-pozitif granüllerde depolar ve bunu inflamatuvar bölgede hızla serbest bırakır [93]. Düz kas hücreleri, fibroblastlar, yağ hücreleri, kıkırdak hücreleri, mezengiyal, endotel ve mezankimal stroma hücreleri ile over hücreleri de, uygun uyarıcılara ve inflamatuvar şartlara yanıt olarak PTX3 salgırlar [94]. Çeşitli ligandlarla etkileşime girebilmesi nedeniyle PTX3'ün çok yönlü özellikleri bulunmaktadır. Özellikle, PTX3, belirli patojenleri opsonize ederek ve apoptotik hücrelerin bağlanması ve temizlenmesini kolaylaştırarak doğal bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar [95]. PTX3, inflamatuvar tepkiyi düzenleyerek ve kompleman aktivasyonunu düzenleyerek, kompleman kaskadının unsurlarını bağlayarak modüle eder. Yüzeyde bulunan C1q, fikolin 1, fikolin 2 ve mannoz bağlayıcı lektin ile etkileşime geçer ve klasik ve lektin kompleman yollarını aktive eder [96]. PTX3 ayrıca Fibroblast Büyüme Faktörü-2 ile bağlanır ve büyüme faktörünü etkisiz bir formda tutarak çeşitli fizyo-patolojik koşullarda anjiyogenezin modülasyonunu sağlar [97].

Doğal immunitenin bir parçası olan PTX3 ün öncelikli amacı mikrobiyal patojenleri algılamak komplemanı aktive etmek patojenlerin fagositler tarafından alınımını uyarmaktır. İnsanlarda PTX3 düzeyleri tespit edilemeyen değerden (<2 ng/ml) 200-800 ng/ml'ye (ciddi enfeksiyonlar, otoimmün ve dejeneratif durumlar) kadar değişebilmektedir [98].



Şekil 1: PTX3'ün lokal üretimi ve defans ve enflamasyonu. PTX3 epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri(DKH), makrofajlar(mΦ) ve monosit kaynaklı dentitik hücreler(DC)'i kapsayan çeşitli hücrelerde üretilmektedir.PTX3 selektif olarak patojenlere(mantar, bakteri ve virüsler), C1q ve apoptotik hücelere selektif olarak bağlanır [99].

PTX3 seviyeleri, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, septik şok, kronik renal yetersizlik, miyokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, ateroskleroz, vaskülit, akciğer enfeksiyonu, akut akciğer hasarı, akciğer kanseri, eklampsi, romatoid artrit (RA) ve psoriasis gibi durumlarda yüksek olarak belirlenmiştir [100].

PTX3, amniyotik epitel, koryonik mesoderm, trofoblast terminal villuslarda ve plasentanın perivasküler stromasında üretilir ve gebelik süresince artan bir eğilim gösterir, doğumda ise zirve yapar [101]. Farelerde ve insanlarda yapılan gen ekspresyon çalışmaları, blastokistin implantasyon bölgesinde birçok immünolojik genin baskılandığını, ancak PTX3 ve DAF1 gibi çok az genin ekspresyonunun arttığını göstermektedir [102] Bu genlerin upregülasyonu ile embriyonun anne immünolojik yanıtından veya diğer zararlı uyarılardan korunabileceği düşünülmektedir. İmplantasyon esnasında trofoblastlar aracılığıyla indüklenen bölgesel immün çevre değişimine benzer şekilde, PTX3 ekspresyonunun da trofoblastlar tarafından indüklenmiş olduğu gösterilmiştir [103]. PTX3 eksikliği gösteren farelerde, hatalı desidualizasyon ve implantasyon gözlenmiştir, bu da PTX3'ün, blastosist invazyonu için

endometrial diferansiyasyon ve hazırlık aşamasında önemli bir rol oynadığına dair bir düşünceyi ortaya koymaktadır [104]. Popovici ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmada, PTX3 ekspresyonunun uterin stromal hücrelerinde progesteron varlığında ve trofoblast bulunan ortamda artırıldığı gösterilmiştir [103] İmmünohistokimyasal çalışmalar, PTX3'ün perivasküler bağ dokusunda, endotelial hücrelerde ve gebe olmayan uterusun interstisyumunda bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, 1. trimester desiduasında özellikle trofoblastlara yakın bölgelerde artmış bir ekspresyon tespit edilmiştir. PTX3 ayrıca, terminal villus ve fetal membranlarda da görülmüştür [101].

### **3. MATERYAL VE METOD**

Çalışmamız, Mart 2024 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmamıza, 18-50 yaş arasında, 12. gebelik haftası öncesinde ardışık en az 3 ve daha fazla nedeni açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybına sahip olan [4] 45 hasta ile hiç abortusu ve gebelik komplikasyon öyküsü olmayan ve en az 1 sağlıklı doğum yapmış 45 sağlıklı birey olacak şekilde toplamda 90 kişi dahil edilmiştir. Her katılımcıdan bu çalışmaya katılım sağlamayı kabul ettiğine dair yazılı onamı oluşturuldu. Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu'ndan 18 Mart 2024 tarihinde 2024-05-08 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamızda uyguladığımız dışlama kriterleri şunlardır; 18 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalar, sistemik hastalık öyküsü, malignite, otoimmün hastalık, kronik veya akut enfeksiyon geçirenler, trombofili, uterin anomaliler, endokrin bozukluklar, sigara ve alkol kullanımı, genetik etmenler immünolojik etmenler gibi herhangi bir TGK nedeni tesbit edilmiş olan hastalar dışlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların yaşları, gebelik durumları, doğum sayıları, abortus geçmişleri değerlendirildi. Akriba evlilik durumları, kronik sistemik hastalıklarının (diyabet, tiroid rahatsızlıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser vb.) varlığı, periferik kan test sonuçları, sigara tüketimi, venöz tromboz öyküleri, ilaç tüketimi ve cerrahi geçmişleri değerleri etkileyebileceğinden dışlandı.

Hastaların kan numuneleri Grainer Bio-One Samplix® vakumlu kan alma tüpleri (Grainer BioOne International GmbH, Germany, Lot no: D23113CX) kullanılarak toplandı. Toplanan numuneler 15 dakika 2515xg'de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri laboratuvar analizine kadar -80°C'de saklandı.

Pentraksin 3 düzeyleri Human Pentraxin 3 ELISA Kiti (BT Lab, Shanghai Korain Biotech Co., Katalog No: E1938Hu) kullanılarak çift antikorlu Sandwich-ELISA prensibi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak sunulmuştur. Serum PTX3 konsantrasyonu için normal değer <2 ng/ml olarak kabul edilir [105].

Neopterin düzeyleri Human Neopterin ELISA Kiti (BT Lab, Shanghai Korain Biotech Co., Katalog No: E3155Hu) kullanılarak çift antikorlu Sandwich-ELISA prensibi ile ölçüldü. Sonuçlar nmol/L olarak sunulmuştur. Serum NP konsantrasyonu için 10 nmol/L genellikle üst sınır olarak kabul edilir [106].

