

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

**ABORTUS İMMİNENSLERDE HUMAN KORYONİK  
GONADOTROPİN, PROGESTERON VE  
A DİSİNTEGRİN VE METALLOPROTEASE 12’NİN  
ABORTUSLARI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ VE  
KÖTÜ OBSTETRİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

**DR.MEHTAP ZEYNEP KUŞKU**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

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

**ABORTUS İMMİNENSLERDE HUMAN KORYONİK  
GONADOTROPİN, PROGESTERON VE  
A DİSİNTEGRİN VE METALLOPROTEASE 12’NİN  
ABORTUSLARI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ VE  
KÖTÜ OBSTETRİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.MEHTAP ZEYNEP KUŞKU**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2013.KB.SAĞ.053  
sayı ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| TABLO LİSTESİ.....       | i   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....       | ii  |
| KISALTMALAR .....        | iii |
| TEŞEKKÜR.....            | iv  |
| ÖZET.....                | 1   |
| SUMMARY.....             | 3   |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....      | 5   |
| GENEL BİLGİLER.....      | 7   |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... | 29  |
| BULGULAR .....           | 32  |
| TARTIŞMA.....            | 45  |
| SONUÇ VE ÖNERİLER .....  | 53  |
| KAYNAKLAR.....           | 55  |
| EKLER.....               | 66  |

## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> ADAM proteinlerinin yapısı ve biyolojik fonksiyonları .....   | 16 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Fizyolojik ADAM 12 substratları ve potansiyal poroteoliz etkileri .....   | 21 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri .....   | 34 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastalara ait özelliklerin kontrol ve olgu gruplarına göre dağılımı.....  | 34 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Her iki grup için hCG, Progesteron, ve ADAM 12 değerleri .....  | 35 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Maternal serum belirteçleri ve demografik özellikler arası<br>korelasyon tablosu.....   | 36 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Tüm olgularda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki<br>maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....             | 40 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Abortus imminens grubunda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki<br>maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması ..... | 40 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Kontrol grubunda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki<br>maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....          | 41 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Kötü Obstetrik Sonuçların Abortus Imminens ve Kontrol Gruplarına<br>Göre Dağılımı .....   | 41 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Preeklampsi olan ve olmayan gruplar arasındaki maternal<br>serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....                        | 42 |
| <b>Tablo 4.10.</b> SGA olan ve SGA olmayan gruplar arasındaki maternal<br>serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....                           | 42 |
| <b>Tablo 4.11.</b> GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasındaki maternal<br>serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....                           | 43 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Preterm doğum yapanlar ve preterm doğum yapmayanlar<br>arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....        | 43 |
| <b>Tablo 4.13.</b> EMR olan ve EMR olmayan gruplar arasındaki maternal<br>serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....                           | 44 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2.1. a. Kalm ve ekojen duvarlı yolk sac, b. Büyük yolk sac .....          | 8  |
| Şekil 2.2. Küçük kese .....   | 9  |
| Şekil 2.3. Subkoryonik hematom .....  | 9  |
| Şekil 2.4. Gebelik haftasına göre $\beta$ -hCG değerleri.....                   | 13 |
| Şekil 2.5. Gebelik haftasına göre progesteron değerleri.....                    | 14 |
| Şekil 2.6 . İnsan ADAM 12 izoformunun şematik şekli.....                        | 18 |
| Şekil 2.7. İnsan ADAM12-S elektron mikroskopik görüntüsünün şematik çizimi..... | 18 |
| Şekil 2.8. ADAM 12-S ile IGFBP-3 ilişkisi .....                                 | 20 |
| Şekil 4.1. Olgu Akış Şeması .....   | 33 |
| Şekil 4.2. $\beta$ -hCG ve ADAM 12 korelasyon eğrisi .....                      | 36 |
| Şekil 4.3. Progesteron ve ADAM 12 korelasyon eğrisi.....                        | 37 |
| Şekil 4.4. $\beta$ -hCG ve progesteron korelasyon eğrisi.....                   | 37 |
| Şekil 4.5. $\beta$ -hCG için ROC analiz eğrisi.....                             | 38 |
| Şekil 4.6. Progesteron için ROC analiz eğrisi.....                              | 39 |
| Şekil 4.7. ADAM 12 için ROC analiz eğrisi.....                                  | 39 |

## KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| <b>hCG</b>    | : Human Koryonik Gonadotropin                  |
| <b>SGA</b>    | : Gününe Göre Küçük Fetus                      |
| <b>PP13</b>   | : Plasental Protein 13                         |
| <b>ADAM</b>   | : A Disintegrin And Metalloprotease            |
| <b>MMP</b>    | : Matriks Metallo Proteaz                      |
| <b>ELISA</b>  | : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay            |
| <b>CRL</b>    | : Baş-Popo Mesafesi (Crown-Rump Lenght)        |
| <b>PAPP-A</b> | : Gebelik İlişkili Plazma Protein A            |
| <b>VEGF</b>   | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü           |
| <b>EGF</b>    | : Epidermal Growth Faktör                      |
| <b>FSH</b>    | : Folikül Stimüle Edici Hormon                 |
| <b>LH</b>     | : Lüteinleştirici Hormon                       |
| <b>CRDs</b>   | : Karbonhidrat Tanıma Alanları                 |
| <b>MMPs</b>   | : Matrix MetalloProteazları                    |
| <b>IUGR</b>   | : İntrauterin Gelişme Geriliği                 |
| <b>EDE</b>    | : Erken Doğum Eylemi                           |
| <b>MoM</b>    | : Multiple of Medians                          |
| <b>GnRH</b>   | : Gonadotropin Salgılatan Hormon               |
| <b>RNA</b>    | : Ribonükleik Asit                             |
| <b>IGF</b>    | : Insulin Growth Faktör                        |
| <b>IGFBP</b>  | : Insuline-like Growth Factor Binding Proteins |
| <b>GDM</b>    | : Gestasyonel Diyabetes Mellitus               |
| <b>VKI</b>    | : Vucüt Kitle İndeksi                          |
| <b>KB</b>     | : Kan Basıncı                                  |
| <b>ELİSA</b>  | : Enzyme Linked İmmunosorbent Assay            |

## ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof Dr Ata ÖNVURAL, Prof Dr Berrin ACAR, Prof Dr Namık DEMİR, Prof Dr Turhan USLU, Prof Dr Bülent GÜLEKLİ, Prof Dr Cemal POSACI, Prof Dr Yakup ERATA, Prof Dr Murat CELİLOĞLU, Prof Dr Uğur SAYGILI, Prof Dr Sabahattin ALTUNYURT, Prof Dr Serkan GÜÇLÜ, Prof Dr Erbil DOĞAN, Yrd Doç Dr Bahadır SAATLI, Uzm Dr Emre OKYAY, Uzm Dr Erkan ÇAĞLIYAN, Uzm Dr Semir KÖSE, Uzm Dr Nuri YILDIRIM'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin ortaya çıkışında, yürütülmesi ve sonuçlanması aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr Erbil DOĞAN'a, laboratuvar aşamasında verdiği desteklerden dolayı Doç. Dr. Tuncay KÜME'ye, istatistik aşamasındaki desteklerinden dolayı Uzm Dr Melih Kaan SÖZMEN'e, iş yoğunluğu arasında bana fedakarca yardım eden Dr Özlen EMEKÇİ ve Asiye hemşire hanıma teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren, gurur duyduğum ailem ve en büyük destekçim sevgili eşime bana verdikleri destek, değer ve güç için sonsuz teşekkürler...

**Dr. Mehtap Zeynep KUŞKU**

## ÖZET

### ABORTUS İMMİNENSLERDE HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN, PROGESTERON VE A DİSİNTEGRİN VE METALLOPROTEASE 12' NİN ABORTUSLARI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ VE KÖTÜ OBSTETRİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı abortus imminensli olgularda maternal serum  $\beta$ -hCG, progesteron ve A Disintegrin ve Metalloprotease 12 (ADAM 12) düzeylerini araştırmak, bu belirteçlerin abortus imminensli olgularda gerçekleşebilecek abortusları belirlemede kullanılabilirliğini incelemek ve terme ulaşan gebeliklerde kötü obstetrik sonuçlar açısından bu üç maternal serum belirtecini değerlendirmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındıktan sonra Kasım 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında prospektif olarak planlandı. 7.-14. haftalar arasında olan 100 abortus imminens ve 100 kontrol olmak üzere toplam 200 spontan tekil gebe çalışmamıza dahil edildi. Tüm gebelerden ilk başvuru esnasında serum  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri gönderildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere 20. gebelik haftalarında telefon ile ulaşılarak gebelik devamı hakkında bilgi alındı. Daha sonra çalışmaya dahil edilen olgular terme kadar takip edildi. Preterm doğum (<37. hafta), erken membran rüptürü, small for gestational age (SGA), preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, fetal ya da neonatal ölüm bilgileri telefon ile aranarak kaydedildi. Çalışma tamamlandığında kontrol grubunda bulunan olguların bir kısmı gebeliklerinin terme ulaşmaması nedeniyle kötü obstetrik sonuçlar açısından değerlendirme dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Abortus imminens grubunda 14 (%14), kontrol grubunda 4 (%4) gebede abortus oluştu ( $p>0,05$ ). Abortus imminens grubunda maternal serum  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla;  $p<0.001$  ve  $p=0.013$ ). Yapılan ROC analizine göre, abortusları doğru olarak öngörebilmesinde  $\beta$ -hCG için eşik değerin  $\leq 56.000$  IU/L olması gerektiği, progesteron için ise eşik değerin  $\leq 27.86$  ng/ml olması gerektiği bulundu (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p=0.002$ ). Kontrol grubu ile abortus imminens grubu arasında ADAM 12 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.335$ ). Tüm olgularda ve ayrıca sadece abortus imminens grubunda abortus yapanlarda ADAM 12 düzeyi abortus yapmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla;  $p=0.001$  ve  $p=0.010$ ). Tüm olgu grubu incelendiğinde preeklampsi ve SGA



gelişenlerde ADAM 12 düzeyi preeklampsi ve SGA gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla;  $p<0.001$  ve  $p= 0.041$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız maternal serum  $\beta$ -hCG ve progesteron değerlerinin abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede kullanılabileceğini gösterdi (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p=0.002$ ). Maternal serum  $\beta$ -hCG'nin abortusları doğru olarak öngörmek için spesifisitenin %62, sensitivitesinin %60 olduğu, progesteron için ise spesifisitesinin %52, sensitivitesinin %65 olduğu belirlendi. Buna ek olarak vaginal kanaması olan 1. trimester gebelerde eğer ADAM 12 düzeyi düşükse spontan abortus riskinin arttığı ve gebeliğin devam etmesi durumunda da ADAM 12 düzeyi düşük olan olgularda preeklampsi ve SGA gelişme riskinin daha fazla olabileceği saptandı. Sonuç olarak bu hastaların yakın takip edilmesi obstetrik sonuçlar açısından önemli olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Abortus İminens, human koryonik gonadotropin, progesteron, A Disintegrin ve Metalloprotease 12

## SUMMARY

### THE ROLE AND POOR PREGNANCY OUTCOME RELATIONS OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN, PROGESTERONE AND A DISINTEGRIN AND METALLOPROTEASE 12 IN THREATENED MISCARRIAGE

**Aim:** The aim of the study is to investigate the maternal serum  $\beta$ -hCG , progesterone and A Disintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM 12) levels in threatened miscarriage, to examine the usability of these markers in threatened miscarriage in defining the possible abortions and to evaluate these three maternal serum markers in the view of poor pregnancy outcomes in delivery resulted gestations.

**Materials and Method:** Our study was prospectively planned between November 2012 and June 2013 after receiving the permission of Dokuz Eylül University ethical committee. Total 200 spontaneous single pregnant (100 threatened miscarriage and 100 control group), in their 7th and 14th weeks are included in our study. At first application  $\beta$ -hCG and progesterone levels were wanted from the whole pregnant. We called all the pregnant, included in the study, at their 20th gestation week and received information about their pregnancy and later all these groups and cases are followed until delivery. The members of this case were all called by phone and the informations of preterm delivery (<37th week), early membrane rupture, preeclampsia, small for gestational age, gestational diabetes mellitus, fetal or neonatal deaths were recorded. When the study finished some of the pregnancies in control group were excluded in the evaluation of poor obstetrics outcomes due to not reaching the delivery term.

