

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ABORTUS İMMİNENS TANISIYLA TAKİP EDİLEN
GEBELERDE PLAZMA KİSSEPTİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Şerif KAVVASOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Yetişmemde sonsuz emeği geçen çok değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK olmak üzere Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH'e, Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Sema ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Banu AYGÜN'e, Yrd. Doç. Dr. Salih Burçin KAVAK'a;

Uzmanlık tez çalışmamda emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necip İLHAN'a;

Acısıyla, tatlısıyla beş yılı paylaştığım asistan arkadaşlarıma (özellikle Dr. Mehmet Satıcı, Dr. Fethi Karakaya ve Dr. Metin Kaya'ya) ve kliniğimdeki tüm personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme;

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Gülistan'a;

Bilgi ve becerilerimi geliştirmemi sağlayan ama hiçbir zaman bunun farkında olmayan hastalarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Abortus imminens 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama ve batında kramp tarzında ağrı ile bulgu veren ve yaklaşık yarısında da abortus gerçekleşen bir klinik patolojidir. Başarılı bir embriyolojik gelişim için implantasyon anahtar basamaklardan birisidir. Kisspeptin (Kp) peptit yapıda bir hormondur ve trofoblast invazyonunu engellediği gösterilmiştir. Kisspeptin-10 (Kp-10) en güçlü trofoblast invazyon inhibisyonu etkisine sahip olan kisspeptindir. Bu çalışma; abortus imminensli gebeler ile sağlıklı gebelerde Kp-10'un gebelik dönemindeki plazma seviyelerinin belirlenmesi ve bu hormonun abortus imminens etyolojisindeki olası potansiyel rolünün açıklığa kavuşturulması amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya abortus imminensli 20 gebe ve tamamen sağlıklı 20 gebe dahil edildi. Olguların tümünden ilk 20 gebelik haftasında Kp-10 düzeylerini belirlemek için venöz kan örnekleri alındı. Hormonlar ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde Independent Samples testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. *P* 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda; abortus imminensli hasta grubunda plazma Kisspeptin-10 (414±211 pg/mL) düzeyleri, kontrol gebe grubuna (6240±2042 pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak; Kp-10'un abortus imminens patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Abortus İminens, Kisspeptin-10, trofoblast, implantasyon

ABSTRACT

KISSPEPTIN LEVELS IN IMMINENT ABORTION

Clinical diagnosis of imminent abortion is considered when bloody vaginal discharge or bleeding and like cramp pain in pelvic is seen before the twentieth week and in this pathology half percent abortion occurred. The implantation is one of key steps for a successful embryonic development. Kisspeptin (Kp) is a peptide hormone and studies indicated that it prevents trophoblast invasion. In all kisspeptins, Kp-10 posses the strongest effect of invasion inhibiting function.

This study was to clarify the plasma levels of Kp-10 in women with imminent abortion and healthy pregnant women during pregnancy and to explain its possible role in etiology of imminent abortion. 20 patients with imminent abortion and 20 healthy pregnant women were included in this study. For determination Kp-10 level, venous blood samples were collected from all of the cases at the first 20 weeks of pregnancy. Hormones were analyzed by using ELISA method. Independent Samples test was used for evaluation of outcomes. Pearson correlation coefficients were used to evaluate the correlation between parameters. *P* values less than 0.05 were accepted as significant.

Kisspeptin-10 levels in group with imminent abortion (414 ± 211 pg/mL) was significantly lower compared with kisspeptin levels in normal group (6240 ± 2042 pg/mL), ($p < 0.05$).

In conclusion, it was thought that Kp-10 could have a role in the pathophysiology of imminent abortion.

Keywords: Abortion imminent, Kisspeptin–10, trophoblast, implantation

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
1.1. Plasenta ve Embriyolojik Gelişim	2
1.2. Abortus	4
1.2.1. Spontan Abortus	4
1.2.1.1. Patoloji	4
1.2.1.2. Etiyoloji	4
1.2.1.2.1. Fetal faktörler	5
1.2.1.2.1.1. Anormal zigot gelişimi	5
1.2.1.2.1.2. Anöploid abortus	5
1.2.1.2.1.3. Öploid abortus	6
1.2.1.2.2. Maternal faktörler	6
1.2.1.2.2.1. İnfeksiyonlar	6
1.2.1.2.2.2. Kronik zayıflatıcı hastalıklar	6
1.2.1.2.2.3. Endokrin anormalilikler	6
1.2.1.2.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler	7
1.2.1.2.2.5. İmmünojenik faktörler	7
1.2.1.2.2.6. Kalıtsal trombofili	9
1.2.1.2.2.7. Yaşlanan gametler	9
1.2.1.2.2.8. Uterin defektler	9
1.2.2. Abortus imminens (Düşük tehdidi, Aİ)	10
1.3. Kisspeptinler	12

1.3.1. Hamilelikte Kisspeptin Sentezi	13
1.3.2. Kisspeptinlerin Etkileri	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
2.1. Grupların Belirlenmesi	18
2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar	18
2.3. Kan Örneklerin Toplanması	19
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	19
3. BULGULAR	20
4. TARTIŞMA	23
5. KAYNAKLAR	26
6. ÖZGEÇMİŞ	36

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu demografik ve klinik özellikleri	20
Tablo 2. Plazma kisspeptin düzeyleri	21
Tablo 3. Kisspeptin10 ile parametreler arası korelasyon analizi	22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubu olgularında plazma kisspettin-10 düzeyleri 21

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Araşidonik Asit
ACA	: Anti kardiyolipin Antikor
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AVPV	: Anteroventralperiventriküler nükleus
β-hcg	: İnsan korionik gonadotropin
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CRL	: Baş-popo mesafesi
DES	: Dietilstilbestrol
ERα	: Östrojen reseptörü
GDM	: Gestasyonel DM
GnRh	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GPR-54	: G protein kaplı reseptör 54
GS	: Gestasyonel Kese
HLA	: Human Lökosit Antijen
H/S	: Histeroskopi
HPG	: Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal aks
IUGR	: İntra Uterin Gelişme Geriliği
Kp	: Kisspeptin
LAC	: Lupus Anti Koagulanı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LH	: Lüteinize Hormon
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
PGI$_2$: Prostatiklin
RIA	: Rahim İçi araç
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
TxA$_2$: Tromboksan A $_2$

1.GİRİŞ

Düşük tehdidi, 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama ve batında kramp tarzında ağrı olması şeklinde tanımlanır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %30-40'ında görülür. Kanama çoğunlukla azdır ve alt batında hafif veya kramp tarzında bir ağrıyla birlikte olabilir. Fizik muayenede karın genellikle hassas değildir ve serviks kapalıdır. Kanamanın servikal ostan geldiği görülür ve servikal hareketlerde veya adnexial bölgede hassasiyet yoktur. Hastaların çoğunda kanama 8-10. gebelik haftasında olsa da, gerçek kayıp sıklıkla 8. gebelik haftasından önce olur (1).

Düşük tehdidinde rol alan faktörler multifaktöryeldir. Etyolojide çeşitli fetal ve maternal faktörler suçlansa da etyoloji henüz netliğe kavuşmamıştır. Gebeliğin 1. trimesterde trofoblast hücrelerinin maternal desiduaya invazyonu başarılı bir embriyolojik gelişim için anahtar basamaklardan birisidir. Hatta bu damar invazyonun az olması preeklampsi ve intra uterin gelişme geriliği (IUGR) gelişimi için ileri sürülen görüşlerden birisini oluşturmaktadır(2).

Kisseptinin metastaz supresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. Kisseptinin santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, overler, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (3, 4). İmplantasyonda sitokinler, integrin gibi bazı adezyon molekülleri, laminin, fibronektin gibi birçok ekstrasellüler komponentin etkili olduğu bilinirken son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisseptinlerin plasentada yoğun bir şekilde eksprese edildiği ve trofoblastlar üzerinde parakrin ve endokrin regülatör fonksiyonları olduğu, trofoblast invazyon inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preterm doğumlarda plasental kisseptin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (6)

Abortus imminens etyolojisi hala açıklığa kavuşturulamayan bir durumdur ve a. imminensli gebeliklerin abortus, preterm eylem, IUGR gibi gebelik komplikasyonları ile sebep-sonuç ilişkisi kurulabileceği düşünüldüğünde a. imminens etyoloji ve tedavisine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmada, kisseptinin normal gebe ve düşük tehdidi tanısı konan gebelerdeki plazma konsantrasyonlarını karşılaştırarak düşük tehdidinde kisseptinin rolünün olup olmadığı belirlenmeye çalışılacaktır.