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin yaş ve trombosit değerleri hariç hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre gravide, parite, abort, LH (U/L), FSH(U/L), E2(pg/ml), Progesteron(ng/ml), Hemoglobın(g/dl), Lökosit( $\mu$ L), Nötrofil( $\mu$ L), Lenfosit( $\mu$ L) değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca Hasta-Kontrol gruplamasına göre yaş ve Trombosit( $\mu$ L) değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi kullanıldı. Hasta grubunda PTX3 (nmol/L) ve NP (ng/ml) değerlerinin yaş, gravida, parite, abortus ve laboratuvar değerleri ile karşılaştırılmasında spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Hasta olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Sonuçlar Odds oranı (Exp(B)) ve %95 güven aralığı olarak verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### **4. BULGULAR**

Hasta grubunda 45, kontrol grubunda 45 hasta değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve parite değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). Hasta grubundaki bireylerin gravida medyan değeri 5.0 (min:3, max:9) olarak bulunurken, kontrol grubundaki bireylerin gravida medyan değerinin 2.0 (min:2, max:7) olduğu belirlenmiştir. Abort sayısından dolayı gravida değeri açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $z=6.759$ ,  $p < 0.001$ ). Hasta grubundaki bireylerin abortus medyan değeri 3.0 (min:3, max:6), kontrol grubundaki bireylerin abortus medyan değeri 0.0 (min:0, max:0)'dır. Abortus sayısı açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $z=9.208$ ,  $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta-Kontrol Grublamasına Göre Bireylerin Obstetrik Karakteristiklerin ve Yaş Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tüm Olgular (n=90)	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	z; t	P
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Yaş (yıl)	35.32±7.75 34.0 (20-49)	36.07±7.12 34.0 (24-49)	34.58±8.34 34.0 (20-49)	t=0.910	0.365
*Gravida	34.0 (20-49)	34.0 (24-49)	34.0 (20-49)	z=6.759	<0.001
Parite	2.0 (0-7)	2.0 (0-6)	2.0 (2-7)	z=1.893	0.058
*Abortus	1.5 (0-6)	3.0 (3-6)	0.0 (0-0)	z=9.208	<0.001

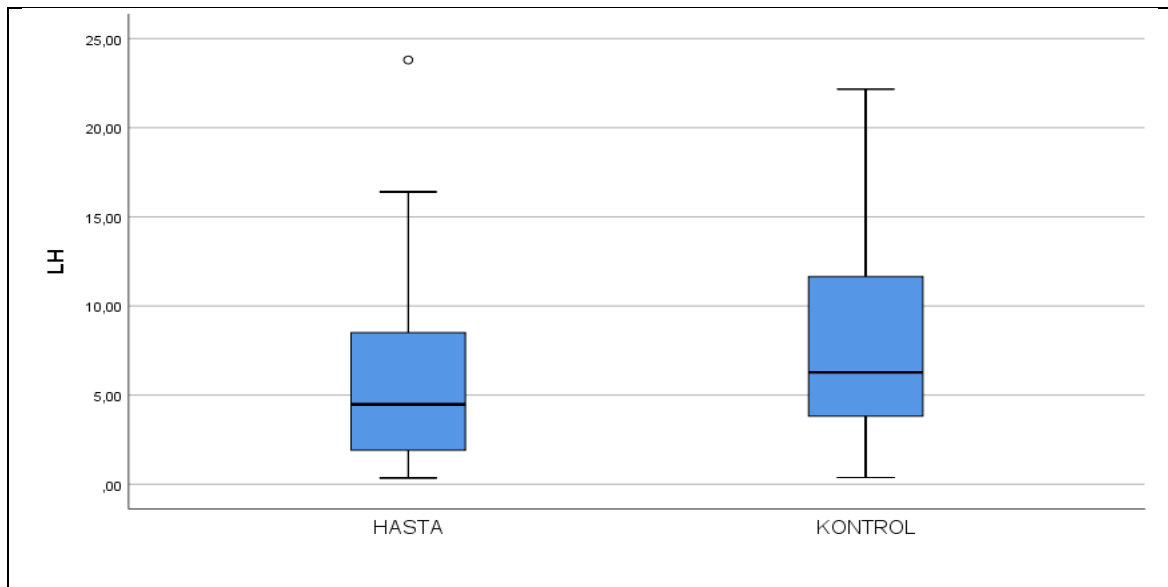
z:Mann-Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t Testi, \*sadece medyan (min-maks) değerleri verilmiştir