**Results:** Abortion occurred 14 (%14) in threatened miscarriage, 4 (%4) in control group pregnant ( $p > 0.05$ ). In threatened miscarriage maternal serum  $\beta$ -hCG and progesterone levels were found significantly statistical low in control groups (respectively  $p < 0.001$  and  $p = 0.013$ ). We found that, according to the ROC analyze the true forecasting of abortion for  $\beta$ -hCG the cut off value must be at the level of  $\leq 56000$  IU/L for progesterone, the cut off value must be at the level of  $\leq 27.86$  ng/ml (respectively  $p < 0.001$  and  $p = 0.002$ ). No statistical significant difference were found at the value of ADAM 12 between control groups and threatened miscarriage groups ( $p = 0.335$ ). In all cases and also threatened miscarriage group, ADAM 12 levels were found significantly lower in the ones who underwent abortion than the ones who

didn't undergo abortion (respectively  $p=0.001$  and  $p= 0.010$ ) . When all the case group examined ADAM 12 levels were found significantly low in the preeclampsia and SGA patients than the ones who didn't develop preeclampsia and SGA (respectively  $p< 0.001$  and  $p= 0.041$ ).

**Conclusion:** Our study showed that maternal serum  $\beta$ -hCG and progesterone levels can be used to identify the abortion in threatened miscarriage group (respectively  $p<0.001$  and  $p= 0.002$ ). It is found that true foreseeing of abortion for maternal serum  $\beta$ -hCG the spesivity %62 and sensitivity %60 , for progesterone spesivity %52 and sensitivity %65 . Additionally, in first trimester pregnancy with vaginal bleeding if ADAM 12 levels are low spontaneous abortion risk is on the increase and if the pregnancy is countinuing with ADAM 12 levels are low preeclampsia and SGA occurance risk can be more. As a result closely following these patients maybe crucial for pregnancy outcomes.

**Key Words:** Threatened miscarriage, progesterone , human chorionic gonadotropin, A Disintegrin and Metalloprotease 12

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Abortus imminens erken gebelik haftalarında vaginal kanama ile karakterize, düşük tehdidi olarak da adlandırılan en yaygın obstetrik acillerdendir ve gebelikte %15-20 sıklıkta görülmektedir (1). Abortus imminense bağlı vajinal kanama sık rastlanılan obstetrik klinik bir durumdur. Hastalar ve doktorları gebeliğin devamı konusunda endişe içerisindeyler. Fakat bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili bir belirteç bulunmamaktadır. Düşük tehditlerinin prediksyonu için birçok maternal serum belirteci incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda birden fazla sayıda belirteç incelenmiştir (2,3). Birinci trimester human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve progesteron düşük tehditlerinin tek tutarlı belirteçleri olmayı sürdürmektedir (3-5), fakat bunların prediktif değerleri düşüktür (6).

$\beta$  -hCG erken gebelik komplikasyonlarının tanısında ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Viable ve non-viable gebelik ayırımında tek bir serum  $\beta$  -hCG ölçümü %88 sensitiviteye sahiptir (7), ve çeşitli çalışmalar non-viable gebeliklerde düşük başlangıçlı  $\beta$ -hCG konsantrasyonları bildirmiştir (3). Fakat viable bir gebeliğin tespitinden sonra oluşabilecek gebelik kaybının prediksyonunda kullanımı hala değerlendirilmektedir (8,9).

Gebeliğin 6-7 haftasından sonra trofoblast başlıca progesteron kaynağı olarak değerlendirilmektedir (10). Erken gebelikte progesteron üretimi trofoblastik dokunun durumunu ve korpus luteal-trofoblastik aksın çalışmasını yansıtmaktadır. Çeşitli çalışmalar erken gebelik kayıplarında azalmış progesteron seviyelerini göstermiştir (10,11). Bu durumun luteal-plasental aksı etkileyen anormal implantasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden meydana gelen gebelik kayıpları büyük olasılıkla ya fetal anormalliğe ya da primer trofoblast disfonksiyonuna sekonder gelişen plasental disfonksiyonla ilişkilidir.

İlk üç ay tarama testinde kullanılan parametrelerden biri olan gebelikle ilişkili plazma proteininin (pregnancy-associated plasma protein-A;PAPP-A) düşük serum düzeylerinin kötü gebelik ve yenidoğan sonuçları ile ilişkili olabileceği daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Düşük serum PAPP-A düzeyleri gebeliğin ilk üç ayında erken başlangıçlı plasental yetmezliğin önemli bir belirtisidir. Ancak bunun fetus üzerindeki etkileri gebeliğin ikinci üç ayında fark edilebilir boyutlara ulaşır. Bununla birlikte gebeliğin ikinci üç ayında saptanan büyüme geriliği de kötü gebelik ve yenidoğan sonuçları ile doğrudan ilişkilidir (12-14).

Son on yılda yapılan araştırmalarda plasentadan salındığı tespit edilen A Disintegrin And Metalloprotease 12 ( ADAM 12 ) ve plasental protein 13 ( PP 13 ) ün anne kanında

ölçümüyle yüksek riskli gebeliklerin öngörüsü hakkında çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Literatürde ADAM 12, ilk kez Down sendromunun taramasında kullanılan serum belirteçleri arasında değerlendirilmiş olup Down sendromu taramasındaki diğer belirteçlerle birlikte doğruluk oranını arttırdığı tespit edilmiştir (15). Daha sonraki çalışmalarda da ADAM 12 düzeyi ile yüksek riskli gebelikler arasında PAPP-A ya benzer bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda özellikle de hasta sayılarının farklı olduğu ve ADAM 12 düzeylerinin yaş , kilo , BMI, sigara içimi gibi parametrelerle düzeltildiği durumlarda bu korelasyonun olmadığı da belirtilmiştir (15-17).

PP 13 normal plasentasyonda görev alan trofoblastlar tarafından üretilen bir proteindir (16-17). Çeşitli çalışmalarda gebeliğin ilk üç ayında düşük PP 13 düzeyleriyle preeklampsi ve SGA (Small for Gestastional Age = Gününe Göre Küçük Fetus) arasındaki anlamlı ilişki belirtilmiş olup bu konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca PP 13 düzeylerinin diğer obstetrik komplikasyonlarla arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma da bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı abortus imminensli olgularda maternal serum  $\beta$ -hCG, progesteron ve A Disintegrin ve Metalloprotease 12 (ADAM 12) düzeylerini araştırmak, bu belirteçlerin abortus imminensli olgularda gerçekleşebilecek abortusları belirlemede kullanılabilirliğini incelemek ve terme ulaşan gebeliklerde kötü obstetrik sonuçlar açısından bu üç maternal serum belirtecini değerlendirmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Abortus İmminens

Abortus imminens en yaygın obstetrik acillerdendir ve tanısı gebeliğin ilk yarısında kapalı bir servikal os'tan kanlı vajinal akıntı ya da kanama görülmesi olarak kabul edilir. Gebelerin yaklaşık olarak %20'sinde 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama olmaktadır ve yaklaşık olarak bu gebeliklerin yarısı abortusla sonuçlanmaktadır (18). Fetal kardiyak aktivite gözlemlendiğinde risk oldukça azalsa da, bu gebeliklerin de yarısı düşük ile sonuçlanacaktır (19). Birçok gebelik, kadın gebelik tanısı almadan spontan olarak kaybedilmektedir ve düşük tanısı ağır veya gecikmiş bir menstrüasyon nedeniyle gözden kaçmaktadır. Kanamayı takiben abortus olmasa bile bu fetüsler erken doğum, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm için artmış risk altındadırlar. Maternal riskler ise antepartum kanama, plasentanın elle halası ve sezaryandır (18).

İlk trimester düşüklerinin en sık sebebi kromozomal anormalliklerdir. Bunlar arasında en sık saptananı ise trizomi 21'dir (%52). Ardından sırasıyla poliploidi (%21) ve monozomi X (%13) gelmektedir (18). Spontan abortusla sonuçlanan çoğu kromozomal anomali maternal ve ya paternal gametogenez hataları, dispermi, ve ya nondisjunction gibi rastlantısal olaylardır. Diğer risk faktörleri arasında ise ileri anne yaşı, önceki gebeliklerden birisinin düşükle sonuçlanması, annenin kötü alışkanlıkları (sigara, alkol, kokain vb.), konsepsiyon döneminde antiinflamatuvar ilaç kullanımı sayılabilir (20).

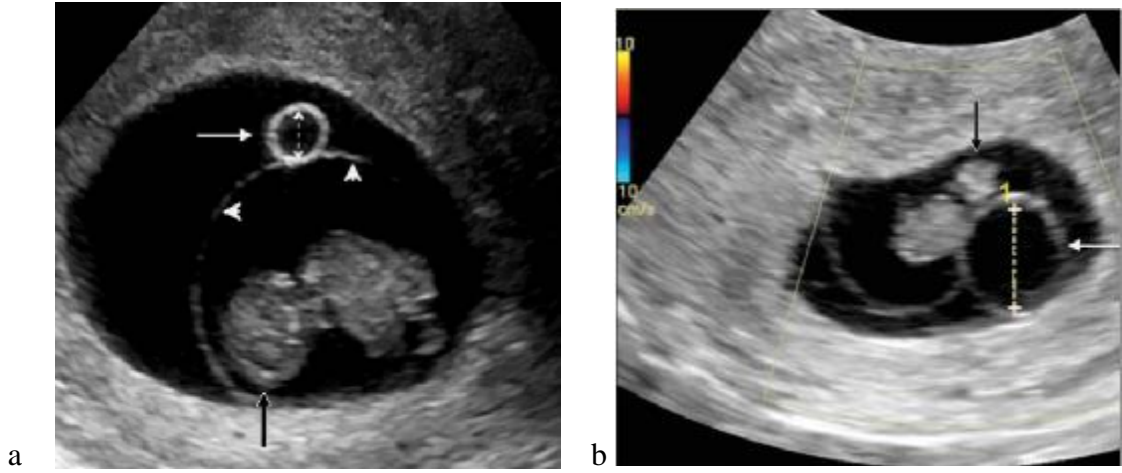
Vajinal kanama fizyolojik bir neden olarak beklenen menstrüasyon zamanına doğru olabilir (implantasyon kanaması). Servikal lezyonlar erken gebelikte, özellikle cinsel ilişki sonrası sık kanar. Servikal polipler ve desidüal reaksiyon da erken gebelikte kanamaya eğilimlidir. Alt abdominal ağrı ve alt sırt ağrısı, bu benign kanamalara eşlik etmez .

Dış gebelik, over torsiyonu ve diğer abortus tipleri düşük tehdidini taklit edebileceğinden, vajinal kanama ve ağrının eşlik ettiği erken gebelik dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Spontan abortusta genellikle önce kanama başlar ve bunu birkaç saat ile birkaç gün sonra, kramp tarzında karın ağrısı izler. Ağrı ne şekilde olursa olsun, kanama ve ağrı gebeliğin devamı için kötü prognoz habercisidir (20).

Hastaların ilk değerlendirmesinin ardından fizik muayeneyi takiben gebeliğin yaşını, lokalizasyonunu ve canlılığını belirlemek için yapılması gereken ilk tetkik ultrasonografidir. Sonografi sıklıkla intrauterin gebelik (viable veya nonviable), molar gebelik veya kaçınılmaz

abortusun ayırt edilmesinde kullanılır. Canlı bir gebelik ürünü ultrason ile 5-6. gebelik haftasında tespit edilebilir. Aşağıda sıralanan ultrason bulguları yaklaşan bir gebelik kaybı için prediktiftir. Eğer bu şüpheli bulgulardan herhangi birisi saptanırsa yüksek olasılıklı bir embriyonik/fetal kayıp ihtimalinden dolayı bir hafta içinde bir tekrar ultrason yapılması endikedir. Birden fazla şüpheli bulgu varlığında sonradan bir abortus gelişme ihtimali birkaç kat artar (21).

- Anormal yolk sac: Anormal yolk sac, gestasyonel hafta için büyük, irregüler, kalsifiye ve ya gestasyonel kesede perifer yerleşimli yerine serbest dolaşan şeklinde olabilir. Bir çalışmada yolk sac izlenmeden ortalama gestasyonel kese çapının 13 mm olması nonviable gebelik için %100 tanısal olarak bulunmuştur (22). (Şekil 2.1.)