1.1. Plasenta ve Embriyolojik Gelişim

Yaşamın ilk adımları, ovum ile spermin çoğunlukla %90 tuba uterinanın ampullasında karşılaşp döllenmenin gerçekleşmesiyle başlamaktadır. Bu karşılaşmada haploid sayıda (22 somatik, 1 tane X veya Y) kromozom içeren iki hücrenin birleşmesiyle normal 46 kromozom yapısına sahip zigot oluşmaktadır (7).

Döllenmiş olan ovum blastomer, morula ve blastokist aşamalarından geçer. Genellikle implantasyon blastokist aşamasında iken gerçekleşir. Tuba uterinada süre 3 gün kadar olup embriyo endometriuma gelmekte ve burada da 2-3 gün gelişimine devam edip 5-7. günlerde implantasyon olmaktadır (7).

Blastokist aşamasında iki hücre grubu vardır. Bir kısmı embriyoyu oluşturma yönüne değişim gösterirken, daha fazla kitleye sahip olan diğer grup (Trofoektoderm) ise plasenta ve fetal membranları oluşturma yönünde gelişimine devam eder (7).

Embriyo morula safhasında endometriuma geldiğinde ilk blastokist oluşur ve bazı aşamalardan geçer. Endometriumla temas (apozisyon) ardından adezyon meydana gelir. Bu aşamalardan önce zona pellucida kaybı gerçekleşir. Zona pellucida kaybı ve adhezyon aşamasından sonra trofoblastik invazyon aşaması oluşmaktadır (7). Trofoblastik invazyon malign bir olayın invazyonundan farksızdır. Burada trofoblastlar salgıladıkları proteolitik enzimler yardımıyla endometriyal hücrelerin destrüksiyonuna, ekstraselüler matris proteinlerinin yıkımına neden olurlar. Trofoblastik invazyon aynı zamanda damarsal alanda da devam etmektedir. Başlangıçta bu sadece invazyon niteliğinde iken daha sonra damar duvarındaki epitel hücrelerinin yerine geçmek şeklinde tamamlanmaktadır. Tüm bu olaylar insan plasentasının özelliği olan hemokorial (direkt olarak maternal kanın trofoblastlar ile temas halinde olması) gelişimi sağlamakta ve damar direncini de düşürerek fetal beslenmeye yardımcı olmaktadır. Bu damarsal invazyon daha sonra sekonder invazyon ile (gebeliğin 16. haftası civarı) myometrial bazal artere doğru devam etmektedir. Hatta bu damar invazyonunun az olmasının preeklampsi ve intra uterin gelişme geriliğine (IUGR) yol açtığı iddia edilmektedir (2).

Trofoblastik invazyonun başlangıcında sitotrofoblastlardan sinsitiyotrofoblastlar oluşmaktadır. Ancak bu iki hücre grupları arasında bazı farklar mevcuttur. Sitotrofoblastlar tek nükleuslu, mitozu sık olan, sınırları belli ve

hormonal ve sitokin üretimi daha sınırlı olan hücrelerdir. Sinsityotrofoblastlar ise üretim açısından ana kaynak olup, hücre duvarı net izlenemeyen multinükleuslu hücrelerdir. Sinsityotrofoblastlar villus yapısının maternal tarafında bulunurlar(7).

Plasental gelişim için trofoblastik gelişim esastır. Ancak bunun sınırlı oluşması gerekmektedir. Çünkü sınırlanamaması ve invazyonun derin olması bozukluklara (plasenta akreata, perkreata gibi) yol açabilmektedir. İşte bu invazyonu sınırlayan tabaka Nitabuch – Rohr tabakası adını almaktadır (7).

Plasenta ve fetus oluşurken diğer bir enterasan nokta da annenin neden bunu tam bir yabancı cisim gibi kabul edip reaksiyon göstermediğidir. Yani semiallogreft gibi kabul ettiğidir (8). Zaten plasental-fetal gelişim bunun dışındaki şekillerde algılandığında patolojik durumlar (abortus) ortaya çıkmaktadır (9). Ancak anne ile fetus-plasenta arasındaki bu özel ilişkinin nedeni bilinmemektedir. Bununla beraber Human Lökosit Antijen (HLA) ilişkileri üzerinde yoğunlaşma mevcuttur (10).

Trofoblastlar üzerinde Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) klas II antijenleri tüm gebelik boyunca yoktur (11). HLA I ise trofoblastlar tarafından eksprese edilir ve endometrial büyük granüllü lenfositler ile birlikte trofoblastik invazyonun iyi bir şekilde sonuçlanmasını sağladığına inanılmaktadır (12). Fetal gelişimi sağlayacak iç hücre kitlesinde ise HLA I ve II antijenleri bulunmaktadır.

Endometrial büyük granüllü lenfositler CD56(+)'tirler (13). Bu hücreler kemik iliği kaynaklı olup doğal öldürücü hücre serilerindedir. İmplantasyonda önemli rol üstlenmektedirler. Termde ise endometriyumda azalır aynı zamanda büyük oranda granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GMCSF) salgırlar. GMCSF implantasyonda önemli role sahiptir (13).

Trofoblastik invazyonda iki olay önemlidir:

1-) Matriks yıkımı

2-) Trofoblastik migrasyon ve adezyon

Birkaç regülatuar mekanizma trofoblast invazyonunu sınırlar. Bunlar trofoblastlardan salınan otokrin ve desiduadan salınan parakrin faktörlerden oluşur. İlk trimesterde desiduadan salınan faktörler TGF- β 1'e etkir (14). TGF doku metalloproteaz inhibitörü (TIMP) sekresyonunu uyararak plasental invazyonu sınırlar, böylelikle sitotrofoblastların migrasyon yeteneğini inhide eder (15). Bir diğer trofoblast invazyon modülatörü ise oksijendir. Kültür ortamında

sitotrofoblastlar plasentanın erken zamanlarındaki ortamına benzeyen hipoksik ortamda (%2 oksijen) proliferer olurken, tümör benzeri invazif hücreler uterustaki ortama benzeyen oksijenizasyonu iyi olan ortamda proliferer olur (16). İnvazyonun inhibisyonunda Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) dan söz edilebilir. Desidual makrofajlardan ve plasental villöz dokudan salınan TNF- α trofoblast migrasyonunun potent inhibitörüdür (17).

Adezyonda önemli olan integrinlerdir. Bu adezyon molekülleri dışında diğer önemli bir protein de fibronektindir. Bunu da ekstravillöz trofoblastlar sentezlerler (7).

1.2. Abortus

1.2.1. Spontan Abortus

Abortusun tanımı; son menstruasyonun ilk günü temel alınarak 20 haftadan önce gebeliğin sonlanması veya 500gr'dan az olan fetusun kaybedilmesi olarak tanımlanır (18).

1.2.1.1. Patoloji

Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik kesesi serbestleşir ve bunun atılmasıyla sonuçlanan uterus kontraksiyonlarını stimüle eder. Kese açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış bir fetusu çevrelediği görülür yada alternatif olarak kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir ve buna da “blighted ovum” denir (18).

Abortus sonrası plazma progesteron seviyesi, Lüteinize hormon (LH) dalgalanmasından hemen sonra yükselir, dolayısıyla abortustan hemen sonra etkili kontrasepsiyonun başlatılması önemlidir (18).

1.2.1.2. Etiyoloji

Abortusların yüzde 80'ninden fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer (19). Bu erken abortusların en azından yarısına kromozomal anomaliler neden olur ve sonra benzer şekilde insidansları hızla düşer. Spontan abortus riski pariteyle olduğu gibi anne ve baba yaşıyla da artar (20). Klinik olarak fark edilebilir abortusun sıklığı 20 yaşın altındaki kadınlarda %12'den 40 yaşın üstündeki kadınlarda %26'ya yükselir. Aynı baba yaşlarında, %12'den

%20'ye bir artış gösterir. Son olarak abortus insidansı, eğer kadın term doğumdan 3 ay sonra gebe kalmışsa artmıştır (19).