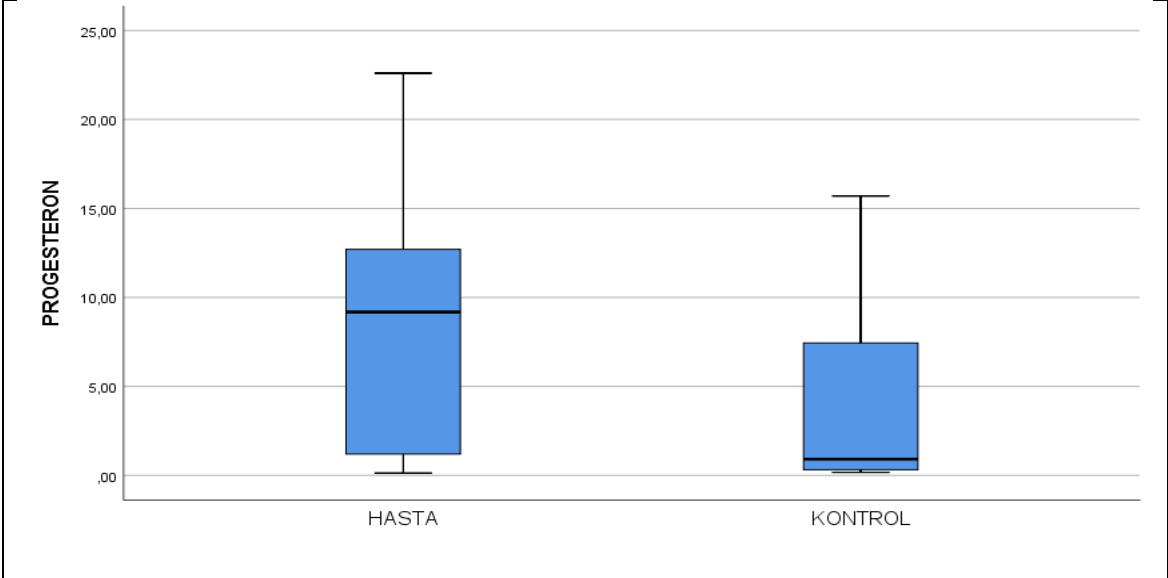
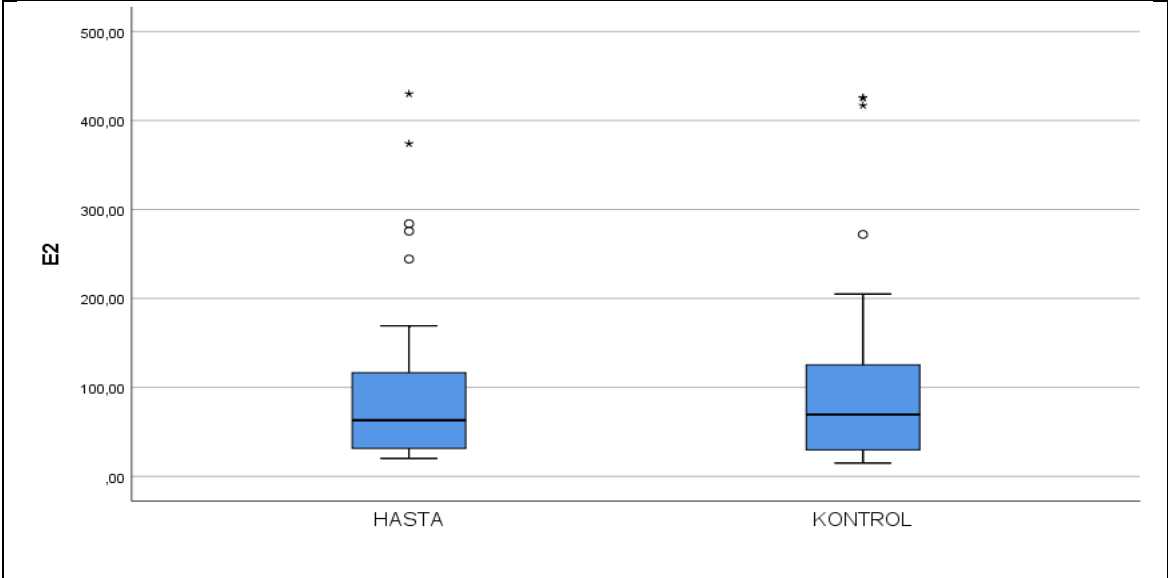
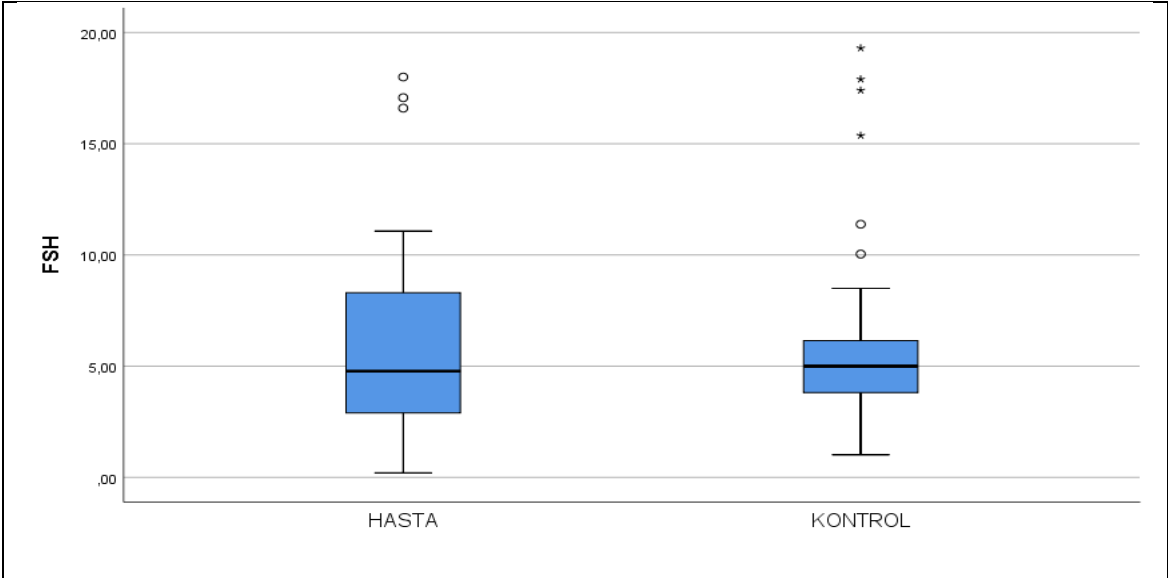
Hasta grubundaki bireylerin menstrüel siklusun 3. Gününde bakılan LH değerinin ortalaması 5.65±4.92, kontrol grubundaki bireylerin 8.08±5.68'dir. Kontrol grubunda hasta gruba göre menstrüel siklusun 3. Gününde bakılan LH değerleri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (z=2.227, p=0.026). Hasta grubundaki bireylerin menstrüel siklusun 3. Gününde bakılan progesteron değerlerinin ortalaması 8.59±6.95, kontrol grubundaki bireylerin 3.84±4.53 olduğu saptanmıştır. Hasta grupta Kontrol grublamasına göre bireylerin menstrüel siklusun 3. Gününde bakılan Progesteron değerleri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (z=3.414, p=0.001). Hasta grubundaki bireylerin Hemoglobin ortalaması 11.51±1.72, kontrol grubundaki bireylerin 12.46±1.67'dir. Hasta ve Kontrol grupları arasında Hemoglobin değerleri açısından kontrol grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=2.919, p=0.004). Ayrıca Hasta ve Kontrol grupları arasında Lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=2.046, p=0.041). Kontrol grubundaki bireylerin Lenfosit ortalaması, hasta grubuna göre daha yüksektir. Hasta ve Kontrol grupları arasında FSH, E2, Trombosit, Lökosit, Nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