**Şekil 2.1. a.** Kalın ve ekojen duvarlı yolk sac, **b.** Büyük yolk sac

- Yavaş fetal kalp atımı: 5 ila 7 gebelik haftalarında dakikada 100 atımdan düşük embriyonik kalp hızı yavaştır (23). Bir çalışmada yavaş kalp hızına sahip 531 embriyoda (6.2 hafta için 100 atım altında, 6.3 - 7.0. hafta için 120 atım altında) sağkalım oranı %62, normal kalp hızına sahip 1501 embriyoda sağkalım oranı %92'i olarak bulunmuştur (23). Daha düşük kalp hızları yüksek oranda gebelik kaybıyla ilişkilidir; 6- 8. gebelik haftalarında 70 atım altında kalp hızında sağkalım sıfırdır (24). 6-7. haftalarda düşük kalp hızına sahip olup 8. haftada normal kalp hızına sahip embriyolarda artmış birinci trimester embriyonik kayıp riski devam etmektedir; bu fetusların dörtte biri kaybedilmektedir (25). Yavaş kalp hızı saptandığı zaman ultrasonla takip gerekmektedir (5 ila 7 gün içinde).

- Küçük kese: Ortalama kese boyutu ve CRL arasında 5 mm'den az fark varlığında küçük kese tanısı konulur (Ortalama kese boyutu - CRL < 5). Bir çalışmada birinci trimesterde normal kalp hızına ve küçük keseye sahip 16 hastanın 15'i (%94), normal kalp hızı ve normal keseye sahip 52 hastanın 4'ü (%8) spontan olarak abort etmiştir (26). (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Küçük kese

- Kötü gebelik sonuçlarını destekleyici diğer bulgular: irregüler konturlara sahip kese, ortalama kese çapının büyüme oranının günlük 1 mm'den düşük olması, minimal desidual kalınlık ve koryodesidual alanın hipoekojenitesidir.
- Subkoryonik hematom: Subkoryonik hematom spontan abortus için bir risk faktörüdür. Geniş bir subkoryonik hematom (gestasyonel kese boyutunun %25 kadarı) göz önünde tutulmalıdır. Yedi çalışmalık bir meta analizde subkoryonik hematomu olanlarda, olmayanlara göre spontan abortus riski belirgin olarak artmıştır (%18'e %9) (27). (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Subkoryonik hematom



Abortus imminensin etkin tedavisi yoktur. Sıklıkla önerilmesine karşın, yatak istirahati düşük tehdidinin seyrini değiştirmez. Yapılan çalışmalardan elde edilen Cochrane verilerinde yatak istirahatını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır (28). Fakat yine de abortus imminens vakalarında (yatak istirahatinin etkisi hakkında yeterli kanıt bulunmamasına rağmen) hastalara kendilerini güvende hissetmeleri için aktif yaşantılarından birkaç gün uzaklaşmaları önerilebilmektedir. Tedavide etkinliği çok araştırılan ajanların başında gelen progesteron hastaların yaklaşık olarak %13 ila 40'ına reçete edilmektedir. Yapılan meta analizlerde vajinal progesteronun abortus oranlarını azaltmada plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (29). Bu nedenle yazarlar progesteronun abortus imminens tedavisinde rutin kullanımını önermemektedir. Progesteron salınımında etkisi olan korpus luteumun devamını sağlayan  $\beta$ -hCG de etkinlik ve güvenilirlik bakımından abortus imminenslerin tedavisinde değerlendirilmiştir. Yapılan meta analizlerde  $\beta$ -hCG alan gruplarla plasebo ve ya hiç tedavi almayan gruplar arasında abortus insidansı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (30). Ancak  $\beta$ -hCG'nin hem anne hem de bebeğe olumsuz etkisi saptanmamıştır. Bir başka akıllara gelen soru Rh D negatif kadınlara anti-D immünoglobulin verilip verilmeyeceğidir. Maalesef bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Royal College of Obstetricians and Gynecologists ve American College of Obstetricians and Gynaecologists kılavuzlarına göre birinci trimester abortus imminenslerinde Rh D alloimmünizasyonu nadir olmasına rağmen 12 haftadan büyük gebeliği olup düşük riski olan sensitize olmamış, veya ağır kanamaları olan veya tekrarlayan kanamalarla beraber abdominal ağrısı olan Rh D negatif kadınlarda anti-D globulin verilmesi değerlendirilebilir (20).

## **2.2. Abortus İnsipiens**

Kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 1,5 cm. veya daha fazla dilate olmuştur. Doku kaybı olmamıştır. Ancak atılan koagülumlar ile karışık doku kaybının olmadığını söyleyebilmek zordur. Prognoz kötüdür. Bu durumda bazen kanama hayatı tehlikeye atacak boyutlarda olabilir. İnkomplet abortusta olduğu gibi küretaj ile gebelik sonlandırılır (31,32) .

## **2.3. Abortus inkompletus**

Tam olmayan düşük demektir. 10. gebelik haftasından önce abortus meydana geldiğinde plasenta ve fetüs genellikle beraberce atılırken daha sonraki haftalarda fetüs atılır fakat plasenta tamamen ya da kısmen uterin kavitede kalır. Burada doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Atılan doku parçaları dikkatle incelenmeli ve trofoblastik eleman aranmalıdır. Atılan materyalin sadece gebelik desiduası olduğu histolojik olarak tespit edilirse bu durumda ektopik gebelik düşünülmelidir. Gebeliğin devamı

mümkün değildir. Kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonların önüne geçebilmek için uterus vakit geçirmeden boşaltılmalıdır. Vaginal muayenede vaginaya atılmış ya da dilate servikal kanalda gebelik ürününe ait parçalar görülür. Hastanın kan kaybı derecesi, vital bulguları değerlendirilir, uterus kavitesi ve servikal kanaldaki plasenta parçaları dilate serviksten vakum ya da keskin küretajla temizlenir. Bu sırada oksitosin perfüzyonu yapılır. Uterus boşaltıldıktan sonra uterotonik preparatlar (metil ergonovin maleat tabletleri) ve antibiyotik verilebilir (31,32) .

#### **2.4. Abortus kompletus**

Tam düşük demektir. Gebelik ürünü uterus kontraksiyonları ile tamamen atılır. Ardından vaginal kanama ve ağrı azalır, ultrasonografi ile uterus materyal kalıp kalmadığı kontrol edilebilir. Seri  $\beta$ -hCG ölçümleri yardımcı olur. Ancak gebelik ürününün tamamen atıldığından

emin olmak zordur, bu nedenle kavitenin keskin küretle kontrol edilmesi önerilir (31,32).

#### **2.5. Missed abortus**

Ölü fetüsün bir aydan uzun bir süre uterin kavitede kalmasıdır. Herhangi bir faktör sorumlu olabilir ancak ikinci trimesterden önce missed abortus sıklıkla gözlenmez. Uterin bir anomali sorumlu olabilir. Neden konseptusun uterus tarafından dışarı atılmadığı sorusuna cevap bulunamamıştır (31,32).

#### **2.1.1. Abortus İmminens ve Maternal Serum Belirteçleri**

Maternal serum biyokimyası düşük riski olan hastalarda gebeliğin devamının öngörüsünde kullanılmış ve hala birçok yeni ajan bu durum hakkında araştırılmaya devam edilmektedir (20). Biyokimyasal belirteçlerin çalışılmasındaki amaç hem kanaması olan hastaların prognozunu belirlemek hem de bu hastaların yönetiminde fikir sahibi olmaktır.  $\beta$ -hCG ve progesteron ölçümü en sık kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir ve hem normal hem de anormal gebeliklerdeki sekresyon paternleri yaygın olarak incelenmiştir. Birçok yeni çalışmada da daha yeni serum belirteçleri çalışılmaktadır.

Birinci trimesterde düşük tehdidi bulunup sonrasında düşük meydana gelen kadınlar gebeliği devam eden düşük tehdidi bulunanlara ve asemptomatik gebe kadınlara göre daha düşük serum  $\beta$ -hCG değerlerine sahiptirler (33). Başka bir çalışmada gebeliği devam eden düşük riski olan kadınlarda sonradan düşük meydana gelenlere göre bioaktif-immunoreaktif serum  $\beta$ -hCG oranı daha yüksektir (34). Kontrol grubu ve düşük riski olan hastalar arasında  $\beta$ -hCG oranları benzerlik göstermektedir.

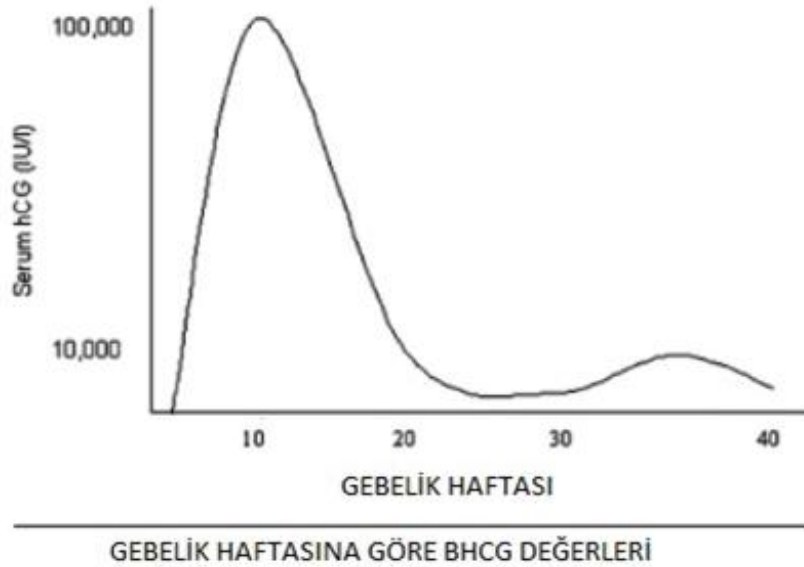
Birinci trimesterde progesteron konsantrasyonları dar bir değişim göstermektedir. Literatüre göre devam eden canlı birinci trimester gebeliğiyle ilişkili en düşük serum progesteron konsantrasyonu 5.1 ng/ml'dir, ve en az 25 ng/ml'lik tek bir serum progesteron ölçümü %97 olasılıkla devam eden canlı intrauterin gebelik ihtimali taşır, bu da ard arda iki  $\beta$ -hCG ölçümünden daha sensitiftir (35). Al-Sebai ve ark. ilk 18 haftada vajinal kanaması olan 358 kadında 14 ng/ml'den düşük tek progesteron ölçümünün anormal ve normal gebelikleri ayırt etmede %87.6 sensitiviteye ve %87.5 spesifisiteye sahip olduğunu bulmuşlardır ve erken gebelikte bakılan tek serum progesteron ölçümünün erken gebelik kaybında ve uzun dönem gebeliğin devamının prognozunda değerli olduğu sonucuna varmışlardır. (36). Yeni bir çalışmada Duan ve arkadaşları  $\beta$ -hCG ve progesteronun kombine ölçümlerinin bu hormonların tek başlarına ölçümlerine göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (37). Başka bir çalışmada düşük tehdidi olan ve başvuruda fetal kalp aktivitesi olan kadınlarda sonrasında abortus gelişen kadınlara göre serum inhibin A, aktivin A, ve  $\beta$ -hCG konsantrasyonları belirgin olarak düşük bulunmuş ve aralarında inhibin A en iyi prediktör olarak saptanmıştır (38). Fakat inhibin A'nın fetal kalp atımıyla kombine edildiği bir çalışmada bu kombinasyon abortus riski olan hastalarda abortus gelişiminin tahmininde tek başına fetal kalp atımına üstün bulunmamıştır (39).

Schmidt ve arkadaşları daha sonra abortus geğekleşen ve düşük tehdidi olan kadınların 5-7 gün boyunca sabit veya artan ovaryan karsinoma antijen Ca125 konsantrasyonlarına sahip olduğunu, bunun yanında gebeliği devam edenlerin sürekli düşük veya zamanla düşen Ca125 konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (40). Ayrıca çalışmacılar tek bir Ca125 ölçümünün anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada ise Fiegler ve arkadaşları birinci trimesterde vajinal kanaması olan 200 kadında en az 43.1 IU/ml'lik tek bir Ca125 ölçümünün yüksek bir riskte abortus ihtimaliyle ilişkili olduğunu saptamışlardır (41).