Abortustan sorumlu kesin mekanizma her zaman belirgin değildir, ancak gebeliğin çok erken aylarında gebelik kesesinin spontan olarak atılmasının öncesinde hemen her zaman embriyo ya da fetusun ölümü görülür. Bu nedenle erken abortusun etyolojik değerlendirilmesi, mümkün olduğu ilk anda fetal ölümün nedeninin kesinleştirilmesini içerir. İlerleyen aylarda ise fetusun intra uterin ölüm insidansı daha az olduğu için diğer etyolojik faktörler aranmalıdır (18).

1.2.1.2.1. Fetal faktörler

1.2.1.2.1.1. Anormal zigot gelişimi

Erken spontan abortusta en sık neden zigot, embriyo, erken fetus ya da zaman zaman plasentanın gelişimindeki anormalliklerdir (21). Baş-popo(CRL) mesafesi 30mm'den az olan embriyolar arasında anormal morfolojik gelişme sıklığı %70'tir. Doku kültürü ve kromozomal analiz uygulanan embriyoların %60'ında kromozomal anomali saptanmıştır. CRL 30 ile 180 mm olan fetuslarda kromozomal anomalilerin sıklığı %25'tir (22).

1.2.1.2.1.2. Anöplöid abortus

Spontan olarak abortusa uğrayan embriyo ve fetuslarda kromozomal anomaliler siktir ve erken gebelik abortuslarının çoğunu oluştururlar. Erken spontan abortusların yaklaşık %50-60'ı, fetusun bir kromozomal anomaliyle bağlantılıdır. Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte biri annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlıdır (23).

Otozomal trizomi, ilk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomalidir. Trizomiler; izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonun sonucu oluşabilirler. Dengeli yapısal kromozomal düzenlemeler, tekrarlayan abortus öyküsü olan çiftlerin %2 ile 3'ünde bulunmaktadır. Translokasyonlar her iki ebeveynde de tanımlanabilir. Tekrarlayan abortusu olan çiftlerde ayrıca dengeli kromozomal inversiyonlar da tanımlanabilir. Abortuslarda birinci kromozom dışındaki tüm otozomlarda trizomiler tanımlanmıştır, ancak 13.,16.,18.ve 22. otozomlar en sık olanlarıdır (24).

Monozomi X (45X); trizomilerden sonraki en sık kromozomal anomalidir ve

canlı doğan kızlarla uyumludur (Turner Sendromu). Diğer nedenler triploidi, tetraploid abortuslar, kromozomal yapısal anomaliler, otozomal monozomi, sex kromozomu polizomisi gibi nedenlerdir (18).

1.2.1.2.1.3. Öploid abortus

Anöploid abortusların dörtte üçü 8 haftadan önce olurken öploid abortuslar 13. haftada pik yapar. Öploid abortus insidansı anne yaşı 35'in üzerinde olduğunda dramatik olarak artar. Neden olarak izole mutasyon ya da polijenik faktörler gibi genetik bir anormallik, çeşitli maternal faktörler veya babadan kaynaklanan bazı faktörler(kromozomal bozukluklar gibi)gösterilebilir (25).

1.2.1.2.2. Maternal faktörler

1.2.1.2.2.1 İnfeksiyonlar

Bazı kronik infeksiyonlar abortus nedenleri arasında sayılmıştır. Brucella Abortus ve Campylobacter fetus, sığırlarda kronik abortusun iyi bilinen nedenlerindendir, ancak insanlarda belirgin bir neden değildir (26). Herpes Simplex, erken gebelikte genital infeksiyon sonrası artmış abortus insidansı ile bağlantılıdır. Spontan abortusun bağımsız olarak maternal HIV-1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (27).

1.2.1.2.2.2. Kronik zayıflatıcı hastalıklar

Erken gebelikte tüberküloz ve karsinomatoz gibi kronik zayıf düşürücü hastalıklar nadiren abortusa neden olur. Hipertansiyon 20 haftadan önce nadiren abortusla ilişkilidir ancak bunun yerine fetal ölüme ve preterm doğuma yol açabilir. Çölyak hastalığının hem kadınlarda hem de erkeklerde infertiliteye ve de tekrarlayan abortuslara neden olduğu bilinmektedir (28).

1.2.1.2.2.3. Endokrin anormallikler

i) Hipotiroidi: Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus insidansında artış olmadığı görülmektedir (29). Tiroid otoantikorları, açık hipotiroidi olmamasına rağmen artmış abortus insidansı ile ilişkilidir (30).

ii) Diabetes Mellitus: Hem spontan abortus hemde majör konjenital malformasyonlar insüline bağlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır (31). Risk, ilk trimesterdeki metabolik kontrolün derecesiyle bağlantılıdır. Glukoz kontrolünün olmaması, abortus oranında belirgin artışla sonuçlanmaktadır (32).

iii) Progesteron Eksikliği: Korpus luteum veya plasenta tarafından yetersiz progesteron salgılanması, artmış abortus insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat hormon seviyesinin düşmesi neden olmaktan çok sonuçtur (33).

1.2.1.2.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler

Artmış abortus insidansı ile ilişkili olarak çeşitli ajanlar bildirilmiş ancak kesinleştirilememiştir.

i) **Tütün:** Sigara kullanımı, öploidik abortus riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (34). Günde 14'ten fazla sigara içen kadınlar için risk, kontrollere göre yaklaşık iki kat fazladır (35).

ii) **Alkol:** Gebeliğin ilk 8 haftasında sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilir (36). Abortus riskinin, içmeyenlerle karşılaştırıldığında haftada iki defa içen kadınlarda iki katına, her gün alkol alanlarda üç katına çıktığı bildirilmektedir (35).

iii) **Kafein:** Günde dört fincandan fazla kahve tüketiminin abortus riskini hafif yükselttiği görülmektedir (37). Risk, artan miktarla birlikte artmaktadır. Bir kafein metaboliti olan "Paraksantin" in çok yüksek düzeylerde olması durumunda, abortus riskinde anlamlı iki katlık bir artış olduğu görülmüştür (38).

iv) **Radyasyon:** 5 rad üstü radyasyona maruziyetin gebelerde abortus meydana getirebileceği kabul edilmektedir (39).

v) **Kontraseptifler:** Rahim içi araçlar, kontraseptif başarısızlıktan sonra septik abortus insidansında meydana gelen artışla ilişkilidir (40).

vi) **Çevresel toksinler:** İş nedeniyle anestetik gazlara maruz kalan kadınlarda spontan abortus riskinde artış olduğu görülmüştür (41). Arsenik, kurşun, formaldehit, benzen ve etilen oksit abortusa neden olabileceği yönünde deliller vardır (42).

1.2.1.2.2.5. İmmünolojik faktörler

Otoimmün Faktörler: Tekrarlayan gebelik kaybı hastasının yaklaşık %15'inin otoimmün faktörlerle karşılaştıkları belirlenmiştir (43). En belirgin antikolar negatif yüklü fosfolipitlere spesifiktir ve sıklıkla lupus antikoagulanı (LAC) ve antikardiyolipin antikoru (ACA) testlerinde tespit edilebilir. Hem erken fetal kayıp öyküsü, hem de yüksek seviyede antikoru olan kadınlar %70 oranında düşük tekrarıyla karşılaşabilir (44). Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda %1-3

arasında her iki antikor olmaktadır (45). Antifosfolipit antikor sendromuyla orta trimester gebelik kaybının artışı koreledir (46).

Lupus antikoagulanı (LAC); in vitro koagülasyonun bir ya da daha fazla fosfolipit bağımlı testinde bulunan bir immünoglobülin (IgG, IgM yada her ikisi). Tromboembolik olaylarda klinik olarak önemli artışlarla ilişkilidir. LAC en sık, lupus için tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda tespit edilmiştir (18).

Antikardiyolipin antikor (ACA); fosfolipitleri hedef alan edinilmiş antikorlardır. IgG, IgA ya da IgM izotoplarından olabilir. Kadınlardaki gebelik kaybı mekanizmasının plasental trombozu ve enfarktüsü içerdiği düşünülmektedir. Bu mekanizmada "Prostasiklin" üretimini azaltarak, tromboza yol açan "tromboksan A₂" nin baskın olduğu bir ortam hazırlayabilir.

Prostasiklin (PGI₂): Platelet agregasyon ürünü potent bir vazodilatör ve platelet agregasyon inhibitörüdür, Tromboksan A₂ (TxA₂): plateletler tarafından salınan vazokonstriktör ve platelet agregasyon artırıcıdır (47).