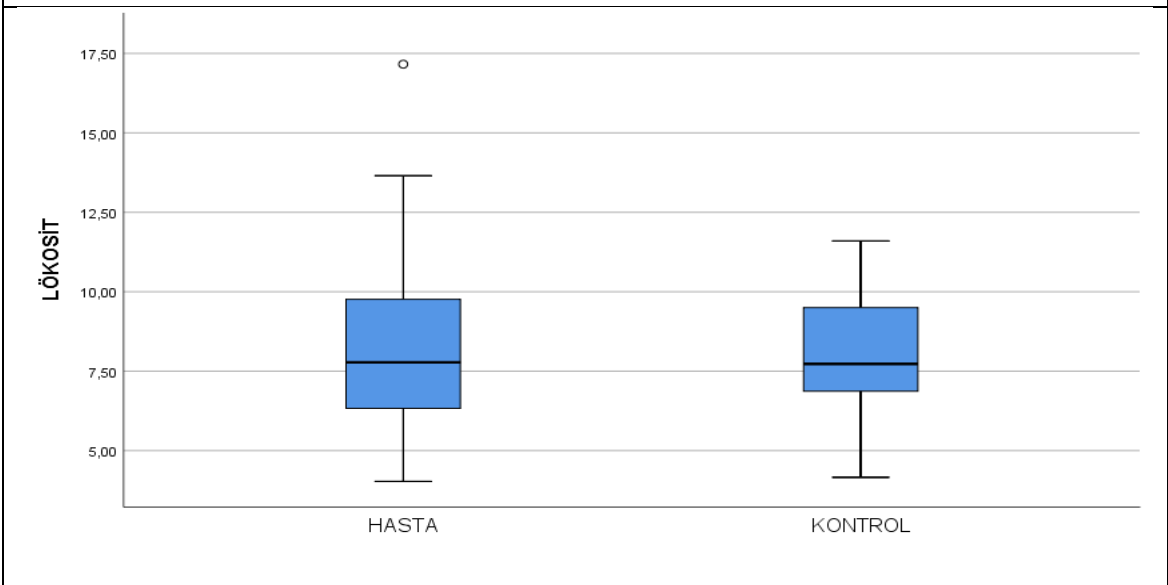
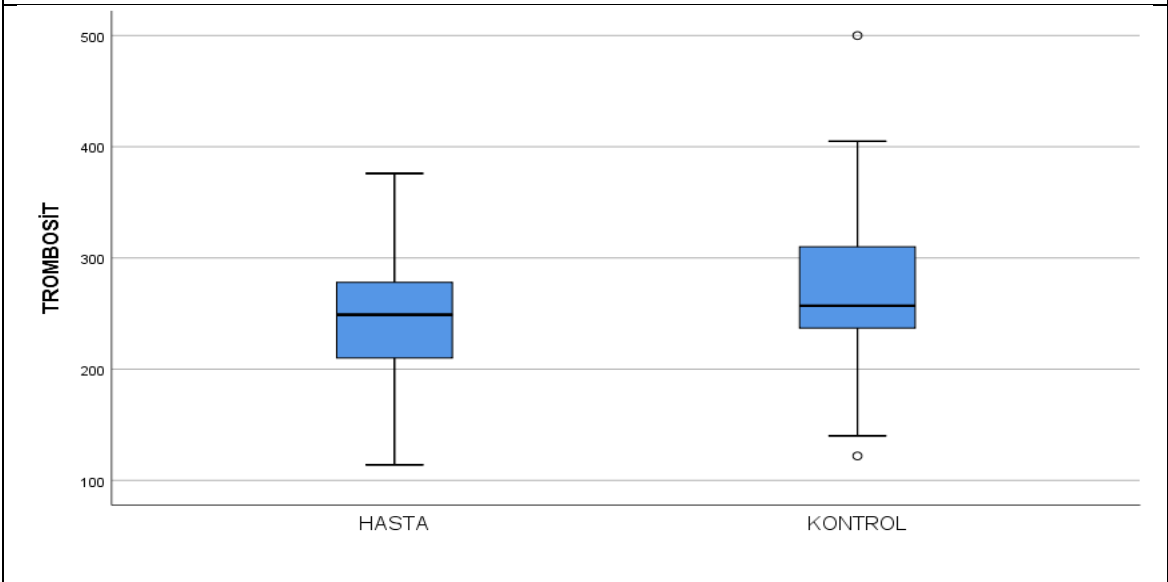
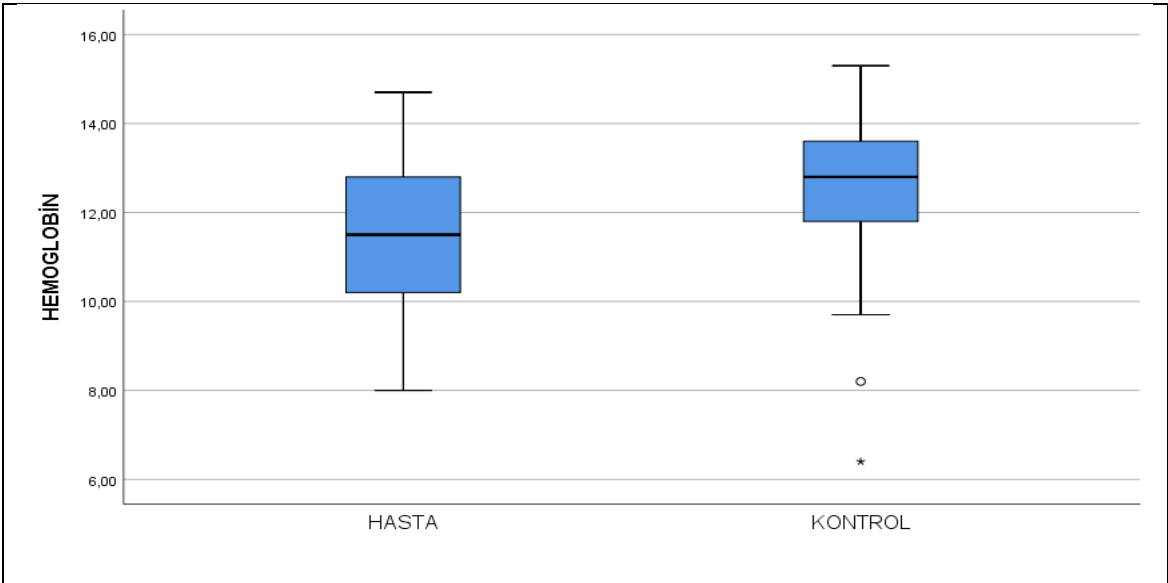
Tablo 2. Hasta-Kontrol Grublamasına göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

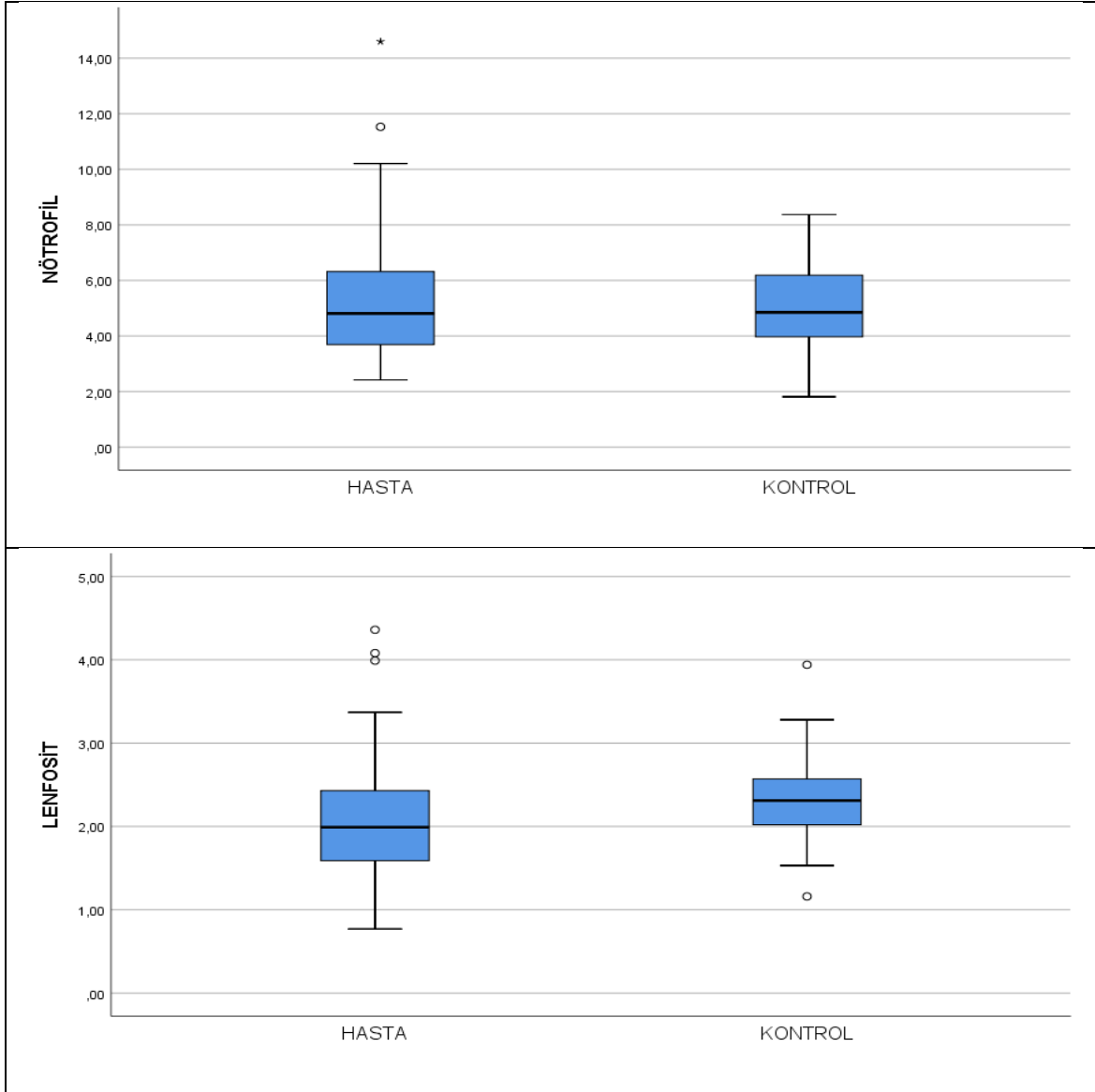
	Hasta (n=45)		Kontrol (n=45)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; t	P
LH(U/L)	5.65±4.92	4.48 (0.35-23.80)	8.08±5.68	6.27 (0.37-22.16)	z=2.227	<b>0.026</b>
FSH(U/L)	5.80±4.33	4.78 (0.20-18.0)	5.96±4.24	5.00 (1.02-19.30)	z=0.363	0.716
E2 (pg/ml)	99.59±93.98	63.10 (20.20-430.00)	103.46±102.80	69.50 (15.00-425.80)	z=0.169	0.865
Progesteron(ng/ml)	8.59±6.95	9.18 (0.13-22.60)	3.84±4.53	0.91 (0.17-15.70)	z=3.414	<b>0.001</b>
Hemoglobin(g/dl)	11.51±1.72	11.50 (8.00-14.70)	12.46±1.67	12.80 (6.40-15.30)	z=2.919	<b>0.004</b>
Trombosit(µL)	246.40±59.35	249.0 (114-376)	268.02±74.09	257.0 (122-500)	t=1.528	0.130
Lökosit(µL)	8.16±2.65	7.78 (4.03-17.16)	8.02±1.62	7.73 (4.16-11.60)	z=0.169	0.865
Nötrofil(µL)	5.34±2.49	4.81 (2.42-14.60)	5.03±1.45	4.85 (1.81-8.37)	z=0.182	0.856
Lenfosit(µL)	2.14±0.78	1.99 (0.77-4.36)	2.33±0.51	2.31 (1.16-3.94)	z=2.046	<b>0.041</b>