Fetal kalp aktivitesi olan 128 semptomatik kadında gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) konsantrasyonları normal kontrollere göre daha düşük bulunmuştur ve düşük için prediktif değeri sadece %18.7'dir (42). FASTER çalışmasında PAPP-A seviyesinin %5 persentilin altında olmasının spontan fetal kayıpla belirgin olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (43). Son olarak yeni bir çalışmada da PAPP-A ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri araştırılmıştır. PAPP-A seviyeleri spontan abortuslarda normal gebeliklere göre belirgin olarak düşük bulunmakla beraber, VEGF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (44).

### 2.1.1.a. Abortus İmminens ve Human Koryonik Gonadotropin

HCG, sinsityotrofoblastlardan salgılanan 36700 d ağırlığında glikoprotein bir hormondur (18). İki nonkovalent bağ olan  $\alpha$  ve  $\beta$  subunitlerinden oluşmaktadır. Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Lüteinleştirici Hormon (LH) ile  $\alpha$  subunitleri benzerdir. Fakat  $\beta$  subuniti hCG'ye spesifiktir. Normal gebeliklerde trofoblastlardan üretilen  $\beta$ -hCG luteotropiktir ve korpus luteumun görevinin devamını sağlar.  $\beta$ -hCG'ye yanıt olarak korpus luteum artan konsantrasyonlarda progesteron, 17-alfa-hidroksiprogesteron, ve östradiol üretmektedir ve relaksin sekresyonunu stimüle etmektedir. 8. haftadan sonra bu görevi plasenta üstlenmektedir. B-hCG maternal kan akımında ilk olarak implantasyon gününde görülmektedir. Kan düzeyleri her iki günde bir iki katına çıkmaktadır. Yarı ömrü 32 ila 37 saattir. Transvajinal ultrasonda gestasyonel kesenin ilk görülebileceği yaklaşık gebeliğin 4. haftası civarında  $\beta$ -hCG seviyeleri yaklaşık olarak 1000 IU/L'dir.  $\beta$ -hCG seviyeleri ilerleyen gebelik haftasıyla birlikte artmakta ve 10. gebelik haftasında 100.000 IU/L maksimum seviyesine ulaşmaktadır. 20. gebelik haftasında 10.000 ila 20.000 IU/L seviyesine düşmekte ve gebeliğin sonuna kadar bu düzeylerde kalmaktadır (Şekil 2.4).

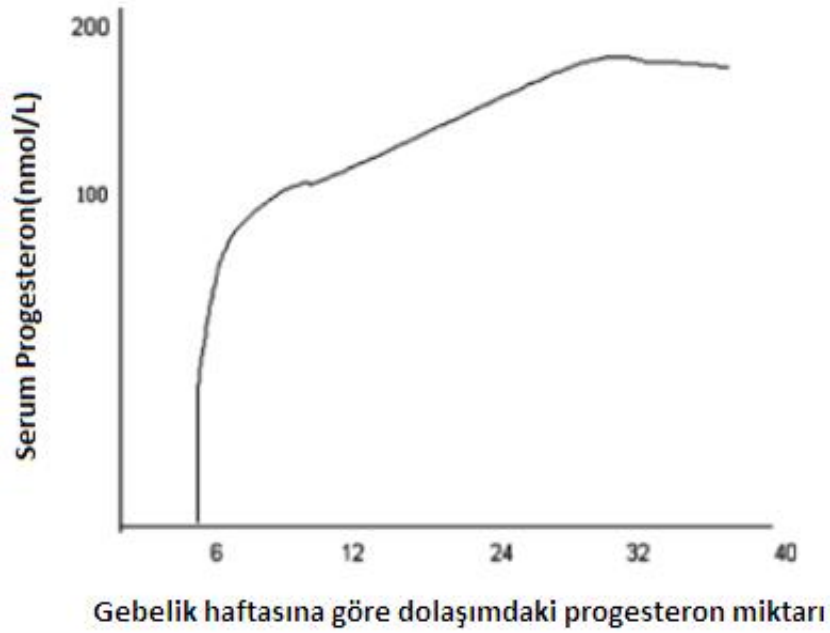


Şekil 2.4. Gebelik haftasına göre  $\beta$ -hCG değerleri (18)

Ho ve arkadaşları normal ve anormal gebeliklerde  $\beta$ -hCG seviyelerini araştıran çalışmalarında anormal gebeliklerde  $\beta$ -hCG üretiminde defekt olduğunu ve hCG artış oranının ve biyolojik aktivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (45). FASTER çalışmasında  $\beta$ -hCG seviyelerinin birinci persentilin altında olmasıyla spontan gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmuştur (43). Florio ve arkadaşları düşük tehdidi olan hastalarda düşük  $\beta$ -hCG seviyeleri saptananlarda 3 hafta sonra düşük meydana geldiğini saptamışlardır ve bu  $\beta$ -hCG sekresyon düşüşünün erken trofoblast disfonksiyonun sebebiyle olduğunu düşünmüşlerdir (38).

### 2.1.1.b. Abortus İmminens ve Progesteron

Progesteron korpus luteumun primer ürünlerinden bir tanesidir. Erken gebelikte desidial fonksiyon ve doku bütünlüğü sağlanması için ve ayrıca myometrial sessizliğin sağlanması için gereklidir (18). Progesteron 6. gebelik haftasından önce tamamen korpus luteumdan kaynaklanır ve yedinci haftadan sonra üretimi plasentaya kaymaktadır ve bundan sonra plasental progesteron gebeliğin devamı için yeterlidir. 12. haftadan sonra progesteronun tek kaynağı plasentadır. Normal menstrüel siklusun foliküler fazında progesteron konsantrasyonları 2 nmol/L'den düşüktür. Konsepsiyon sikluslarının luteal fazında progesteron konsantrasyonları LH tetiklenmesi gününde 2 ila 4 nmol/L'ye çıkmakta ve sonraki 7 gün boyunca yaklaşık olarak 20 ila 70 nmol/L seviyelerinde plato çizmektedir. Daha sonra konsantrasyonları 7. gebelik haftasına kadar artmakta ve sonrasında 10. gebelik haftasına kadar plato çizmektedir, sonrasında ise terme kadar kademeli olarak artmaktadır (Şekil 2.5). Termde progesteron konsantrasyonları 200 ila 600 nmol/L arasında değişmektedir.



Şekil 2.5. Gebelik haftasına göre progesteron değerleri (18)

Antiprogesteron ajanlarının abortusların indüklenmesinde kullanılması progesteronun gebeliğin devamındaki önemli rolünü doğrulamaktadır (44). Doku rejeksiyonundaki T lenfosit cevabını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir.

Erken gebelikte progesteron üretimi trofoblastik dokunun durumunu ve korpus luteal-trofoblastik aksın çalışmasını yansıtmaktadır. Çeşitli çalışmalar erken gebelik kayıplarında azalmış progesteron seviyelerini göstermiştir. Bu durumun luteal-plasental aksı etkileyen

anormal implantasyona bağlı olduğu düşünölmektedir. Uğurlu ve arkadaşları çalışmalarında spontan dőřük yapanlarda normal intrauterin gebeliklere oranla progesteron seviyelerini belirgin olarak daha dőřük saptamışlardır (44). Progesteron seviyelerinin anormal gebeliklerle normal olanları ayırmada önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Çeşitli alışmalar da bu sonucu desteklemektedir (46,47).

### **2.6. 1. ADAM proteinlerinin yapısı ve biyolojik fonksiyonları**

ADAM proteinleri, disintegrin ve metalloproteinazlara karşılık gelen, metalloproteinazların metzinsin süper ailesi üyeleridir. Ailenin 40 gen üyesi tanımlanmıştır, bunlarında 21 tanesinin insanlarda fonksiyonel olduğuna inanılmaktadır. ADAM ailesi, proteoliz ve hücre adhezyonu sırasında salınan ve birçok etki alanı olan transmembrane proteinleridir. Spesifik ADAM'ların değişmiş ekspresyon romatoid artirit, Alzheimer hastalığı, kardiyak hipertrofi, astım ve kanser gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde sorumludur. Bu birçok farklı hastalıktan, üzerindeki en çok araştırmanın yapıldığı hastalık kanserdir. Bir ok ADAM proteininin, ADAM-9, ADAM-10, ADAM-12, ADAM-15 ve ADAM 17 gibi, kanser oluşumu veya progresyonunda rol oynadığını gösterilmiştir. Bu bulgularla tutarlı olarak, bazı kanser tiplerinde spesifik ADAM proteinlerinin artmış ekspresyonunun hastalığın agresif seyri ve kötü prognozuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Güncel olarak, ADAM-10 ve ADAM-17 ye karşı selektif ADAM inhibitörleri, klinik çalışmalarla kanser tedavisi için araştırılmaktadır. ADAM proteinlerinin romatoid artirit, alzheimer hastalığı, kardiyak hipertrofi ve astım etiyolojisindeki rolünün belirlenmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir. ADAM proteinleri birçok hastalıkla ilişkilendirilmelerine rağmen, en güçlü kanıt kanser etiyolojisindeki rolüdür. Aslında, en az bir ADAM inhibitörü klinik denemelerde anti-kanser ajanı olarak incelenmeye devam etmektedir. ADAM proteinlerinin romatoid artirit, alzheimer hastalığı, kardiyak hipertrofi ve astım gibi hastalıklarla ilişkisi net değildir. Spesifik hastalıklarda ADAM proteinlerinin rolünü ortaya koymak veya dışlamak için hem deney hayvanları hem insanlardan alınan örnekler kullanarak yapılacak ileri çalışmalar gereklidir. ADAM proteinlerinin bu hastalıklardaki patofizyolojik rolü üzerindeki araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır (48,49). ADAM proteinlerinin yapısı ve biyolojik fonksiyonları aşağıdaki tabloda kısaca gözden geirilmifitir (50) ( Tablo 2.1.).

**Tablo 2.1.** ADAM proteinlerinin yapısı ve biyolojik fonksiyonları

| <b>ADAM</b>    | <b>Patofizyolojik İlişki</b>   | <b>Gözlem</b>  |
|----------------|--|--|
| <b>ADAM 8</b>  | Kanser<br>Romatoid Artrit  | Artmış ekspresyonu pankreas kanseriyle ilişkili ve azalmış sağ kalım<br>Sinovial sıvıda ADAM-8 proteini, artmış eklem inflamasyonu   |
| <b>ADAM 9</b>  | Kanser   | Meme kanserinde up-regülasyon<br>Kolon kanser hücrelerinde $\alpha 6\beta 4$ ve $\alpha 2\beta 1$ integrinlere bağlanarak invazyonun başlamasında<br>Prostat, meme ve intestinal kanserde upregülasyon<br>Yüksek ADAM-9 düzeyi, ER+ meme kanserinde daha yüksek etkili tamoksifen tedavisini öngörmektedir.<br>Küçük hücreli akciğer kanserinde beyin metastazıyla ilişkili<br>Pankreatik duktal karsinomada azalmış sağkalım, sitoplazmik ADAM 9 overekspresyonu ile ilişkili |
| <b>ADAM 10</b> | İnflamasyon<br><br>Kanser<br><br>Yaşlanma<br>Allerjik Yanıt<br>Alzheimer Hastalığı | VE-cadherin'in ayrılması ve artmış endotelial permeabilite<br><br>Prostat kanserinde upregülasyon<br>Prostat kanserinde Nükleer lokalizasyonla ilişkili Gleason skoru<br>Yaşlanma karşıtı- Klotho proteininin değişmesi<br>Soluble CD23 proteininin değişmesi IgE üretiminin artması<br>Alzheimer hastalıklı beyinlerde kontrole göre azalmış immunoboyanma  |
| <b>ADAM 12</b> | Kanser<br><br>Preeklampsi<br><br>Down Sendromu                                     | Meme kanserinde idrardaki miktarında artış<br>Meme kanserinde upregülasyon ve azalmış tümör apoptozuyla ilişkili<br>Mesane kanserinde, artış<br>Azalmış maternal serum ADAM-12 seviyesi<br><br>Azalmış maternal serum ADAM-12 seviyesi   |
| <b>ADAM 15</b> | Kanser   | Agresif meme ve prostat kanserinde artmış ekspresyon<br>Akciğer kanserinde invazyon bölgesinde artmış ekspresyon<br>Meme kanser hücre sınırlarında artmış kopya sayısı   |

|                 |                 |   |
|-----------------|-----------------|---|
| <b>ADAM 17</b>  | Kanser          | Pro TGF- $\alpha$ aktivasyonu için gerekli ve meme kanserinde over ekspresyon<br>Meme kanserinde artmış ekspresyon<br>Artmış ekspresyon tümör progresyonu ve metastaz ile ilişkili<br>Meme kanserinde TGF- $\alpha$ ekspresyonu ve hastalığın seyrinin öngürülmesiyle ilişkili<br>Meme kanserinde sonuçları öngörmede |
|                 | Romatoid Artrit | RA'da sinovyal hücrelerde upregülasyon, OA'da görülmez HIF-1 ekspresyonuyla ilişkili  |
|                 | Multipl Skleroz | Damarlarda, makrofajlarda ve astrositlerde artmış ekspresyon  |
|                 | Diabet          | LDL'ye cevap olarak artmış monosit ekspresyonu  |
| <b>ADAM 19</b>  | Kanser          | Gliomalarda upregülasyon ve lokal invazyonla ilişkili   |
| <b>ADAM 22</b>  | Kanser          | Gliomalarda azalmış ekspresyon  |
| <b>ADAM 29</b>  | Kanser          | Kolorektal kanser genome sekanslarında artmış mutasyon sıklığı  |
| <b>ADAM 33</b>  | Astım           | SNPs ile ilişkili astım duyarlılığı   |
|                 | Psöriasis       | SNPs ile ilişkili psöriasis   |
| <b>ADAMDEC1</b> | Ateroskleroz    | Unstable atherosklerotik plaklarda upregülasyon   |