Antifosfolipit antikoruyla indüklenen trombozun üç potansiyel mekanizması:

i) Endotel hücreleri normal olarak plazma membranı araşidonik asidi (AA), dolaşıma salınarak platelet agregasyonunu önleyen PGI₂'ye çevirirler. ACA endotel hücrelerin PGI₂ üretimini inhibe ederek tromboza neden olur.

ii) Plateletler, normal olarak plazma membranı AA'yi platelet agregasyonunu başlatan TxA₂ ye çevirirler. ACA trombozu, TxA₂ salınımını çoğaltarak arttırabilirler.

iii) Pıhtılaşma sırasında trombin, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan trombomodülin reseptörüyle kompleks oluşturur. Trombin / trombomodülin kompleksi enzimatik olarak aktiftir ve dolaşımdaki protein C'yi aktive edebilir. Aktive Protein C, endotel hücrelerinin (ve plateletlerin) yüzeylerinde protein S'ye bağlanır. Protein C / Protein S kompleksi, pıhtılaşma şelalesinin aktive olmuş komponentleri olan faktör Va ve VIIIa'yı indirger. Eğer faktör Va ve VIIIa dolaşımda kalırlarsa, kandaki koagülasyon aktivitesini arttıracaklardır (47).

Araştırmacılar antifosfolipit antikor sendromu için düşük doz aspirin, prednizon, heparin ve intravenöz immünoglobülin de dahil çeşitli tedaviler önermiştir (48).

Glukokortikoid alan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek maternal ve fetal morbidite görülmektedir (49). Heparin ve aspirin alan kadın grubunun, tek başına aspirin ile tedavi edilenlerden daha fazla canlı doğum yaptığı görülmüştür. Her iki grupta da maternal ve obstetrik komplikasyonlar düşük olmuştur. Son çalışmalar antikorların heparine in vitro direkt olarak bağlandıklarını, dolayısıyla antikorların olumsuz etkilerini azalttıklarını göstermektedir (50).

Alloimmün Faktörler: Belirgin HLA tipi homolojisi olduğu belirlenen ya da minimal antipaternal antikorların (kadında) olduğu tespit edilen çiftlerin alloimmün bozukluk gösterdiğine karar verilmiştir. Fakat bu modelin geçerliliği şüpheli olduğu görülmüştür. İnsan HLA paylaşımı açık biçimde başarılı gebeliklere engel olmadığı görülmüştür (51).

1.2.1.2.2.6. Kalıtsal trombofili

Spontan abortusların ve kalıtsal trombofililerin birbirleriyle ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar var (46). İki ya da daha fazla birinci ya da ikinci trimester kayıplarında Younis ve ark. aktive protein C direnci ve faktör V Leiden mutasyonu olduğunu bildirmişlerdir (52). Nelen ve ark. yüksek serum homosistein seviyelerinin de ayrıca bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (53). Trombofililer için optimal bir tedavi net değildir, ancak heparin (düşük molekül ağırlıklı heparin) etkili görünmektedir (46).

1.2.1.2.2.7. Yaşlanan gametler

35 yaş üzerindeki infertilite hastalarında küçük amnion kesesi sendromu insidansı ve öploidik abortus insidansında artış olduğu bildirilmiştir (54).

1.2.1.2.2.8. Uterin defektler

Edinsel Uterin Defektler: Leiomyomlarda abortusla ilişkili olarak buldukları yer, büyüklüklerinden daha önemlidir. Uterus sineşileri (Asherman Sendromu), geniş endometriyum alanlarının küretajla yıkımı nedeniyle olmaktadır. Bu sırasıyla amenoreye ve implantasyonu destekleyecek yeterli endometriyum olmamasına bağlı olduğuna inanılan tekrarlayan abortuslara neden olur. Kesin ve direk tanı histeroskopi (H/S) ile konur (55). Önerilen tedavi, adhezyonların histeroskopi yoluyla lizisi ve tekrarların önlenmesi için rahim içi araç (RIA) yerleştirilmesidir. Bazı hekimler 60-90 gün yüksek doz östrojen tedavisi ayrıca önermektedir. Böyle bir tedavi ile abortusların %80'den %15'e düştüğü görülmüştür (56).

Gelişimsel Uterin Defektler: Bu bozukluklar anormal müller kanalı oluşumu ya da füzyonu sonucu gelişir veya spontan olarak oluşmuş ya da in utero olarak dietilstilbestrole (DES) maruziyetle indüklenmiş olabilir (57). Uterus septası gibi bazı tipler tekrarlayan abortus ya da anormal fetal prezentasyon yapmaktadır. H/S ile septum rezeksiyonu yapılanlarda canlı doğum insidansı artmaktadır (58).

Servikal Yetmezlik: İkinci trimesterde ya da muhtemelen üçüncü trimesterin başlarında, membran prolapsusu ve balonlaşmasını takip eden membranların rüptürü ve immatür bir fetusun çıkışı olan ağrısız servikal dilatasyonla karakterizedir. Etkin biçimde tedavi edilmediğinde bu durum her gebelikte tekrar etme eğilimindedir (18).

Nedenleri belirsiz olmakla birlikte serviksin geçirilmiş travmaları (özellikle dilatasyon, küretaj, konizasyon, koterizasyon ya da amputasyon durumlarında) in utero DES maruziyeti, anormal servikal gelişim rol oynar (57).

Servikal yetersizliğin tedavisi cerrahidir ve zayıf serviksin bir çeşit kese ağzı sütürüyle güçlendirilmesini içerir (Mc Donald, Modifiye Shirodkar serklajı) (59). Kanama, uterus kontraksiyonları ya da rüptüre membranlar cerrahi için kontrendikasyonlardır. Komplikasyonları; membran rüptürü, korioamnionit, intrauterin infeksiyonlar olabilir (60).

1.2.2. Abortus imminens (Düşük tehdidi, Aİ)

Düşük tehdidinin klinik tanısı, gebeliğin ilk yarısı boyunca kanlı vajinal akıntı veya kanama görüldüğünde düşünülür. Bu son derece sık görülen bir olaydır ve dört veya beş kadından biri erken gestasyon boyunca lekelenme tarzında ya da daha ağır vajinal kanama yaşayabilir. Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında abortus olur. Geri kalan yarısı 20. haftanın üzerine devam eder. Kanama 10. gebelik haftasında olursa %90, şayet 13. haftasında olursa %99 olasılıkla gebelik devam eder (61). Abortus tehdidinde kanama sıklıkla hafiftir ama günler ya da haftalarca sürebilir. Maalesef, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm gibi suboptimal gebelik sonuçları için artmış risk devam eder. İnfantta malformasyon riskinin artıyor görünmemesi önemlidir (62, 63).

Beklenen mens zamanında bir miktar kanama fizyolojik olabilir. Servikal lezyonlar erken gebelikte, özellikle cinsel temas sonrasında kanamaya eğilimlidirler. Serviksteki desidual reaksiyon gibi external servikal osta görülen polipler de

erken gestasyonda kanamaya eğilimlidirler. Önemli bir klinik nokta, alt abdominal ağrının ve devamlı alt sırt ağrısının bu selim nedenlerle kanamaya eşlik etmemesidir (18).

Çoğu hekim erken gebelikteki tüm kanamaları abortus tehdidinin bir işareti olarak gördüğünden, bu şekilde adlandırılan abortus tehdidine yapılan her tedavinin kayda değer başarı olasılığı vardır. Bununla birlikte kanama bu sayılan ilgisiz nedenlerden birine bağlanabiliyorsa, tedavi olmaksızın da kaybolma olasılığı vardır (18).

Kanama genellikle önce başlar ve kramp tarzında karın ağrısı birkaç saatle birkaç gün sonra bunu takip eder. Abortus ağrısı önde ve belirgin şekilde ritmik olabilir. Pelvik baskı hissiyle beraber devamlı sırt ağrısı şeklinde olabilir ya da orta hatta belli belirsiz suprapubik rahatsızlık şeklinde olabilir. Ağrı hangi şekilde olursa olsun kanama ve ağrı varlığında gebeliğin devamı için prognoz kötüdür. Gebeliği erken dönemlerde düşük tehdiyle komplike olan kadınlarda daha yüksek perinatal mortalite hızları gözlenmektedir (18).