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem t Testi









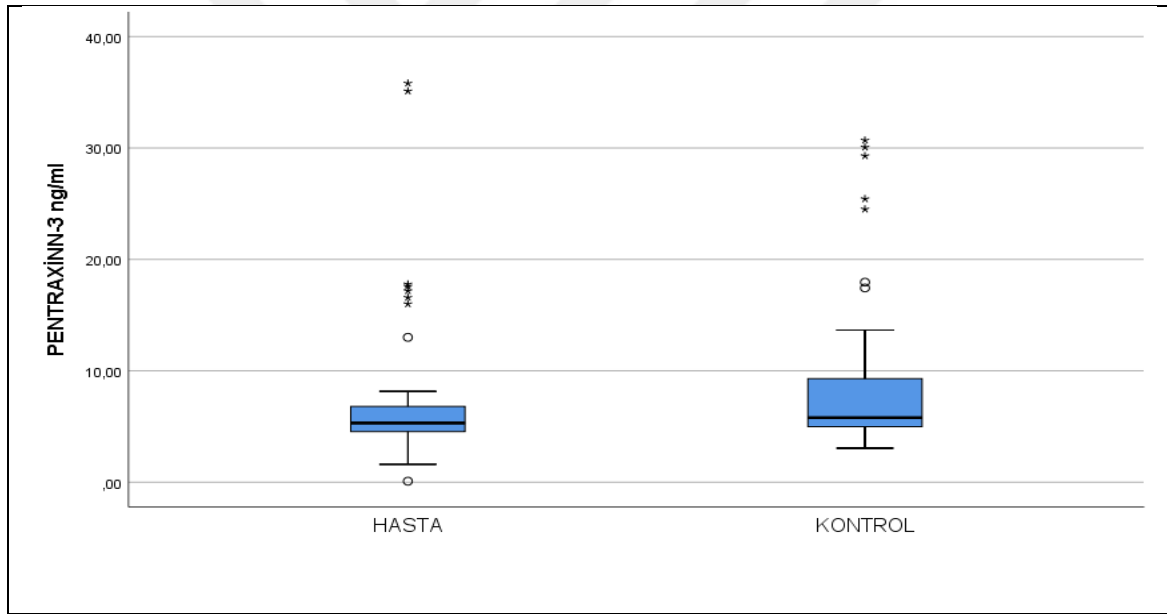
Şekil 2. Hasta-Kontrol Grublamasına göre Laboratuvar Değerleri Dağılımı

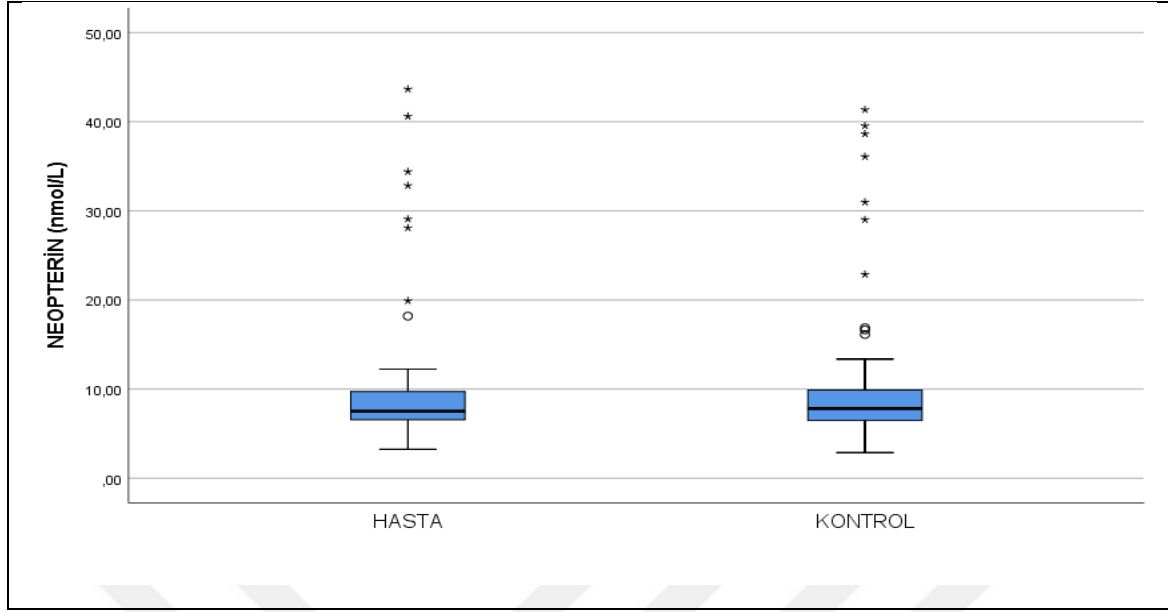
Hasta ve Kontrol grupları arasında Pentraxin-3 ve Neopterin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Pentraxin-3 ve Neopterin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=45)		Kontrol (n=45)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Z	p
PTX3(ng/ml)	7.92±7.29	5.31 (0.09-35.81)	9.01±7.54	5.79 (3.05-30.69)	z=1.098	0.272
NP(nmol/L)	11.58±9.90	7.51 (3.25-43.66)	12.12±10.23	7.81 (2.87-41.35)	z=0.383	0.701

z: Mann Whitney U Test İstatistiği





Şekil 3. Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Pentraxinn-3 ve Neopterin Dağılımı

Tekrarlayan gebelik kaybı üzerine etkisi araştırılan gravida, yaş, LH, Progesteron, Hemoglobin, Lenfosit değişkenlerinin bulunduğu çok değişkenli lojistik regresyon modeline ilişkin sonuçlar Tablo 4’te verilmiştir. Abort sayısı gravida sayısını arttırdığından, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre gravida sayısı dolayısıyla daha önceki abort sayısı düşüklerin tekrarlama riskini 10.104 kat arttırdığı tespit edilmiştir. LH arttıkça hasta olma riski %31.9 (1-0.681) azalmaktadır. Tekrarlayan düşükleri olan hastalarda progesteron düzeyi yüksek tespit edilmiş olup bu durumun hasta olma riskini 1.202 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Hemoglobin düzeyi arttıkça hasta olma riski %49.5 (1-0.505) azalmaktadır.