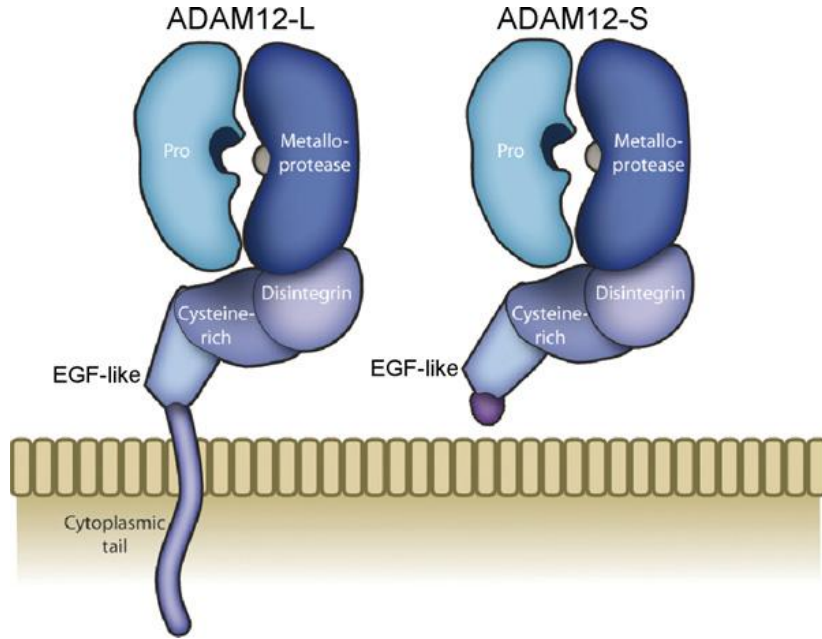
### 2.6.2. ADAM 12 ( A Disintegrin and Metalloprotease 12)

ADAM 12, snake venom metalloprotease ve ADAMTS proteiniyle (trombospondin tekrarları oluşturan ADAMs ) birlikte adamalysin ailesini oluşturan ADAM ' ın alt grubudur. Adamalysin, çinko bağımlı metalloproteazların metzincin alt grubunun bir parçası olup astacins ve matrix metalloproteazları içerir (MMPs) (51). Günümüze kadar tanımlanmış 23 adet insan ADAMs bulunmaktadır. Bunlar multiyapı ve multifonksiyonel proteinler olup özellikle hücre yüzeyindeki kritik olaylarda görev alırlar (52-55).

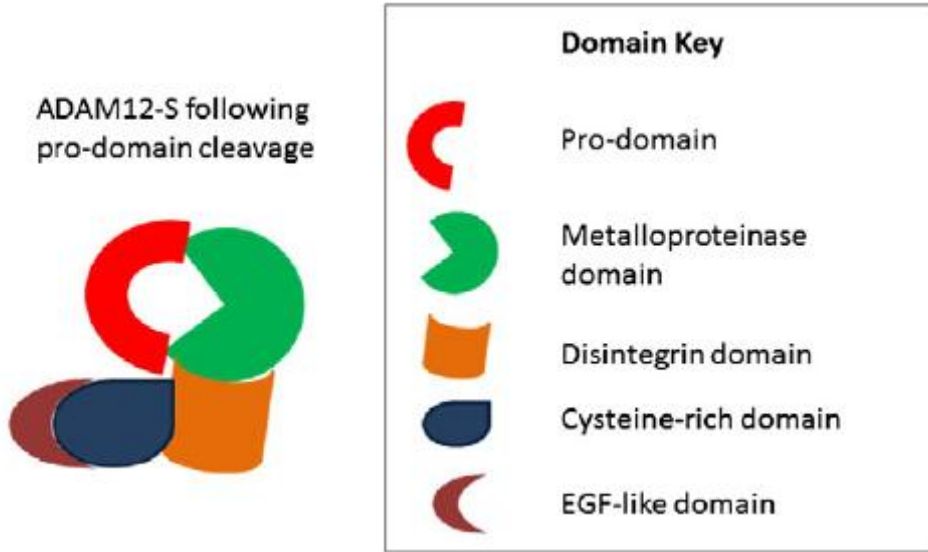
ADAM 12 –diğer adıyla meltrin  $\alpha$ - ilk defa 1995 yılında farelerin kas hücrelerinde tanımlanmış olan transmembranal bir proteindir (56). Daha sonra 1998 yılında insan ADAM 12, 10q26.3 kromozomunda kodlandığı bulunmuştur (57). Araştırmalarda ADAM 12 nin, ADAM 12-L ve ADAM 12-S olmak üzere iki parçadan oluştuğu bulunmuştur (Şekil 2.6.). ADAM 12-L transmembranal bir protein olup ekstrasellüler bir prometalloproteaz, sisteinden zengin disintegrin benzeri alan , epidermal growth faktör (EGF) benzeri alan ve sitoplazmik bir kuyruktan oluşmaktadır. ADAM 12-S denilen hidrofilik parça da ADAM 12-L e



benzemekle birlikte burada bulunan transmembranal ve sitoplazmik kuyruk yerine ekstrasellüler C terminaline bağlanmış 33 aa lik bir alan bulunur (58) (Şekil 2.7).



Şekil 2.6 . İnsan ADAM 12 izoformunun şematik şekli



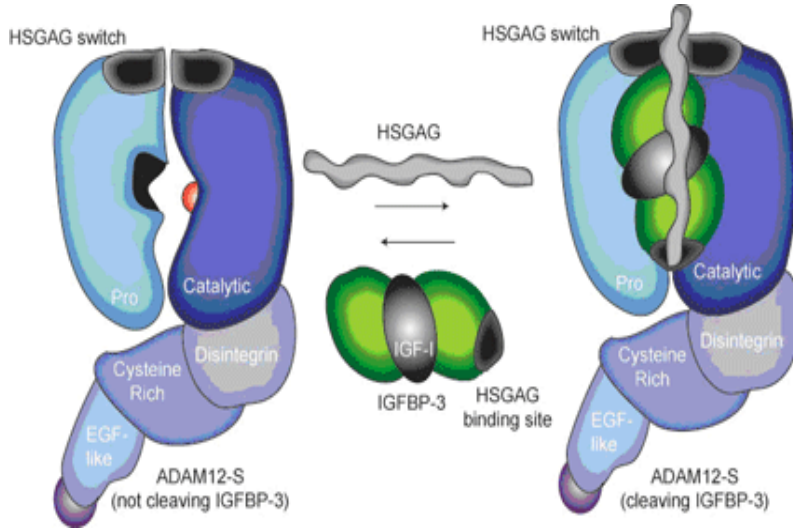
Şekil 2.7. İnsan ADAM12-S elektron mikroskopik görüntüsünün şematik çizimi

ADAM 12 granüllü endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgi cisimciğinde matür hale getirilir. Prodomain kısmının oluşumunda zimojen aktivasyonu gerekli olan bir furin benzeri proprotein konvertaz (PC) rol alır. Daha sonra ekstrasellüler alana sekrete edilen ADAM 12 aktif proteaz olarak kabul edilir (59,60). Sekrete edilen bu ADAM 12'nin ekstrasellüler alanda regülatör bir rolü bulunmaktadır (61).

ADAM 12 aktif bir metzincin metalloproteaz olup bu katalitik aktivitesini  $\alpha$ 2-makroglobulin tuzak yoluyla sağlamaktadır (54-55). ADAM 12, prodomain yapının üzerinde bulunan çinko bağımlı Cys179 ile bir cysteine-switch mekanizmasıyla inaktive edilir (60). Yapılan çalışmalarda bir çok fizyolojik ADAM 12 substratı gösterilmiştir (Tablo 2.2.). In vitro rekombinant protein çalışmalarında ADAM 12-S in insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinleri parçaladığı görülmüştür (IGFBP-3 ve IGFBP-5) (62,63) (Şekil 2.8.) IGFBP-3'ün 6.gebelik haftasından terme kadar azalması ve gebelik spesifik proteolitik yarıklanmanın 39'dan 30'a, 19 ve 15 kDA fragman ile sonuçlanması, ADAM 12-S'in IGFBP-3'ü 10kDA ve 20 kDA fragmanlarına yarıklaması ile uyumludur ve bu nedenle gebelikte serumda bulunan IGFBP-3 proteazlarından biri olduğu varsayılır. Daha da ötesi ADAM 12' nin gebelikte 60 kata kadar artması IGFBP-3 konstrantrasyonundaki azalmayı da açıklar. Irvın ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterildiği üzere insan plsentel trofoblastlarından Disintegrin ve IGFBP-3 ü parçalayan , nötral / alkali pH da aktif, alfa phenanthroline'e sensitif bir metalloproteaz salgılanır. Trofoblastlardan salgılanan proteaz ADAM12 olabilir. Çünkü ADAM12 için olan mRNA özellikle plasentada bolca bulunur ve ADAM 12 ile benzer görünümündedir. Uteroplasental yetmezlikli gebelerde 3.trimesterde serum IGFBP- 3 proteaz seviyelerinin artması ve intrauterin büyüme geriliğinde IGFBP-5 proteaz ve PAPP-A nın olası rolleri, Down Sendromuna ek olarak olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye de ADAM 12 nin gelecek çalışmalara konu edilmesi olasılığını artırmaktadır (64).

Gebelik sırasında ADAM 12'nin serum değerinde yaklaşık 60 kata varan artış saptanmıştır. 8. haftada ortalama değer 180 ng/ml iken term gebelikte ( 38 hafta sonrasında ) ise 12.000 ng/ml'ye kadar artmaktadır. 9. haftadaki ortalama değer 262 ng /ml , 10. haftada 383 ng/ml , 11. haftada 450 ng/ml olarak tespit edilmiştir. 14. haftada 592 ng/ml, 15. haftada 630 ng/ml, 16. haftada 670 ng/ml ve 17. haftada 712 şeklinde ölçülen değerler ADAM 12'nin 2. trimesterde daha düşük bir artış eğimi olduğunu göstermiştir (65,66).

Stabilite testleri de göstermiştir ki ADAM12 rutin kullanım için oldukça stabil ve kullanışlı bir belirteçtir. Her ne kadar bununla ilgili ek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyuluyor olsa da, ADAM 12 prenatal taramada oldukça değerli bir belirteç olarak dikkati çekmektedir (65,66).



**Şekil 2.8.** ADAM 12-S ile IGFBP-3 ilişkisi

ADAM 12 proteolitik aktivitesi dışında hücresel adeziv bir foksiyonu bulunmaktadır (67,68). Bu özelliğini ekstrasellüler alanda bulunan sisteinden zengin disintegrin benzeri parçasıyla gerçekleştirmektedir. ADAM 12 miyotube formasyonu oluşturarak  $\alpha 9\beta 1$  integrin bağımlı hücre bağlanmasını oluşturur (69).