Abortus imminensli her kadın abortus incipiens(önlenebilen abortus), over kist torsiyonu ya da ekstrauterin gebelik gibi tanılarını da ekarte edebilmek için muayene edilmelidir. Evde yatak istirahati tavsiye edilir. Eğer kanama devam ederse tekrar muayene edilmeli ve hemotokrit tekrar kontrol edilmelidir. Eğer kan kaybı anemi ya da hipovolemi yapacak kadarsa, gebeliğin sonlandırılması genellikle endikedir (18).

Abortus tehdidi olan kadınlar intramusküler progesteronla ya da çok çeşitli sentetik progestasyonel ajanlarla oral ya da intramusküler olarak tedavi edilmiştir. Maalesef bunun etkinliğine dair bir delil yoktur. Bu ajanların kullanılmasıyla elde edilen başarı çoğu zaman bir missed abortustan fazlası değildir (18).

Bazen hafif kanama haftalarca sürebilir. Bundan sonra gebeliği sürdürme olasılığı olup olmadığına karar vermek zorunlu hale gelir. Tek başına yada çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vajinal sonografi, seri serum kantitatif β -hcg seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin, canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığına kesinleştirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Fetal kese, son menstrual periyodun 33 ila 35. gün sonrasında vajinal US'de genellikle görülebilir. Bu yaklaşık 1000 mIU/ml β -hcg seviyesiyle ilişkilidir.

Dolayısıyla eğer gestasyonel kese (GS) görülebiliyorsa ve serum hcg değeri 1000 mIU/ml nin altındaysa gestasyonun canlı kalma olasılığı yoktur. Bununla birlikte eğer bir şüphe kalmışsa seri β -hcg seviyeleri ölçülmelidir(64).

Tek bir progesteron ölçümü, ölü ya da canlı bir intrauterin fetus, veya tubal gebeliği tespit etmede yüzde 88 sensitiv ve spesifiktir (65). 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle ilişkilidir ancak bu gebeliğin intrauterin veya ekstrauterin olduğunu belirlemez. Hiçbir canlı intrauterin gebelikte 10 ng/ml'nin altında progesteron seviyesi olmadığı ve ektopik gebeliklerin %88'inde ve spontan abortusların %83'ünde daha düşük değerler elde edildiği bilinmektedir. Dolayısıyla fetal kesenin açıkça görüldüğü durumlarda 1000 mIU/ml'den düşük β -hcg seviyesi ve 5 ng/ml'den düşük progesteron seviyesi varsa, nerdeyse kesin olarak bir intrauterin gebelik yoktur (66).

Son mensten 45 gün sonra ve bunun sonrasında fetal kalp hareketleri gerçek zamanlı US ile fark edilebilir. İntrauterin ölü fetus tespit edildiğinde uterus boşaltılmalıdır. Çıkan tüm dokular, abortusun komplet olup olmadığı bakımından incelenmelidir. Tüm fetus ve plasentanın varlığı tanımlanmadığı takdirde küretaj gerekli olabilir. Vajinal ya da abdominal ultrason bu kararı verme sürecinde yardımcı olabilir (67).

Abortus tehdidinin ayırıcı tanısında ektopik gebelik her zaman dikkate alınmalıdır. Bu, özellikle gestasyonel kese ya da fetus tanımlanmadığında önemlidir. Abortus tehdidi olan Rh(-) kadınlara fetomaternal hemoraji riskinden ötürü anti D immünoglobulinini uygulanmalıdır (68).

1.3. Kisspeptinler

Kisspeptinler ,Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir. Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanoma metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü "metastin" (aka kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir (69).

Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden "kisspeptinler" adı verilmiştir. Bu ürünlerin hepsi GPR54 reseptörüne bağlanıp aktive etmektedirler (70). GPR54 ve ligandı ilk olarak kanser

araştırmaları yapan bir grup biyolog tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri ve melanomalarda tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. Kiss sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya’da keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss ikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir (71-73).

Kisspeptin’in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol (1,4,5) trisfosfat ve Ca^{+2} konsantrasyonu artar, ERK ve p38 mitojen-aktifli protein kinaz yolu aktive olur (4, 74-76).

Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (77).

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıtı içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal’inde Arg-Phe-NH₂ motifi bulunur (70, 76, 78).

1.3.1. Hamilelikte Kisspeptin Sentezi

Kisspeptin’in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (79).

Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin konsantrasyonu 1,3 pmol/L olarak bulunmuştur. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L olarak saptanmıştır. Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeve (7,6 pmol/L) döndüğu bildirilmiştir (80).

Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünölmektedir (5, 80, 81).

1.3.2. Kisspeptinlerin Etkileri

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği, A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10 un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmedığı tespit edilmiştir (82, 83). Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (84).

Periferel dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve/veya direkt GnRH nöronları üzerine etki ederek fonksiyonlarını göstermektedirler. 2003 yılında Seminara ve ark. plasental kaynaklı kisspeptinlerin hamilelikte yüksek seks steroidi düzeyine rağmen gonadotropin sekresyonunun devam etmesinden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir(85). Farklı bir grup araştırmacı ise son zamanlardaki çalışmalarının sonucunda hamilelikteki yüksek kisspeptin düzeyinin GPR54'ü desensitize ederek hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) aksı baskıladığını düşünmektedirler (86). Bilban ve ark. plasental kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerin migrasyon ve invazyonu azalttığını açıklamışlardır (5).

Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir (87).

Gottsch ve ark. (88) 2004 yılında beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler Arc nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur Seminara ve ark. farelerdeki GPR54 geninin delesyonu sonucunda farelerin ergenliğe geçemediğini göstermişlerdir (3). De Roux ve ark. (89) ve Seminara ve ark. (90) eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdırlar.

Bunlardan çok kısa bir süre sonra Funes ve ark. (91) kendi GPR54 KO farelerinde de aynı fenotipik özellikleri gözlediklerini bildirmişlerdir.

Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve ergenliğe geçişte moleküler bir koridor gibi davrandığını göstermektedir.

GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu özelliğinden dolayı kisspeptin-54 metastin olarak da bilinmektedir. Bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinazı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar (70).

Vücut-kitle indeksi ve beslenme, ergenlik yaşının belirlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Leptin sinyalizasyonundaki bozukluklar (reseptör ve peptid düzeyindeki) obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur (85). Leptin eksikliği olan farelerin arkuat (Arc.) nükleusundaki Kiss-1 mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir (92). Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği fakat insülin replasmanının ise hiç bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (93). Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizyel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir (85). Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir (69).

Navarro ve ark. (87) seks steroidlerinin östrojen (E), testosteron (T) hipotalamustaki Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu araştırmacıların hipotezine göre dolaşımdaki artmış E ve T düzeyleri Arc. nükleusta kisspeptinlerin ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederek GnRH nöronlarından GnRH salınımını azaltır. Dolaşımdaki E ve T düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalkar ve Arc. nükleusta kisspeptin sentezi uyarılır, böylece GnRH salınımı artar (69, 87). Smith ve ark. (94) yaptıkları çalışma bu hipotezi çürütmektedir, bu araştırmacılar seks steroidlerinin beynin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA ekspresyonunu indüklerken bazı bölgelerde bu ekspresyonu inhibe ettiğini

göstermişlerdir. Erkek farelerle yapılan çalışmada testosteronun Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ederken AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir. Arc. nükleustaki steroid-bağımlı inhibisyona hem androjen reseptörünün (AR) hemde östrojen reseptör- α (ER_{α}) nın birlikte eşlik ettiği düşünülmektedir. Arc. nükleustaki AR'ü Kiss-1 mRNA'ları ile %65 kolokalizasyon gösterirken, ER_{α} %88 oranında kolokalizasyon gösterir. Buna karşın AVPV'da T bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonuna ise, T aromatisasyonu sonrasında, ER_{α} nın eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu iki bölgede T'nun Kiss-1 mRNA ekspresyonu üzerine olan karşıt etkileri AR ve ER'nin bu iki nükleustaki ekspresyonlarının farklı olması ile açıklanabilir.

Dişi farelerde de E, Kiss-1 mRNA ekspresyonunu Arc. nükleusta inhibe ederken AVPV'da ise indüklemektedir. Dişilerde bütün Kiss-1 hücreleri hemen hemen ER_{α} 'ya sahipken %25-30'luk bir kısmı ise ER_{β} içermektedir (95).

Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması HPG aksta Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arc nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif feedback regülasyon merkezi olarak, AVPV ise dişilerdeki LH dalgasından sorumlu pozitif feedback regülasyon merkezi olarak görev yapar (69).

Anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV) dişilerde erkeklerdekinden daha büyüktür. Hatta AVPV'daki nöronların GnRH nöronları ile sinaps yaptığı düşünülmektedir. AVPV'da $ER_{\alpha,\beta}$ ve PR bol miktarda bulunur. Bunlar ligandları ile bağlandıklarında LH sekresyonunu arttırarak LH dalgasına neden olurlar. Dişilerde E-bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonu preovülasyondaki GnRH/LH dalgasında da rol oynuyor olabilir (69). AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonu dişilerde erkeklerdekinden daha fazladır. Bu da AVPV'daki kisspeptin nöronlarının görevinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini işaret eder. Bu nöronların, dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AVPV'dan farklı olarak Arc nükleustaki Kiss-1 mRNA düzeyi dişilerde ve erkeklerde aynıdır. Bu da Arc nükleustaki kisspeptin nöronlarının dişilerdeki ve erkeklerdeki görevinin aynı olduğunu işaret etmektedir. Bu bölgede gonadotropin sekresyonunun gonadal steroidler tarafından negatif feedback inhibisyonunda kisspeptinlerin görev aldığı ifade edilmektedir (69).

2003 yılında yapılan bir çalışmada insanlarda ve farelerde GPR54 genindeki mutasyonların idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme (IHH) neden olduğu ifade edilmiş; hem farelerde hem de insanlarda gonadotropin sekresyonunun yapılamadığı halde ekzojen olarak GnRH verildiğinde hipofizden FSH ve LH salınımının gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada GPR54KO fareler ile kontrollerin hipotalamus ekstraktlarındaki GnRH konsantrasyonunun benzer olduğu saptanmıştır (90). Bu veriler GPR54'ün GnRH salınımında rol oynadığını doğrulamaktadır.

Kiss-1 ve GPR54 reseptörünün reproduktif nöroendokrinolojideki rollerinin araştırılması bugüne kadar açıklanamamış birçok mekanizmanın çözülmesine yardımcı olacaktır.

Kisspeptinlerin anti-metastatik özelliği vardır. Bu alandaki çalışmalar bize metastaza neden olan moleküler sinyallerin anlaşılmasında ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde de yol gösterecektir (96).

Plasenta tarafından üretilen kisspeptinlerin araştırılması, implantasyon ve plasenta biyolojisini anlamamıza yardımcı olacak ve ayrıca preeklampsia ve plasenta previa gibi gebelik komplikasyonlarının tedavisinde yeni yaklaşımların oluşmasına katkıda bulunacaktır. Yapılan çalışmalarda IUGR ve Preeklampside kisspeptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (97). 28-37.gestasyonel haftalarda preterm doğumda plazma kisspeptin seviyeleri değişmezken plasenta ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (6).

Bu çalışma ile sağlıklı gebeler ile abortus imminensli gebelerin plazma Kisspeptin düzeyleri karşılaştırılmış ve abortus imminens etyolojisinde kisspeptinlerin rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2009- Haziran 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurul onayı alındıktan sonra FÜBAP tarafından (Proje no1962, onay tarihi; 04.11.2009) desteklenmiştir. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı.

2.1. Grupların Belirlenmesi

Çalışmaya 18-40 yaş arası ve 8-19. gebelik haftalarında olan hastalar dahil edildi. Olgular iki gruba ayrıldı.

Çalışma Grubu (n:20): Abortus imminens tanısı konulan hastalar

Kontrol Grubu (n:20): Tamamen sağlıklı gebeler

Çalışma öncesinde olgulara konu hakkında ayrıntılı bilgi verildi, yazılı onamları alındı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı. Obstetrik muayeneleri yapıldı, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası belirlendi; obstetrik ultrasonografileri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), vücut ağırlığı (kg), boyu (cm), vücut kitle indeksi (kg/m²), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), son adet tarihine göre gebelik hafta tayini, tam kan sayımı, biokimya ölçümlerinden ALT, AST, LDH değerleri, obstetrik ultrasonografide CRL (baş-popo mesafesi/mm) değerleri tespit edilerek kayıtları tutuldu.

2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar

Daha önce geçirilmiş küretaj öyküsü olanlar, çoğul gebelikler, subkoryonik hematomu olanlar, daha önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olanlar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklar (SLE, romatoid artrit vb.), trombositopeniler, kanama diyatezleri, düşük tehdidi yapan enfeksiyonlar (sitomegalovirus, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez, toksoplazma, üreaplazma ürealitikum, mycoplazma hominis), tespit edilmiş uterin anomali, servikal polip, jinekolojik malignite, fetusta konjenital anomali, geçirilmiş

travma, gestasyonel trofoblastik hastalıklar, vajinit, ektopik gebelik, vajinal yabancı cisimler, gebelikte uzun süreli sigara kullanımı, esrar veya kokain bağımlılığı, alkol alışkanlığı gibi özelliği olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

2.3. Kan Örneklerin Toplanması

Kan örnekleri, 8-19. gebelik haftasında bulunan tüm olgularda ilk vizitte sabah saat 09⁰⁰-10⁰⁰ arasında alındı. Hastaların rutin biyokimyasal parametrelerinin çalışılması için biyokimya tüplerine 5 mL periferik venöz kan örneği alındı, bu kan örnekleri 2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde; AST, ALT, LDH düzeyleri Olympus AU 600 marka Klinik Kimya Analizörü kullanılarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubundan hematolojik parametrelerin tayini için K3 EDTA içeren tüplere 2'şer mL kan alınarak bu kan örneklerinde Lökosit, Hemoglobün, Hematokrit ve Trombosit düzeyleri Abbott Cell Dyne 3700 marka Hematolojik Analizör cihazı yardımı ile tayin edildi. Tüm örneklerde kisspeptin 10 düzeylerinin tayini için EDTA içeren biyokimya tüplerine 7 mL kan alınarak tüpler birkaç defa ters yüz edilerek karıştırıldı. Daha sonra kan örnekleri 0.6 TIU/ mL aprotinin içeren tüplere aktararak proteinaz aktivitesinin inhibisyonunu sağlamak için birkaç defa karıştırıldı. Kisspeptin 10 aktivitesi ölçülecek tüpler 2500 rpm'de 15 dakika +4 C°'de santrifüj edildi. Örnekler çalışılincaya kadar -70 C°' de saklandı. Kisspeptin 10 düzeyleri; ELİSA yöntemi ile Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Marka kitler kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Independent Samples testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 18-40 yaş arası ve 8-19. gestasyonel haftasında toplam 40 olgu dahil edildi. Çalışma (abortus imminens) ve kontrol grubu (sağlıklı gebeler) 20'şer adet olgudan oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grubunun sırasıyla ortalama yaşı: 29±5 yıl ve 30±5 yıl; ortalama gebelik haftası 12±4 hafta ve 14±2 hafta; vücut kitle indeksi 25±3 kg/m² ve 24±2 kg/m²; abortus sayısı 0,6±0,8 adet ve 1±1 adet; gravida 3±2 adet ve 4±2 adet; hemoglobin düzeyi 12±1 gr/dl ve 12±1gr/dl; hematokrit yüzdesi 34±4 ve 34±4; beyaz küre sayısı 9420±2464 K/uL ve 8600±2453 K/uL; trombosit sayısı 213800±47680 ve 213150±48688; AST düzeyi 25±10 U/L ve 28±10 U/L ; ALT düzeyi 21±9 U/L ve 25±8 U/L; LDH düzeyi 192±71 U/L ve 229±83 U/L; CRL değeri 13±3 mm ve 14±2 mm olarak bulundu. Her iki grup arasında demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05)(Tablo1).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu demografik ve klinik özellikleri