Tablo 4. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hasta Olma Durumu ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri

Değişkenler	B	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Sabit	1.347	3.536	0.145	0.703	3.846		
Gravida	2.313	0.577	16.070	<0.001	10.104	3.261	31.304
Yaş	-0.108	0.066	2.664	0.103	0.898	0.789	1.022
LH(U/L)	-0.385	0.147	6.823	0.009	0.681	0.510	0.908
Progesteron(ng/ml)	0.184	0.079	5.463	0.019	1.202	1.030	1.403
Hemoglobin(g/dl)	-0.684	0.276	6.122	0.013	0.505	0.293	0.867
Lenfosit( $\mu$ L)	1.004	0.727	1.907	0.167	2.728	0.656	11.339

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda serum PTX3 ve NP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

Anormal inflamatuvar süreçler, Th1/Th2 sitokin üretim dengesinde değişikliklere yol açarak Th1'in üstünlüğüne doğru bir kayma oluşturabilir ve buna bağlı olarak erken gebelik kaybında rol oynayan sitokinlerin aşırı üretimine neden olabilir [107]. Sitokinler, implantasyondan doğuma kadar hamileliğin tüm aşamalarında etki gösterir ve tekrarlayan düşüklerden sorumlu olabilir [108]. Örneğin, sitokinlerden IL1 ve IL10, PTX3 sentezini aşırı bir şekilde uyararak gebelik kaybının gerçekleştiğini gösterebilir [109].

NP, otoimmün ve enfeksiyöz durumlarda artan inflamasyonu gösteren bir moleküldür. IFN- $\gamma$  uyarısıyla aktive olan insan monosit ve makrofajlardan NP üretimi gözlemlenmiştir. Bu nedenle, T lenfositlerinin ve makrofajların rol aldığı birçok hastalığın tanısında potansiyel bir aydınlatıcı olabileceği düşünülen bir biyobelirteçtir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta NP ve PTX3 seviyelerinin yüksek olması, bu hastalarda henüz tanımlanmamış ve üreme sistemi üzerinde etkili olabilecek bir otoimmün hastalığın varlığını veya hastaların subklinik endometrit yapabilecek mikroorganizmaların etkisi altında kalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Sencan H ve ark.(2019) en az iki ardışık açıklanamayan düşük yaşayan ve sağlıklı en az 1 doğum yapmış kadınlar arasında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı durumunda ortalama neopterin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [110]. Çalışmamızda; tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda serum PTX3 ve NP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

Literatürde bulgularımızın aksine Ibrahim MI ve ark.( 2012) yaptıkları çalışmada tekrarlayan gebelik öyküsü olan hastaların gebeliklerinin 1. trimesterında bakılan PTX3 seviyelerinin anormal derecede yükselmiş olduğu görülmüş, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı ile anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir [111].

Freis A ve ark.(2018) İmplantasyon yapılmayan hastalarda hamile kalan kadınlara kıyasla embriyo transferi sırasında önemli ölçüde daha yüksek serum PTX3 seviyeleri olduğunu göstermişlerdir ( $0,781 \pm 0,074$  ng/ml vs.  $0,578 \pm 0,055$  ng/ml,  $p < 0,05$ ) [112].

Zeybek S. ve ark. (2019) açıklanamayan TGK bulunan vakalarda, plasenta ve endometrium küretaj materyalinde yani doku düzeyinde PTX3 seviyeleri incelemiş ve normal gebelikte en yüksek seviyede olduğu düşünülen term plasenta ile karşılaştırılmış. Hasta grubundaki PTX3 ekspresyonu, kontrol grubuna göre 116 kat daha fazla bulunmuştur[113].

Krog MC ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada canlı doğumla karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda erken gebelik döneminde PTX3 ün hamileliğin erken döneminde anlamlı olmadığını göstermeleri çalışmamızı desteklemektedir [114]

Literatürde Navolan DB ve ark. yaptıkları çalışmada erken gebelik serum neopterin konsantrasyonlarını gebelik yaşıyla birlikte arttığını ve asemptomatik gebe kadınlarda spontan erken doğumu öngördüğü bildirilmiştir [115].

Literatürde Shaarawy M ve ark. en az 3 spontan ardışık düşük öyküsü olan 30 hamile kadını incelemişler ve çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında serum neopterin açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır [116].

Literatürde Trout SW ve ark. açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda siklusun 3. günü FSH ve estradiol düzeyleri bakmışlar, nedeni bilinen TGK bulunan kadınlara göre daha yüksek bulunmuş [117]. Hasta ve Kontrol grupları arasında FSH, E2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Yapılan çalışmalarda Regan ve arkadaşlarının 1990 da yapmış olduğu bir araştırmada artmış LH değeri ile gebelik kaybı ihtimalinin ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Gebe kalmadan önce siklusun 3. günü bakılan serum LH konsantrasyonları ile infertilite ve gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu görülmüş [118]. Çalışmamızda Hasta ve Kontrol grupları arasında menstrüel siklusun 3. Günü bakılan LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LH arttıkça hasta olma riski %31.9 (1-0.681) azalmaktadır.

Yine Watsons ve arkadaşlarının çalışmasında LH' in artmış sekresyonu multipar kadınlara oranla daha yüksek tespit edilmiş [119]. Regan' ın çalışmasına zıt olarak Rai'nin çalışmasında artmış LH seviyesinin prognostik değeri olmadığı belirtilmiştir [120].

Ogasawara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise luteal faz yetmezliği olan ve olmayan gruplar arasında progesterin düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir [121]. Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda progesteron değeri daha yüksek tespit edilmiş ve hasta olma riskini 1.202 kat arttırdığı görülmüştür.

Literatürde tekrarlayan gebelik kayıpları ve hematolojik parametreler ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin Lenfosit ortalaması, hasta grubuna göre daha yüksek tespit ettik. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında FSH, E2, Trombosit, Lökosit, Nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Yapılan bir çalışmada folik asit eksikliği ile oluşan megaloblastik anemi ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiş [122] Çalışmamızdan çıkan sonuca göre Hemogloblin arttıkça tekrarlayan gebelik kaybı olma riski %49.5 (1-0.505) azalmaktadır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızda PTX3 ve NP tekrarlayan gebelik kayıplarında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız prospektif ve tek merkezli bir araştırma olup 18-50 yaş arasında, 12. gebelik haftası öncesinde ardışık en az 3 ve daha fazla nedeni açıklanamayan TKG bulunan 45 hasta ile hiç abortusu ve gebelik komplikasyon öyküsü olmayan ve en az 1 sağlıklı doğum yapmış 45 sağlıklı birey olacak şekilde toplamda 90 bireyin verileri incelenmiştir. Birçok klinik ve laboratuvar parametreye yer verdiğimiz çalışmamızda tekrarlayan gebelik kayıplarının etiolojisini açıklayacak ve literatüre katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz birkaç anlamlı sonuca ulaştık.