ADAM 12, değişik adezyon kompleksleriyle ekstrasellüler matriksi aktin sitoiskeletine bağlar ve bu sitoiskelet sinyal iletiminde önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda ADAM 12 hücre yüzeyinde bulunan değişik integrin gruplarının sayı ve aktivitelerinde de değişikliklere neden olur (70,71). ADAM 12 hücresel sinyal iletiminde de önemli bir role sahiptir. ADAM 12 bağımlı bu sinyal iletimi EGFR ligandı üzerinden olmakta ve sinyal iletimi hücre proliferasyonu,diferansiyasyonu ve migrasyonuna neden olmaktadır (72).

**Tablo 2.2.** Fizyolojik ADAM 12 substratları ve potansiyel proteoliz etkileri.

| Doku/hücre                  | Fonksiyon                       | Galektin    | Sinyal yolu  |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------|--|
| Embriyonik hücre/Blastokist | Hücre siklus arresti            | Galektin-1  | FosB   |
|                             | Büyüme/İmplantasyon             | Galektin-15 | JNK  |
| Konnektif doku              | Adiposit proliferasyonu         | Galektin-3  | ?  |
|                             | Adiposit diferansiyasyonu       | Galektin-12 | C/EBP $\alpha\beta$ , PPAR $\gamma$ , Akt, ERK, CREB |
| Eklem/Kemik                 | Doku gelişimi                   | Galektin-3  | Runt   |
|                             | Osteoblast proliferasyonu       | Galektin-9  | c-SRC, ERK   |
| Kas                         | Myojenik fonksiyon              | Galektin-1  | ?  |
| Epidermis                   | Cilt formasyonu                 | Galektin-3  | ERK  |
|                             | Keratinosit Tamiri              | Galektin-7  | P53, JNK, cytochrome c, caspase-3, ROS               |
| Endotel                     | Vasküler düz kas hücre adezyonu | Galektin-1  | FAK  |
|                             | Neovaskülarizasyon              | Galektin-3  | FAK, ERK 1/2   |
| Nöral doku                  | Astrosit diferansiyasyonu       | Galektin-1  | DeltaFosB  |
|                             | Nöronal diferansiyasyon         | Galektin-3  | RAS, MAPK  |

Cellular roles of ADAM 12 in health and disease yayınından aynen alınmıştır.

Yapılan çalışmalara göre ADAM 12 (özellikle de ADAM 12-S) fetal gelişimde ve kemik büyümesinde önemli bir role sahiptir. Hem ADAM 12-L hem de ADAM 12-S plasentadan yüksek oranda eksprese edilir ve gebeliğin ilk trimesterinde maternal serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşır (57,61,62). İlginç bir şekilde ADAM 12-S konsantrasyonları trizomi18 ve 21 gibi kromozom anormalliklerinde maternal serumda önemli oranda düşer ve bu kromozom anormalliklerinin tespitinde kullanımı oldukça yararlıdır . Bu yüzden ADAM 12 nin ilk trimester tarama programlarında kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır fakat klinik kullanıma daha tam anlamıyla yerleştirilememiştir. ADAM 12 nin gebelikteki rolü daha tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yine de ADAM 12 nin IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) yolağı üzerine etkisiyle embriyonik gelişimde önemli bir rolü olduğu ve bu etkinin ADAM 12-S yoluyla IGFBP proteolizisi ile dolaşımdaki IGF düzeyinin artmasıyla sağlandığı düşünülmektedir (73-77).

## 2.7. Preeklampsi

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin % 5-10'nu komplike eden ve gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyondur (78). Bu hastalık dünyada maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (79). Dünya Sağlık Örgütünün maternal morbitideyi gözden

geçirdiği bir raporunda gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %16'sının hipertansif hastalıklara bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP)'na göre gebelikte hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılır ;

**a) Gestasyonel hipertansiyon :**

- a) İlk kez gebelik sırasında sistolik KB'nın  $\geq 140$  mm Hg veya diastolik KB  $\geq 90$  mm Hg olması
- b) Proteinürinin olmaması
- c) Kan basıncının postpartum 12. haftadan önce normale dönmesi
- d) Preeklampsinin diğer belirti veya bulgularının bulunabilmesi

**b)Preeklampsi :**

Minör Kriterler

- a) 20. Gebelik haftasından sonra KB  $\geq 140/90$  mm Hg olması.
- b) Proteinürinin  $\geq 300$  mg/24 saat veya  $\geq 1+$  dipstik olması

Major Kriterler

- a) KB  $\geq 160/110$  mm Hg olması
- b) Proteinürinin  $\geq 2.0$  gr/24 saat veya  $\geq 2+$  dipstik olması
- c) Serum kreatinin  $>1.2$  mg/dl olması (daha önce yüksek olduğu bilinmiyorsa)
- d) Trombosit  $<100.000/ml$  olması
- e) Mikroanjiopatik hemoliz ve/veya LDH artışı
- f) Artmış serum transaminaz düzeyleri- ALT veya AST
- g) Persistan baş ağrısı veya diğer serebral ya da görme bozuklukları
- h) Persistan epigastrik ağrı

**c) Eklampsi :**

Preeklamptik bir gebede başka bir nedenle açıklanamayan konvülsiyonlar

**d)Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi**

**(Süperempoze Preeklampsi):**

- a) Hipertansif bir gebede yeni başlayan proteinüri  $\geq 300$ mg/24 saat, fakat 20. gebelik haftasından önce proteinüri yoktur.
- b) 20. gebelik haftasından önce proteinürisi ve hipertansiyonu olan gebelerde proteinüri ve kan basıncında ani artış veya trombosit sayısı  $< 100.000/ml$  olması

**e) Kronik Hipertansiyon :**

- a) Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlanamayan 20. gebelik haftasından önce KB  $\geq$  140/90 mm Hg olması veya
- b) İlk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı koyulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyon.

**2.7.1 Anormal trofoblastik invazyon**

İnsan plasentası çok sayıda uteroplazental arter yumağından gelen kan ile beslenmektedir. Bu damarlar, interstisyel ve endovasküler trofoblastların spiral arter duvarlarına göçmesiyle şekillenmekte ve düşük dirençli, düşük basınçlı, yüksek akımlı bir sistem oluşmaktadır. Gebe olmayan uterusu, spiral arteriyollerin uteroplazental arterlere dönüşümü 'fizyolojik değişiklikler' olarak adlandırılır (80). Normal gebelikte, trofoblastın neden olduğu vasküler değişiklikler, villüsler arası mesafeden, myometriyumun iç 1/3'ünde bulunan myometriyumda radyal arterden köken alan spiral arter uçlarına kadar yayılmaktadır. Bu vasküler değişikliklerin iki aşamada olduğu iddia edilmektedir: Gebeliğin ilk üç ayında endovasküler trofoblast dalgası ile spiral arterlerin desidüal kısımlarının dönüşümü ve myometriyumun da ikinci üç ayda, ikinci bir dalga ile dönüşümü (80). Bu süreç, arteryal duvarın msküler tabakasının dejenerasyonu ve yoğun fibrin formasyonu ile ilişkilidir. Bu vasküler değişiklikler, yaklaşık 100-150 spiral arteriyolün, villüsler arası mesafede, yüzeyinde birden fazla açıklıklarıyla birbirleriyle irtibat halinde olan, genişlemiş, çeperleri kavisli, huni şekilli damarlar haline gelmesine yol açmaktadır (80).

Buna karşılık, preeklampsi veya intrauterin büyüme kısıtlılığı olan preeklampsi gebelikleri, plasantasyon sürecine verilen yetersiz anne vasküler cevabıyla birliktedir. Bu gebeliklerde, yukarıda bahsedilen vasküler değişiklikler, uteroplazental damarların sadece desidüal kısımlarında görülmektedir. Böylece, spiral arteriyollerin myometrial kısımları msküler ve elastik yapıda kalarak, hormonal etkiye yanıtız olmaktadır. Ek olarak, iyi gelişen arteriyollerin sayısı normotansif gebeliklerde görünen sayıdan azdır. Kong ve ark. plasantasyona olan bu yetersiz vasküler cevabı, normalde 16. gebelik haftasından sonra başlayan ikinci endovasküler trofoblast göç dalgasının inhibisyonuna bağlamaktadır. Bu patolojik değişiklikler, gebeliğin ileriki dönemlerinde, fetoplazental üniteye gelen kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca preeklampsili olguların çoğunda görülen uteroplazental kan akımıyla ilişkilidir. Fruska ve ark. normal gebelik (n=14), preeklamptik gebelik (n=24) ve kronik hipertansif gebeliklerden (n=5) sezaryen sırasında plasental yataktan biyopsi alınmıştır (81). Preeklamptik olgulardan alınan biyopsiler, her olguda anormal vasküler değişikliklere işaret etmiştir. On sekiz olguda akut aterosklerotik değişikliklere

rastlanmıştır. Bunun aksine 14 normotansif gebeliğin 13'ünde normal fizyolojik değişiklikler görülmüştür. Hipertansif gebeliklerden elde edilen biyopsiler her 3 tip fizyolojik değişikliği de göstermiştir. Bunun yanında, plasentada aterosklerotik değişiklik saptanan olgularda, olmayanlara göre daha düşük doğum ağırlıklı bebek olduğu gözlemlenmiştir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, fetal büyüme kısıtlılığı ile giden normotansif gebeliklerde de aynı vasküler değişiklikler görülmektedir (80,81). Meekins ve ark. normal ve preeklampitik gebeliklerde, endovasküler trofoblast invazyonunun 'olmazsa olmaz' bir süreç olmadığını vurgulamıştır (82).

### **2.7.2. Preeklampsi ve ADAM 12**

Son on yılda yapılan araştırmalarda plasentadan salındığı tespit edilen ADAM 12'nin anne kanında ölçümüyle yüksek riskli gebeliklerin öngörüsü hakkında çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Literatürde ADAM 12, ilk kez Down sendromunun taramasında kullanılan serum belirteçleri arasında değerlendirilmiş olup Down sendromu taramasındaki diğer belirteçlerle birlikte doğruluk oranını arttırdığı tespit edilmiştir (74,76). Daha sonraki çalışmalarda da ADAM 12 düzeyi ile yüksek riskli gebelikler arasında PAPP-A ya benzer bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda özellikle de hasta sayılarının farklı olduğu ve ADAM 12 düzeylerinin yaş , kilo , BMI, sigara içimi gibi parametrelerle düzeltildiği durumlarda bu korelasyonun olmadığı da belirtilmiştir (76,77).

## **2.8. Kötü Obstetrik Sonuçlar**

### **2.8.1. Erken Membran Rüptürü**

Erken membran rüptürü (EMR) doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların yırtılması (amniyoreksis) olarak tanımlanır. Membranların rüptürü 37. gebelik haftasından önce meydana gelirse preterm erken membran rüptürü, 37. gebelik haftasından sonra meydana gelirse term erken membran rüptürü adı verilir. Membranların rüptürüyle doğum eyleminin başlaması arasındaki süre 24 saati geçerse bu uzamış erken membran rüptürü adını alır (83).

Bu süre EMR' de 0-12 saat iken gebelik yaşı küçüldükçe latent periyot uzamaktadır. Termde doğum membran rüptürünü takiben 24 saat içinde % 90 oranında başlarken, 28-34. gebelik haftasında %50 gebede doğum ilk 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26. haftadan küçük gebeliklerin %50' sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (83).

### **2.8.2. Preterm Doğum**

Preterm Doğum, doğum kilosuna bakılmaksızın, 20. gebelik haftasından sonra, 37. gebelik haftasından önce olan doğum olarak tanımlanır. Preterm doğum eylemi 20-37. gebelik haftaları arasında yirmi dakikada dört veya 60 dakikada sekiz adet sıklığında

kontraksiyonların varlığı, servikste ilerleyici değişikliklerin mevcudiyeti ile veya 1 cm 'den büyük serviks dilatasyonu veya %80 ve üstünde servikal efasman kriterleri ile konur. Bu eylem için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekir. Son adet tarihinin kesin olarak bildirilemediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulur. Bu amaçla ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerden CRL özellikle gebeliğin ilk 12 haftasında çok değerlidir. 13. haftadan itibaren BPD (Biparietal çap) ve HC (Baş çevresi) ölçümleri kullanılır. Ancak bunlar ilk 12 haftada ölçülen CRL (Baş-popo mesafesi) kadar kesin sonuç vermeyebilir. Bu nedenle son adet tarihinin bilinmediği durumlarda preterm doğum eyleminin tesbiti için erken gebelik ultrasonografisi çok değerlidir. Eğer gebelik 20. haftadan önce sonlanırsa düşük, 20. gebelik haftasından sonra sonlanırsa doğum olarak isimlendirilir (83).