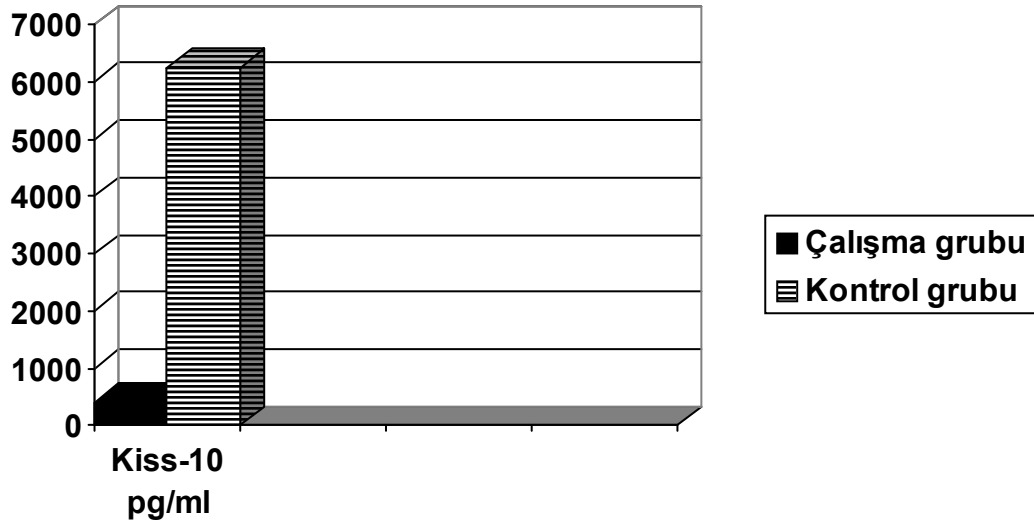
Parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	P değeri
Yaş (ort±SD,yıl)	29±5	30±5	p>0,05
Gestasyonel (ort±SD,hafta)	12±4	14±2	p>0,05
Vücut kitle indeksi (ort±SD,kg/m ²)	25±3	24±2	p>0,05
Abortus (ort±SD, adet)	0,6±0,8	1±1	p>0,05
Gravida (ort±SD, adet)	3±2	4±2	p>0,05
Hb (ort±SD, gr/dl)	12±1	12±1	p>0,05
Hct (ort±SD, %)	34±4	34±4	p>0,05
Beyaz küre (ort±SD, K/uL)	9420±2464	8600±2453	p>0,05
Trombosit (ort±SD, K/uL)	213800±47680	213150±48688	p>0,05
AST (ort±SD, U/L)	25±10	28±10	p>0,05
ALT (ort±SD, U/L)	21±9	25±8	p>0,05
LDH (ort±SD, U/L)	192±71	229±83	p>0,05
CRL (ort±SD, mm)	13±3	14±2	p>0,05

n: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma

Çalışma grubunda kisspeptin-10 düzeyi 414 ± 211 pg/mL ve kontrol grubunda 6240 ± 2042 pg/mL olarak saptandı. Tablo-2’de belirtildiği gibi iki grup kisspeptin düzeyleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2) (Şekil 1).

Tablo 2. Plazma kisspeptin düzeyleri

	Çalışma grubu n= 20	Kontrol grubu n=20	P Değeri
Kisspeptin-10 pg/mL	414 ± 211	6240 ± 2042	$p < 0.05$



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubu olgularında plazma kisspeptin-10 düzeyleri

Kisspeptin-10 ile gebelik haftası, yaş, gravida, abortus sayısı, hemoglobin düzeyi, hematokrit yüzdesi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, AST, LDH düzeyi ve baş-popo mesafesi (CRL) arasında yapılan korelasyon analizinde bir bağlantı bulunamadı (Tablo-3). Ama ALT düzeyi ile kisspeptin-10 düzeyi arasında anlamlıya yakın pozitif korelasyon ($p=0,067$) tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Kisspeptin10 ile parametreler arası korelasyon analizi

Parametre	Pearson korelasyon katsayısı	P değeri
Gebelik haftası	,230	,153
Yaş (yıl)	,203	,209
Gravida (adet)	,227	,159
Abortus (adet)	,186	,251
Hg (g/dL)	,-129	,429
Hct (%)	,-129	,428
Beyaz küre (K/uL)	,-157	,333
Trombosit (K/uL)	,055	,736
LDH (U/L)	,200	,216
AST (U/L)	,227	,158
ALT (U/L)	,292	,067
CRL (mm)	,121	,458

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, çalışma grubunda plazma kisspeptin-10 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Kisspeptin'in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (79). Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin konsantrasyonu 1,3 pmol/L olarak bulunmuştur. Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L olarak saptanmıştır. Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeye (7,6 pmol/L) döndüğü bildirilmiştir (80).

Trofoblastların uterin duvara invazyonu plasenta ve fetus gelişimi için çok büyük önem taşır ve bu invazyondaki bir düzensizlik geniş bir spektrumda anormal gebeliğe neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda trofoblastik invazyonun aşırı olması durumunda pl.accreata, pl.increata ve pl.percreata gibi aşırı invazyon durumları oluşurken, yetersiz invazyon durumunun IUGR ve preeklampsiye neden olduğu düşünülmektedir (2).

Trofoblast invazyonunda TGF-1 β , oksijen, GnRH, TNF-alfa gibi kisspeptinlerin de yakın bir zamanda trofoblast invazyonunun ek modülatörü olduğu belirlenmiştir. Trofoblast invazyonu tümör invazyonuna benzer. GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler, bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinaz'ı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar. Kisspeptinler tümör metastazına engel olduğu gibi trofoblast invazyonunu da engeller (5). Bilban ve ark. (5) plasental kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerin migrasyon ve implantasyon defektine yol açtığını açıklamışlardır. Özellikle kisspeptin-10 nun bu etkisi en fazladır.

Düşük tehdidinin klinik tanısı, gebeliğin ilk yarısı boyunca kanlı vajinal akıntı veya kanama görüldüğünde düşünülür. Dört veya beş kadından biri erken gestasyon boyunca lekelenme tarzında ya da daha ağır vajinal kanama yaşayabilir.

Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısı abortus ile sonuçlanır. Abortus imminenste kanama sıklıkla hafiftir ama günler ya da haftalarca sürebilir. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm gibi suboptimal gebelik sonuçları için artmış risk devam eder (63).

Bilindiği üzere a.imminensli gebeler ilerleyen gebelik haftalarında preterm eylem ve IUGR için artmış risk taşımaktadırlar. Armstrong ve ark. (97) yaptıkları retrospektif vaka çalışmasında 118 IUGR'li, 57 preeklampsili ve 317 kontrol vakasında 16-20 haftalar arasında baktıkları serum kisspeptin seviyelerini preeklampatik ve IUGR'li vakalarda kontrollere göre anlamlı düşük bulmuşlardır.

28-37. gestasyonel haftalarda preterm doğumda plazma kisspeptin seviyeleri değişmezken, plasenta ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Toricelli ve ark. (6) yaptıkları çalışmada 15 elektif sezaryen, 15 term spontan vajinal doğum ve 10 preterm vajinal doğum vakalarında maternal ve umbilikal kord kan (plasenta ayrılmadan önce) örneklerinde kisspeptin düzeylerine bakmışlardır. Gruplar arasında maternal ve fetal plazma Kiss-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış ama ilginç olarak üç grupta da maternal kisspeptin seviyeleri fetal düzeyden anlamlı yüksek saptanmış. Bu çalışmada plasental Kiss-1 m-RNA ekspresyonuna da bakılmış ve plasental Kiss-1 m-RNA ekspresyonu preterm doğum vakalarında term sezaryen vakalarından 5 kat, term spontan vajinal doğum vakalarından 3 kat fazla bulunmuştur.

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu bildirilmiştir. Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği, A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen kisspeptin-10 un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir (82, 83). Doktor Metin Kaya'nın yaptığı tez çalışmasında 20 gestayonel DM'li (GDM) gebe ile 20 kontrol 24-28 haftalık gebede plazma Kiss-10 ve Kiss-13 seviyeleri kıyaslandığında; GDM vakalarında kontrole göre Kiss-10 ve Kiss-13 seviyeleri anlamlı düşük bulunmuştur (98).

Biz çalışmamızda a. imminensli gebelerde plazma kisspeptin-10 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulduk. Bu da plasental implantasyonun a.imminenslerde kontrol grubundan farklı olduğuna işaret etmektedir. Bununla ilintili olarak kisspeptinin yetersiz sentezi trofoblastik invazyonun kontrolünü bozuyor olabilir.