Çalışmamızda Hasta Kontrol gruplamasına göre bireylerin Progesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $z=3.414$ ,  $p=0.001$ ) Ayrıca progesteron hasta olma riskini 1.202 kat arttırmaktadır. Ayrıca çalışmamızda Hasta ve Kontrol grupları arasında LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LH arttıkça hasta olma riski %31.9 (1-0.681) azalmaktadır. Ancak, bu ifade tek başına, tekrarlayan gebelik kaybının nedenlerini veya tedavi seçeneklerini belirlemek için yeterli değildir. Daha kapsamlı bir değerlendirme gerektirir.

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda serum pentraxin 3 ve neopterin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Çalışmamız tekrarlayan gebelik kaybının, immunitenin birer göstergesi olan PTX3 ve NP değerleri ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermesi açısından bu konuda yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Buradan yola çıkarak TKG olan hastalarda PTX 3 ve NP değerlerinin yüksek bulunabileceği hipotezi desteklenmemiştir. TKG bulunan çiftlerin yönetimi jinekoloji pratiğinde tartışmalı konulardan biridir ve kanıta dayalı daha fazla deneysel çalışmanın yapılması gerekmektedir

## 7.KAYNAKLAR

- [1]. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):839.
- [2]. National institute of Child health and human development(2012). What is pregnancy loss/miscarriage?[online]Availablefrom:[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002458](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002458). [Accessed January, 2018].
- [3]. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriages Royal College of Obstetricians and Gynaecologists green top guideline No 17 May 2011.[online] Available from: [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk). [Accessed January,2018]
- [4]. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005;20:3008-11.
- [5]. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:1103-11.
- [6].Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013).Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion.*Fertility and sterility*, 99(1), 63.ji.1:1076-85.
- [7].Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S248–52.
- [8]. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(1):17.
- [9]. Tamblyn JA, Lissauer DM, Powell R, Cox P, Kilby MD. The immunological basis of villitis of unknown etiology. *Placenta.* 2013 Oct;34(10):846-55.
- [10].Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology* 1993; 101: 16.

- [11]. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. *Obstetrik, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*
- [12]. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;11:154.
- [13]. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *Bmj.* 2019;364:l869.
- [14]. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535):601-11.
- [15]. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189.
- [16]. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(3):a023119.
- [17]. No RG-tG. The investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second-trimester miscarriage. RCOG: London, UK. 2011.
- [18]. Hawley RS, Frazier JA, Rasooly R. Separation anxiety: the etiology of nondisjunction in flies and people. *Hum Mol Genet.* 1994;3(9):1521-8.
- [19]. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *Bjog.* 2010;117(7):885-8.
- [20]. Devi Wold AS, Pham N, Arici A: Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med,* 24(1):25-32, 2006
- [21]. Homer H, Li T, Cooke I. The septate uterus. A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1.
- [22]. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61(2):157.
- [23]. Grimbizis GF; Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-174

- [24]. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12 (10):2277-2281
- [25]. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, et al. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility. *Fertil Steril* 1995;64:714.
- [26]. Patton P, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988;6:217.
- [27]. Drakeley AJ, Roberts D, Afirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *The Cochrane Library* 2003;4.
- [28]. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006 Feb;24(1):33-9. Review. PubMed PMID: 16418976
- [29]. Coulam C and Stern J. Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:730-744.
- [30]. Okon M, Laird S, Tuckerman E, Li T. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682-690.
- [31]. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 31;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub3. Review. PubMed PMID: 24173668
- [32]. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):246-52. PubMed PMID: 9696215.
- [33]. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001 (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-90.
- [34]. Barber, J. et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* (2010) doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02566.x.
- [35]. Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA. Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10:2501-5.

- [36]. Christiansen OB, Ring M, Rosgaard A, Grunnet N, Gluud C. Association between HLA-DR1 and -DR3 antigens and unexplained repeated miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5:249-55.
- [37]. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27(3):541.
- [38]. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojacono A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39(3):153.
- [39]. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1644
- [40]. Carroll TY, Mulla MJ, Han CS, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibody
- [41]. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective casecontrol study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1993;20(4):65
- [42]. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):293
0. odies is not reversed by heparin. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Oct;66(4):286-96
- [43]. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8:520-6.
- [44]. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:195-201.
- [45]. Gardella J, Hill J. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:407.
- [46]. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):489–497.

- [47]. FR Rosendaal (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. , 353(9159), 0–1173.doi:10.1016/s0140-6736(98)10266-0
- [48]. Kashif, S., Kashif, M. A. & Saeed, A. The association of factor V leiden mutation with recurrent pregnancy loss. J. Pak. Med. Assoc. (2015).
- [49]. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. Thromb Res 2015;135: 339-346.
- [50]. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. Genet Med 2012;14: 39-50.
- [51]. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2000;74: 1196-1199.
- [52]. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med 2013;15: 153-156.
- [53]. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2002; 346:752-63.
- [54]. Michalak L, Bulska M, Strzabala K, Szczesniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017;Aug. 24. 71(1)727–36. PubMed PMID: 28894045; eng.
- [55]. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther 2001;26(5):319-29..
- [56]. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. Clinical Chemistry 1998;44:161-167.
- [57]. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. Hepatology. 1988;8:771–4. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080412>.

- [58]. Schennach H, Hessenberger G, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations. *MedMicrobiolImmunol.* 2002;191:115–8. <https://doi.org/10.1007/s00430-002-0148-8>
- [59]. Zaknun D, Weiss G, Glatzl J, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels during acute rubella in children. *Clin Infect Dis.* 1993;17:521–2. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.3.521>.
- [60]. Chan CPY, Choi JWY, Cao KY, et al. Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection. *J Inf Secur.* 2006;53:152–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.008>
- [61]. Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE et al. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:853–8
- [62]. Fuchs D, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R et al. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr Med Chem* 2009; 16:4644–53
- [63]. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *CancerLett*2010;287:13–22.
- [64]. Rho YH, Solus J, Raggi P et al. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63:535–41
- [65]. D’Agostino LE, Ventimiglia F, Verna JA et al. Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2013; 46:44–9
- [66]. Sfriso P, Ostuni P, Botsios C et al. Serum and salivary neopterin and interferon-gamma in primary Sjogren’s syndrome. Correlation with clinical, laboratory and histopathologic features. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:74–8.
- [67]. Nasonov EL, Samsonov MY, Tilz GP et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin 2 receptor, and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener’s granulomatosis. *J Rheumatol* 1997; 24:666–70.