### **2.8.3. SGA (Small for Gestastional Age = Gününe Göre Küçük Fetus)**

IUGR ve SGA terimleri genelde eşanlı olarak kullanılmakla birlikte içerik olarak farklı durumları ifade ederler. Sağlıklı bir fetus, genetik olarak belirlenen somatik büyüme potansiyeline ve fonksiyonel olgunlaşmasına tam olarak ulaşırken, herhangi bir risk faktörünün varlığında fetusun normal büyüme ve gelişmesi etkilenir. Anormal maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya hep birlikte fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilirler. Bu bebekler IUGR olarak tanımlanırlar. SGA ise, intrauterin büyüme eğrilerine göre gebelik yaşına uygun doğum ağırlığının 10. persantilin altında olmasıdır. ABD' de IUGR hem LBW (low birth weight= düşük doğum ağırlığı) hem de SGA bebekleri tanımlamakta kullanılır. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğanda beraberinde IUGR olabilirken, SGA olmayabilir. SGA yenidoğanda neden, IUGR' lı yenidoğanda olduğu gibi patolojik olabilir, ya da sağlıklı ve ufak bebekte olduğu gibi nonpatolojik olabilir (84,85).

Gebelik haftasına göre 10. persantilin altında doğan canlı yenidoğan SGA, 10. ve 90. persantiller arasında doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre tartısı uygun (AGA) ve 90. persantilin üstünde doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre iri (LGA) yenidoğan olarak belirtilir. 40. gebelik haftasında 1800 gr doğan bir yenidoğan SGA bebek olarak tanımlanırlarken, 32. gebelik haftasında 1800 gr doğan yenidoğan preterm ve AGA olarak tanımlanırlar. İki bebeğin de doğum kiloları aynı olmasına rağmen, sorunları ve bakımları bir çok farklılık gösterir (84,85).

Sonuç olarak IUGR, fetusun büyüme potansiyelini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyüme paterninin olması gerekenden düşük olması olarak tanımlanabilir. SGA ise bebeğin kilosunun gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum



normallerinin altında (-2SD, <10. persantil ) olmasıdır. Bununla birlikte genel olarak Lubchenco intrauterin büyüme eğrisinde doğum ağırlığı, gebelik haftasına uyan 10. persantil ağırlık değeri altındakiler SGA bebek olarak tanımlanmaktadır (84,85).

#### **2.8.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. Tanımdaki ortak görüşe karşın , GDM tarama, takip ve tedavide bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerin ortalama % 3-7 'sinde gözlenir. Gebelikte anne ve fetüste morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sırada yer almaktadır. GDM'li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır (86).

GDM taraması doğum öncesi dönemde standart hale gelmiştir. Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24–28. haftaları arasında yapılmaktadır. Çünkü bu haftalar arasında gebeliğin diyabetojenik etkileri ortaya çıkmıştır ve anne ya da bebekte görülebilecek etkileri tedavi edebilmek için yeterli süre mevcuttur. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri tartışma konusu olmuş ve bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak 50 gr , bir saatlik glukoz testi kullanılmakta ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasında değişmektedir. Bu test gebelere 24. gebelik haftasından sonra uygulanmaktadır ve 50 gr şeker yükleme testinde açlık kan şekeri 105 mg/dl'nin üzerinde ya da 1. saat plasma şekeri 140 mg/dl ve üzerinde olanlara 100 gr şeker yükleme testi yapılmaktadır. 100 gr şeker yükleme testinde kan şekeri sırası ile açlık 105, 1. saat 190, 2. saat 165, 3. saat 145 değerleri baz alındığında en az iki ölçümü bu değerlere eşit veya üzerinde olan gebelere gestasyonel diabetes mellitus olarak değerlendirilmektedir (86).

#### **2.9. Kötü Obstetrik Sonuçlar ve ADAM 12**

IGF (Insulin Growth Faktör) fetal implantasyon ve gelişimde önemli bir role sahiptir. ADAM 12, IGFBP proteolizi sağlayarak serbest dolaşan IGF düzeylerini artırır ve bu havuz plasental ve fetal gelişim için önemlidir. Bir plasentasyon anormalliği olarak ortaya çıkan preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunurken diğer yüksek riskli gebeliklerle erken doğum, erken membran rüptürü, SGA, IUGG (Intrauterin Gelişme Geriliği), GDM (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

#### **2.10. PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein-A)**

1974 yılında Linetal tarafından gebe serumundan arındırılan PAPP-A (Pregnancy-associate Plasma Protein-A, Pappalysin-1, EC 3.4.24.79) metalloproteinazlardan metzincin ailesine aittir. PAPP-A gebelikte temel olarak plasentadan sinsityotrofoblast ve plasental X

hücrelerinden üretilir. Gebelik dışında ise özellikle üreme organları, böbrek, kolon, meme ve kemik iliği tarafından üretilir. PAPP-A implantasyonun 28. gününden itibaren anne kanında bulunur ve gebeliğin ilk üç ayında yaklaşık 3 gün arayla ikiye katlanır (87,88). Gebelik boyunca anne kanındaki düzeyi artarak devam eder ve en yüksek seviyesine termde ulaşır.

PAPP-A, IGFBP'e (Insuline-like Growth Factor Binding Proteins) spesifik bir proteazdır. (Özellikle IGFBP-4 and IGFBP-5) IGFBP'ler, IGF (Insuline-like Growth Factor) 1 ve 2'ye bağlanarak bu proteinlerin hücre yüzey reseptörleri ile bağlantısını keserler. Bu nedenle düşük PAPP-A değerleri düşük bioaktif IGF değerleri ile ilişkilidir. Hücre bölünmesinde ve diferansiyasyonunda etkin roller üstlenen IGF'ler ise embriyogeneziste, fetal ve plasental gelişimin düzenlenmesinde çok önemlidirler (88). Düşük düzeyleri bozulmuş plasental yapı ve implantasyona yol açabilir. Tüm bunların sonucu ise fetal gelişme geriliğidir.

PAPP-A, ilk olarak gebeliğin ilk üç ayında konjenital anomalilerin taramasında kullanılmaya başlanmıştır. Trizomi 13,18 ve 21'de gebeliğin ilk üç ayında bakılan PAPP-A değerleri normal fetusa sahip gebelikler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma 11-14. gebelik haftalarında ilk üç ay testi sırasında bakılan PAPP-A değeri düşük saptanan gebelerde olası gebelik komplikasyonlarının (İntrauterin gelişme geriliği, spontan abortus, preterm doğum, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, oligohidramnios,intrauterin ölüm, perinatal ölüm gibi) normalden daha sık görülebileceğini ortaya koymuştur.Yükselmiş PAPP-A değerlerinin ise gebelik sonuçları ile hiçbir ilişkisi bulunmamaktadır. Huang ve arkadaşları, gebeliğin ilk üç ayında düşük PAPP-A değeri sahip kadınlarda spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, preterm doğum ve erken membran rüptürünün normalden daha sık görüldüğünü saptamışlardır (89). Yine Spencer ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile düşük doğum ağırlığı, preeklampsi ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (90-92).

### **2.11. Plasental Protein 13**

Plasental protein 13 (PP13) 32-kD ağırlığında bir dimerdir ve plasentada sentezlenen bir grup proteinin üyesidir (93). PP13 galektin ailesiyle birlikte belirgin bir homoloji paylaşmaktadır ve galektin-13 olarak da adlandırılmaktadır. Çoğunlukla sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmektedir ve esas olarak maternal-fetal yüzde bulunmaktadır (94-96). Bir galektin olan PP13'ün plasenta ile endometrium arasındaki N-asetil glukozamin gibi ekstraselüler matriksdeki proteinlerine yüksek afinitesi olduğu gösterilmiştir (94). Bu özelliği nedeniyle diğer galektinlerde olduğu gibi hücre proliferasyonu, migrasyon, doku

diferansiyasyonu, inflamasyon, immün yetmezlik, ve malign durumlarda potansiyel rol oynadığı düşünülmektedir (72,73). Ayrıca lysophospholipase-A olarak etki ederek plasental implantasyona ve maternal spiral arteriyal yapılanmasına yardım etmektedir (93,94,97).

Normal gebeliklerde 3. trimester PP-13 düzeyleri 1. trimester düzeylerinden yüksektir (93). Ortalama PP-13 düzeyleri gebe kadınlarda 6-10 gebelik haftalarında 150 pg/ml'den yavaş yavaş artarak 11-14 gebelik haftalarında 170 pg/ml düzeylerine çıkmakta ve üçüncü trimesterde (34-38 hafta) 300 pg/ml düzeylerine erişmektedir. Bireysel değerlerdeki farklılıklar 20 pg/ml ile 1200 pg/ml arasında değişmektedir. Amniyotik sıvıda saptanan değerler serum örneklerine göre iki kat daha fazla bulunmuştur. Umbilikal kord serum örneklerinde doğum esnasında anne serumunda bulunan değerlerin yarısı bulunmuştur.

Plasental yetersizliğe yol açan anormal plasental gelişim intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum eylemi (EDE), SGA, makrozomi ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir. Plasentasyon ve implantasyondaki etkisinden dolayı PP13'ün gebelik komplikasyonlarındaki rolü araştırılmıştır. PP13'ü gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Chafetz ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada maternal serum PP13 seviyeleri kontrol grubunda 1.0 MoM iken IUGR ve EDE'de azalmış olarak bulunmuştur, sırasıyla 0.6 ve 0.6 MoM (98). Cowans ve ark. ise bu çalışmanın aksine IUGR ve Preterm Doğum (PTD) 'li olgularda PP13 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Fakat bu bulguların aksine bu çalışmada makrozomi olgularında PP13 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Makrozomi olgularında görülen bu artış PP13'ün fetal büyüme ve gelişmedeki tahmini rolünü desteklemektedir (99). PP13 ve gebelik komplikasyonlarının net ilişkisi hakkında daha fazla sayıda çalışma planlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı abortus imminensli olgularda maternal serum  $\beta$ -hCG, progesteron ve A Disintegrin ve Metalloprotease 12 (ADAM 12) düzeylerini araştırmak, bu belirteçlerin abortus imminensli olgularda gerçekleşebilecek abortusları belirlemede kullanılabilirliğini incelemek ve terme ulaşan gebeliklerde kötü obstetrik sonuçlar açısından bu üç maternal serum belirtecini değerlendirmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmaya Kasım 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine başvuran ve Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından kliniğimize yönlendirilen spontan tekil gebeliği olan kadınlar dahil edildi. Tüm olgulara çalışmanın ayrıntılarıyla ilgili bilgi verildi ve ardından çalışmaya katılmak isteyenlerin 'Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu'(Ek. 1.) aracılığı ile çalışma için izinleri alındı.

Hastalardan özellikle obstetrik, jinekolojik ve aile öyküsü olmak üzere detaylı anamnez alındı. Araştırmaya abortus imminens ve gebe kontrol grubu olmak üzere toplam 200 gebe dahil edildi. Abortus imminens, devam eden gebeliği bulunup vajinal kanama hikayesi olan 7-14. haftalar arasında olan spontan tekil gebeler olarak tanımlandı. Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanıp ve transvaginal ultrason (Voluson 730 Expert Color Doppler) ile CRL'ye bakılarak doğrulandı. Transvaginal ultrason ile CRL ölçüldü, fetal kalp aktivitesi ve yolk sac varlığı değerlendirildi, çoğul gebeliği ve subkoryonik hematomu olan gebeler dışlandı, servikal açıklık olmadığı doğrulandı. Tüm ultrasonografik ölçümler tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Son adet tarihi ve CRL'ye göre hesaplanan gebelik haftasında  $\geq 7$  gün tutarsızlık durumunda gebelik haftası yeniden hesaplanarak doğrulandı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, ek hastalık, ilaç kullanımı, abortus hikayesi, CRL ,sigara içimi, vücut kitle indeksi ve kan grubu kaydedildi. Çalışmaya 7-14. haftalar arasında spontan olarak tekil gebe kalmış olgular dahil edildi. Çalışmaya çoğul gebelikler, fetal anomali ve kromozomal anormallikler, annede preeklampsi hikayesi, konjenital uterin anomaliler, uterin kaviteye baskı yapan büyük myomları olan hastalar, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar, tanı almış idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar, maternal sistemik lupus eritematosus, antifosfolipid sendromu, maternal diabetes mellitus, maternal hipo-hipertiroidi olan hastalar dahil edilmedi. Abortus imminens grubuna 100 gebe, normal kontrol grubuna ise 100 gebe dahil edildi. Abortus 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması olarak tanımlandı. Hastalar hakkında elde edilen veriler ve hastaların bilgileri 'Hasta İzlem Formu' (Ek. 2.) üzerine kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler 20.gebelik haftalarında telefon ile arandı ve gebelik devamı hakkında bilgi alındı. Daha sonra çalışmaya dahil edilen abortus imminens grubunun tamamı, kontrol grubunun ise büyük çoğunluğu terme kadar takip edildi ve bebek doğum

ağırlıkları, preterm doğum (<37. hafta), erken membran rüptürü, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, fetal ya da neonatal ölüm bilgileri telefon ile tekrar aranarak kaydedildi. Çalışma tamamlandığında kontrol grubunda bulunan olguların bir kısmı gebeliklerinin terme ulaşmaması nedeniyle kötü obstetrik sonuçlar açısından değerlendirme dışı bırakıldı.