Hasta grubunda kisspeptin seviyelerinin düşük bulunması çalışmamızdaki hipotezimizi desteklemektedir. Kisspeptin salgılanmasının azalması belki de gen mutasyonuna bağlıdır. De Roux ve ark. (89) ve Seminara ve ark. (90) eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdırlar. Belki de plasental GPR54 mutasyonu kisspeptin salgılanmasını azaltıyor olabilir. Çalışmamızın vaka sayısı ve kontrol sayısı artırılarak ve genetik çalışma ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda IUGR'de kisspeptin serum seviyelerinin düşük olduğu, preterm doğumda kisspeptin plazma seviyelerinin değişmediği ancak plasenta ekspresyonlarının yüksek olduğunun belirlenmesi, bunların etyolojilerinde de kisspeptinlerin rolleri olduğunu düşündürmektedir (6, 97). A. imminens kliniği ile başvuran hastaların gebeliklerinde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm gibi suboptimal gebelik sonuçları için artmış risk devam etmesi bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Literatürde a.imminenslerde kisspeptin seviyeleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Bu bakımdan bizim çalışmamız bir ilktir.

Sonuç olarak; Kisspeptinlerin trofoblast invazyonunu engellediği düşünüldüğünde seviyelerinin düşük olması diğer nedenler ekarte edildiğinde abortus imminens etyolojisinde açıklayıcı olabilir. İnvazyon kontrolünde kisspeptinlerin görev yaptığı düşünülürse belkide kisspeptin replasmanı ile ya da kisspeptinin rutin kontrole girmesiyle a.imminensli vakaların takibi ve tedavi yönteminde değişiklik olabilecektir. Yinede altta yatan mekanizmaya ait sebep-sonuç ilişkisini açıklamak zordur. Gözlenen bu bulguların daha anlamlı olması için daha fazla olgudan oluşan ve daha homojen grupların oluşturulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *Jama* 1987; 258: 2555-2557.
2. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
3. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2129-2134.
4. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 448-453.
5. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004; 117: 1319-1328.
6. Torricelli M, Galleri L, Voltolini C, Biliotti G, Florio P, De Bonis M, et al. Changes of placental Kiss-1 mRNA expression and maternal/cord kisspeptin levels at preterm delivery. *Reprod Sci* 2008; 15: 779-784.
7. Speroff L, Marc A F. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Erk A, Günalp S (Çeviren) s.233-254, Ankara, Güneş Kitabevi, 2007.
8. Bulla R, Bossi F, Radillo O, de Seta F, Tedesco F. Placental trophoblast and endothelial cells as target of maternal immune response. *Autoimmunity* 2003; 36: 11-18.
9. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol* 2002; 21: 471-495.

10. Warner CM, Tyas DA, Goldstein C, Comiskey M, Cohen J, Brenner CA. Genotyping: the HLA system and embryo development. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 133-139.
11. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999; 9: 643-646.
12. King A, Loke YW. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 1991; 12: 432-435.
13. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 827-837.
14. Graham CH, Lala PK. Mechanism of control of trophoblast invasion in situ. *J Cell Physiol* 1991; 148: 228-234.
15. Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res* 1995; 217: 419-427.
16. Genbacev O, Miller RK. Post-implantation differentiation and proliferation of cytotrophoblast cells: in vitro models a review. *Placenta* 2000; 21: 45-49.
17. Bauer S, Pollheimer J, Hartmann J, Husslein P, Aplin JD, Knofler M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 812-822.
18. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Williams Doğum Bilgisi. Cengiz A.A (Çeviren) s.855-882, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
19. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables. In Porter IH, Hook EB (Eds). *Human Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press, 1980: 145.
20. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous Abortion Risks in Man: Data from Reproductive Histories Collected in a Medical Genetics Unit. *Am J Hum Genet*

1964; 16: 1-25.

21. Hertig AT, Sheldon WH. Minimal Criteria Required to Prove Prima Facie Case of Traumatic Abortion or Miscarriage: an analysis of 1000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117: 596-606.
22. Poland BJ, Miller JR, Harris M, Livingston J. Spontaneous abortion. A study of 1961 women and their conceptuses. *Acta Obstet Gynecol* 1981; 102: 1-32.
23. Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds). *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980: 289.
24. Early pregnancy loss (editorial). *American Collage of Obstetricians and Gynecologists; Technical bulletin* 1995: 212.
25. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
26. Sauerwein RW, Bisseling J, Horrevorts AM. Septic abortion associated with *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* infection: case report and review of the literature. *Infection* 1993; 21: 331-333.
27. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 418-422.
28. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186-190.
29. Montoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 94: 31-34.
30. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.

31. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 127-136.
32. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319: 1617-1623.
33. Salem HT, Ghaneimah SA, Shaaban MM, Chard T. Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 382-385.
34. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2: 173-176.
35. Kline J, ShROUT P, Stein Z, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 1980; 2: 176-180.
36. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999; 17: 101-107.
37. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82: 85-87.
38. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 341: 1639-1644.
39. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989; 16: 347-368.
40. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785-788.

41. Biovin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997; 54: 541.
42. Barlow S, Sullivan FM (editörs). *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals: an evaluation of animal and human data*, New York: Academic Press, 1982.
43. Kutteh W, Pasqualette MM. Recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 1995; 2:147.
44. Dudley DJ, Branch W. Antiphospholipid syndrome: A model for autoimmune pregnancy loss. *Infert Reprod Med Clin Nort Am* 1991; 2: 149.
45. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-1277.
46. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72: 765-774.
47. Rote N S. Pregnancy-associated immunological disorders. *Curr Opin Immunol* 1989; 1: 1165-1172.
48. Coulam CB. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Early Pregnancy* 1995; 1: 13-26.
49. Cowchock FS, Reece E A, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-1323.
50. Ermel LD, Marshburn PB, Kutteh WH. Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 14-20.
51. Ober CL, Martin AO, Simpson JL, Hauck WW, Amos DB, Kostyu DD, et al. Shared HLA antigens and reproductive performance among Hutterites. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 994-1004.

52. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 31-35.
53. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-524.
54. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM. Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid, clinical bleeding, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 415-420.
55. Raziel A, Arieli S, Bukovsky I, Caspi E, Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62: 1080-1082.
56. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril* 1981; 36: 455-459.
57. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72: 1-7.
58. Porcu G, Cravello L, D'Ercole C, Cohen D, Roger V, de Montgolfier R, et al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 81-84.
59. Caspi E, Schneider DF, Mor Z, Langer R, Weinraub Z, Bukovsky I. Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 1990; 7: 347-349.
60. Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 1065-1071.

61. Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Ultrasonic assessment of complications during first trimester of pregnancy. *Lancet* 1987; 2: 1237-1240.
62. Batzofin, JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 515-518.
63. Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D. Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 100-105.
64. Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA. Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 1988; 49: 788-791.
65. Al Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, Mc Fadyen IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 364-369.
66. Hahlin M, Wallin A, Sjoblom P, Lindblom B. Single progesterone assay for early recognition of abnormal pregnancy. *Hum Reprod* 1990; 5: 622-626.
67. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1325-1329.
68. Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 383-386.
69. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 91-96.
70. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
71. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731-1737.

72. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997; 71: 1035-1044.
73. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; 446: 103-107.
74. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997; 57: 2384-2387.
75. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A KiSS to remember. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 249-250.
76. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 631-639.
77. Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Horm Behav* 2006; 50: 655-666.
78. Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007; 153: 132-140.
79. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 257-263.
80. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 914-919.
81. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of

- the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1678: 102-110.
- 82.** Silvestre RA, Egido EM, Hernandez R, Marco J. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release: study in the perfused rat pancreas. *J Endocrinol* 2008; 196: 283-290.
- 83.** Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats. *Diabetologia* 2009; 52: 855-862.
- 84.** Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi? *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı* 2006: 42.
- 85.** Aparicio SA. Kisspeptins and GPR54 the new biology of the mammalian GnRH axis. *Cell Metab* 2005; 1: 293-296.
- 86.** Dhillo WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 41-46.
- 87.** Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004; 145: 4565-4574.
- 88.** Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 4073-4077.
- 89.** De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10972-10976.
- 90.** Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349:

1614-1627.

91. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1357-1363.
92. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.
93. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006; 55: 2602-2610.
94. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
95. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 3686-3692.
96. Navenot JM, Wang Z, Chopin M, Fujii N, Peiper SC. Kisspeptin-10-induced signaling of GPR54 negatively regulates chemotactic responses mediated by CXCR4: a potential mechanism for the metastasis suppressor activity of kisspeptins. *Cancer Res* 2005; 65: 10450-10456.
97. Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder A.A, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009; 29: 982-985.
98. Kaya, M. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Kisspeptin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2010.

6. ÖZGEÇMİŞ

23.10.1977 Hatay doğumluyum. İlk ve orta öğretimimi Samandağ'da tamamladım. 1995 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2002 yılında mezun oldum. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.