- [68]. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellman A, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* (1998), 26, 705-709.
- [69]. Wachter H, Curtius H Ch, Pfeleiderer W, eds. *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Berlin, New York: de Gruyter, 1985: 4: 286.
- [70]. Fuchs D, Stahl-Henning C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin: its clinical use in urinalysis. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S8–11.
- [71]. Pfeleiderer W, Wachter H, Blair J A, eds. *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Berlin, New York: de Gruyter, 1987: 213–222.
- [72]. Giovani G, Lai M, Kidd D et al. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1–13.
- [73]. Furukawa Y, Shimadzu M, Rajput A H et al. GTP-cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1996; 39: 609–617..
- [74]. Reibnegger G J, Bichler A H, Dapunt O et al. Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1986; 46: 950–955.)
- [75]. Oettl K, Reibnegger G. (1999) Pteridines as inhibitors of xanthine oxidase: structural requirements. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1430, 387±395
- [76]. MuÈller MM, Curtius HCh, Herold M, Huber ChH. (1991) Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta*, 201, 1±16
- [77]. Firoz CK, Jabir NR, Kamal MA, Alama MN, Damanhourì GA, Khan W, et al. Neopterin: an immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers. *IUBMB Life*. 2015;Jun. 67(6):453–59. Doi:10.1002/iub.1390. PubMed PMID: 26086324; eng.
- [78]. Zhang YY, Tong XZ, Xia WH, Xie WL, Yu BB, Zhang B, et al. Increased plasma neopterin levels are associated with reduced endothelial function and arterial elasticity in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016;Jul. 30(7):436–41. Doi:10.1038/jhh.2015.72. PubMed PMID: 26202692; eng.
- [79]. Schröcksnadel H, Baier-Bitterlich G, Dapunt O, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(1):47-50. [Crossref] [PubMed]

- [80]. J.E. Coe, S.S. Margossian, H.S. Slayter and J.A. Sogn, Hamster female protein. A new Pentraxin structurally and functionally similar to C-reactive protein and amyloid P component, *J Exp Med* 153 (1981) 977-91
- [81]. A. Altmeyer, L. Klampfer, A.R. Goodman and J. Vilcek, Promoter structure and transcriptional activation of the murine TSG-14 gene encoding a tumor necrosis factor/interleukin-1-inducible pentraxin protein, *J Biol Chem* 270 (1995) 25584-90.
- [82]. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337–366
- [83]. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai LM, McCabe CH, Pfeffer MA, et al. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28
- [84]. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garianda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: e10–e14
- [85]. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008; 251: 48–55..
- [86]. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349–2354.
- [87]. V.V. Alles, B. Bottazzi, G. Peri, J. Golay, M. Inrona and A. Mantovani, Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes, *Blood* 84 (1994) 3483-93
- [88]. S. Jaillon, G. Peri, Y. Delneste, I. Fremaux, A. Doni, F. Moalli, C. Garlanda, L. Romani, H. Gascan, S. Bellocchio, S. Bozza, M.A. Cassatella, P. Jeannin and A. Mantovani, The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps, *J Exp Med* 204 (2007) 793-804.

- [89]. C. Garlanda, B. Bottazzi, E. Magrini, A. Inforzato and A. Mantovani, PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in *Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer*, *Physiol Rev* 98 (2018) 623-639
- [90]. R. Porte, S. Davoudian, F. Asgari, R. Parente, A. Mantovani, C. Garlanda and B. Bottazzi, The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis, *Front Immunol* 10 (2019) 794.
- [91]. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* (2010) 28:157–83. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305.
- [92]. Doni A, Michela M, Bottazzi B, Peri G, Valentino S, Polentarutti N, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. *J Leukoc Biol.* (2006) 79:797–802. doi: 10.1189/jlb.0905493
- [93]. Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, Frémaux I, Doni A, Bottazzi B, et al. Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. *Cell Death Differ.* (2009) 163:465–74. doi: 10.1038/cdd.2008.173
- [94]. Mantovani A, Valentino S, Gentile S, Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules. *Ann N Y Acad Sci.* (2013) 1285:1–14. doi: 10.1111/nyas.12043
- [95]. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al. Nonredundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* (2002) 420:182–6. doi: 10.1038/nature01195
- [96]. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem.* (1997) 272:32817–23.
- [97]. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood* (2004) 104:92–9. doi: 10.1182/blood-2003-10-3433

- [98]. Bassi N, Zampieri S, Ghirardello A, Tonon M, Zen M, Cozzi F et al. Pentraxins, antipentaxin antibodies, and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 ;37:36-43
- [99]. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 292: L1039-1049.
- [100]. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM*. 2008;101:397-405.
- [101]. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin ED. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2006; 108:148–155.
- [102]. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002;143:2119–2138.
- [103]. Popovici RM, Krause MS, Jauckus J, Germeyer A, Brum IS, Garlanda C. The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products. *Endocrinology*. 2008 Mar;149(3):1136-43.
- [104]. Tranguch S, Chakrabarty A, Guo Y, Wang H, Dey SK. Maternal pentraxin 3 deficiency compromises implantation in mice. *Biol Reprod*. 2007;77:425–32.
- [105]. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. (2008) 28:1–13. doi: 10.1007/s10875-007-9126-7
- [106]. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, et al. (1998) Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clinical Chemistry*, 44, 161±167.
- [107]. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproduction Science* 2009;16:206–15.

- [108]. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage. *Lupus*. 2004;13(9):630-4. doi:10.1191/09612033043lu1091oa. PMID: 15485091.
- [109]. Wisniewski HG, Vilcek J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2004;15:129–46..
- [110]. Sencan H, Keskin N, Khatib G. The role of neopterin and anti-Mullerian hormone in unexplained recurrent pregnancy loss - a case-control study. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;39(7):996-999. doi:10.1080/01443615.2019.1586850. Epub 2019 May 7. PMID: 31064238.
- [111]. Ibrahim MI, Harb HM, Ellaithy MI, Elkabarity RH and Abdelgwad MH: First trimester assessment of Pentraxin-3 levels in women with primary unexplained recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 165:37–41. 2012)
- [112] Freis A, Von Horn K, Göggel T, Hecht S, Roesner S, Strowitzki T, Germeyer A. Serum levels of Pentraxin 3 differ significantly at the time of blastocyst transfer depending on implantation success: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jun;297(6):1565-1570. doi: 10.1007/s00404-018-4769-6. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29616311. .
- [113]. Zeybek S, Tepeli E, Cetin GO, Caner V, Senol H, Yildirim B, Bagci G. Increased Expression of Pentraxin 3 in Placental Tissues from Patients with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Balkan J Med Genet*. 2019 Aug 28;22(1):21-28. doi: 10.2478/bjmg-2019-0002. PMID: 31523616; PMCID:PMC6714334..
- [114]. Krog MC, Flachs EM, Kolte AM, de Jager W, Meyaard L, Christiansen OB, Steffensen R, Vomstein K, Garred P, Nielsen HS. Angiogenic factors and the lectin pathway of complement in women with secondary recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2024 Feb 27;163:104221. doi: 10.1016/j.jri.2024.104221. Epub ahead of print. PMID:38447288..
- [115] Navolan DB, Vladareanu S, Lahdou I, Ciohat I, Kleist C, Grigoras D, Vladareanu R, Terness P, Sas I. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *J Perinat Med*. 2016 Jul 1;44(5):517-22. doi: 10.1515/jpm-2015-0081. PMID:25918916 .

- [116] Shaarawy M, Nagui AR. Enhanced expression of cytokines may play a fundamental role in the mechanisms of immunologically mediated recurrent spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Mar;76(3):205-11. doi: 10.3109/00016349709048142. PMID: 9093132.
- [117] BTrout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril*. 2000;74(2):335
- [118]. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet (London, England)* 1990;336: 1141-1144.
- [119]. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8: 829-833.
- [120]. Nardo LG, Rai R, Backos M, El-Gaddal S, Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility* 2002;77: 348-352.
- [121]. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertility and sterility* 1997;68: 806-809.
- [122]. MARTIN, R. H., HARPER, T. A., and KELSO, W. Serum folic acid in recurrent abortions. *Lancet* I:670, 1965