Preeklampsi tanısı 'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy' kriterlerine göre belirlendi (78,79). Buna göre preeklampsi tanısı daha önce normotensif olduğu bilinen bir gebenin 20. gebelik haftasından sonra, en az 4 saat arayla yapılan iki kan basıncı ölçümünde değerlerin  $\geq 140/90$  mm Hg olması ve buna  $\geq 0.3$ gr/gün proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlandı.

37. gebelik haftası öncesinde gerçekleşen doğumlara preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce membran açılması olmasına erken membran rüptürü tanısı konuldu. GDM tanısı, gebeliğin 24. haftası sonrasında yapılan 50 gr ve 100 gr şeker yükleme testlerine göre, SGA tanısı ise, term doğum olmasına rağmen doğum kilosunun 2500 gr 'ın altında olması ile konuldu. (84-86).

### **3.2. Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması**

Abortus imminens ve kontrol gebe grubundaki hastalardan ilk başvuru esnasında  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri gönderilerek eşzamanlı olarak antikoagülan veya diğer katkı maddeleri içermeyen düz tüplere periferik ön kol venlerinden 10 ml kan örneği alınıp pıhtılaşmasının sağlanması için 30 dk beklendi. Daha sonra 3000xg'de 15 dk santrifüj edilerek ayrıştırılmış olan serum örnekleri 1,5 ml olacak şekilde eppendorf tüpüne aktarılıp ve  $-80$  °C'de saklandı.  $-80$  °C'de saklanan serum örnekleri bütün hastalar tamamlandıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında A Disintegrin And Metaloprotease-12 (ADAM 12) ELISA Kit kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ( Enzim bağlı immün assay; ELISA ) yöntemi ile çalışıldı.

**Biyokimyasal Analizler:**Serum "human A disintegrin and metalloprotease 12" (ADAM 12) seviyeleri, "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" (katalog no: EK0934, Boster Biological Technology Co Ltd, Fremont, USA) yöntemiyle ölçüldü. Standartlar ve 1:2 oranında dilüe edilmiş örnekler; solid faza immobilize edilmiş insan ADAM12'e karşı oluşturulmuş fare kaynaklı monoklonal antikolarla oda sıcaklığında 37C de 1.5 saat inkübe edilerek analit bağlandı. Ardından eklenen keçi kaynaklı biotine bağlı poliklonal ADAM 12 antikoları ile 37C de 1 saat inkübe edilerek sandviç immunassay oluşturuldu. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldılar. Yakalanan ADAM 12, avidine bağlı peroksidaz kompleksiyle bağlandı ve eklenen kromojenik substratın renk değişimi plak

okuyucuda 450nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki analit konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı.

Serum beta human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve progesteron seviyeleri orijinal üretici reaktifleri kullanılarak “chemiluminescent immunassay” yöntemiyle sırasıyla İmmulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, New South Wales, USA) ve Unicl Dxi 800 (Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, USA) otoanalizörleri ile ölçüldü.

### **3.3. İstatistik**

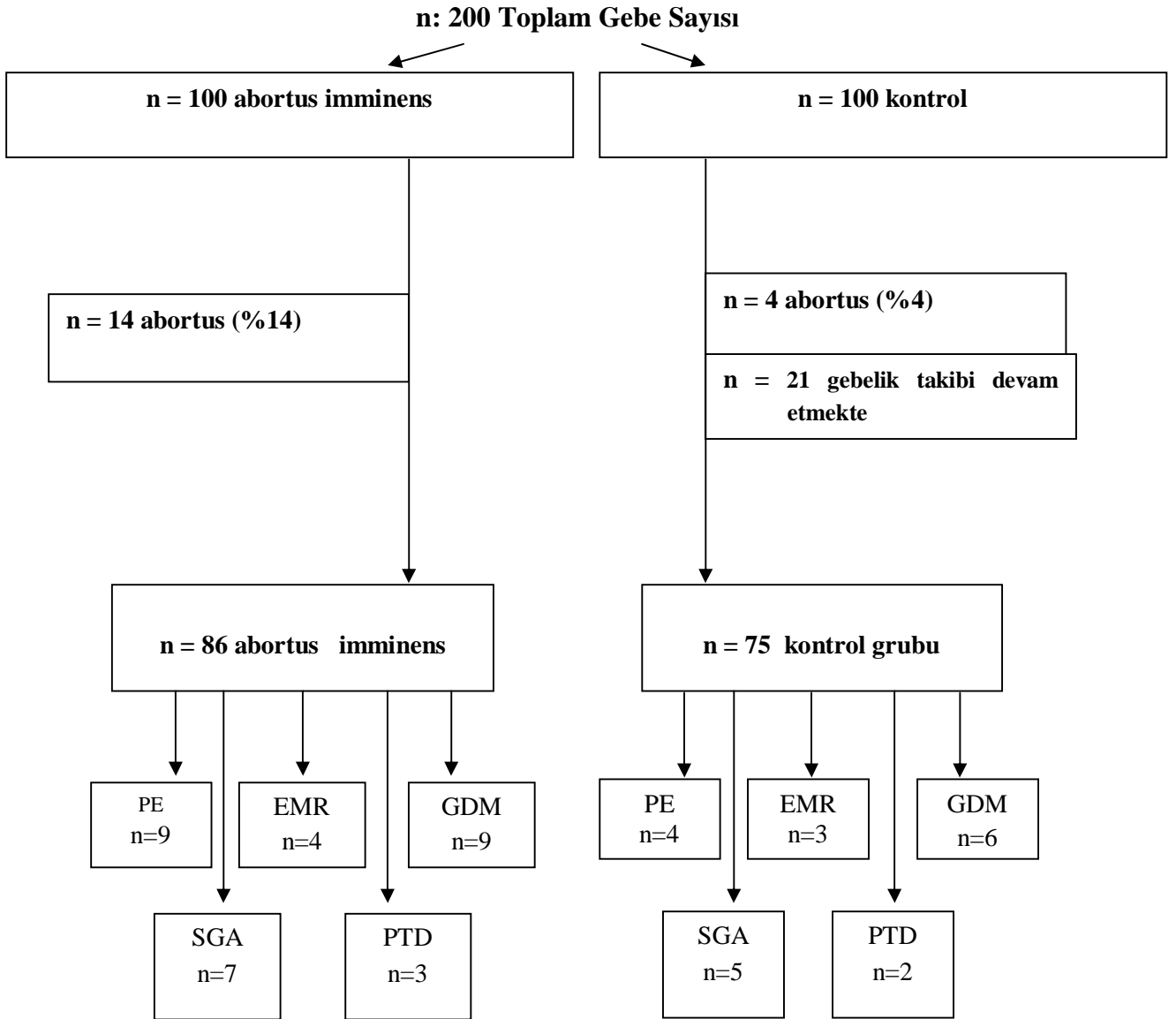
Verilerin analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde), tanımlayıcı istatistik olarak kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi; kategorik değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.  $\beta$ -hCG, Progesteron ve ADAM 12 sonuçlarının abortus imminens grubunda yer alan bireylerin düşük yapma olasılıklarını belirlemede kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesinde ROC analizinden yararlanılmıştır. Bu analiz kapsamında eğri altında kalan alan ve istatistiksel anlamlılığı değerlendirilerek ilgili parametreler için bir kesim noktası hesaplanıp hesaplanamayacağına karar verilmiştir.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 100 kontrol grubu ve 100 abortus imminens grubu olmak üzere toplam 200 tekil gebeliği olan kadın dahil edildi. Abortus imminens grubundan 14'ünün (%14), kontrol grubundan ise 4'ünün (%4) gebeliği spontan abortus ile sonuçlandı. Kontrol grubunda kalan 96 gebenin 21 tanesi, çalışma bitiminde gebeliklerinin halen devam etmesi nedeniyle son analizde değerlendirme dışı bırakıldı. Abortus imminens grubunda kalan 86 gebe ve kontrol grubunda kalan 75 gebe olmak üzere toplam 161 olgu ile kötü obstetrik sonuçlar (Preeklampsi, SGA, GDM, EMR ve preterm doğum ) açısından değerlendirme yapıldı. 161 gebenin 13'ünün (%6.5) gebeliği preeklampsi, 12'sinin (%6) gebeliği SGA, 15'inin (%7.5) gebeliği GDM, 7'sinin (%3.5) gebeliği EMR ve 5'inin (%2.5) gebeliği preterm doğum ile sonuçlandı (Şekil 4.1). Her iki grupta demografik özellikler,  $\beta$ -hCG, progesteron, ADAM 12 düzeyleri, kötü obstetrik sonuçlar ve abortus oranları karşılaştırıldı. Abortus gerçekleşen hastalarda bu belirteçlerin düzeylerine bakılarak abortus gelişme olasılığını belirlemede kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. ADAM 12, progesteron ve  $\beta$ -hCG düzeylerinin kötü obstetrik sonuçlar açısından önemi araştırıldı.

### 4.1. Demografik Özellikler

Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, CRL, sigara içimi, ek hastalık varlığı (astım, psoriasis, depresyon vs.), ilaç kullanımı (inhaleler, antidepresan), abortus hikayesi, vücut kitle indeksi ve kan grubu değerlendirildi. Yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, CRL ve vücut kitle indeksi için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).



**Şekil 4.1.** Olgu Akış Şeması



**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

| Karakteristik özellikler                    | Kontrol (n=100)           | Abortus İmminens (n=100)  | p değeri |
|---|---------------------------|---------------------------|----------|
|   | (ort±SD)*                 | (ort±SD)*                 |          |
| Yaş (yıl)                                   | 28±5.16<br>(17-42)        | 29.5±5.60<br>(17-42)      | 0.246    |
| Gravida                                     | 2±1.04<br>(1-5)           | 1.5±1.14<br>(1-7)         | 0.889    |
| Gestasyonel gün                             | 64.5±16.05<br>(49-98)     | 65.5±16.9<br>(48-98)      | 0.809    |
| Parite                                      | 0.0±0.68<br>(0-2)         | 0.0±0.69<br>(0-3)         | 0.796    |
| CRL (hafta)                                 | 9.0 ±2.23<br>(6.4-14)     | 9.2±2.2<br>(6.4-14)       | 0.627    |
| Vücut kitle indeksi<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.83±4.17<br>(16.2-37.5) | 24.19±4.18<br>(16.2-39.7) | 0.923    |

\* t testi kullanılmıştır

**Tablo 4.2.** Hastalara ait özelliklerin kontrol ve olgu gruplarına göre dağılımı

| Kan grubu*             | Normal grup n (%) | Abortus İmminens n(%) | p değeri |
|------------------------|-------------------|-----------------------|----------|
| A                      | 43 (% 43)         | 46 (% 46)             | 0.954    |
| B                      | 19 (% 19)         | 17 (% 17)             |          |
| O                      | 28 (% 28)         | 26 (% 26)             |          |
| AB                     | 10 (% 10)         | 11 (% 11)             |          |
| <b>İlaç kullanımı*</b> |                   |                       |          |
| Var**                  | 7 (% 7)           | 12 (% 12)             | 0.228    |
| Yok                    | 93 (% 93)         | 88 (% 88)             |          |
| <b>Abortus öyküsü*</b> |                   |                       |          |
| Var                    | 20 (% 20)         | 23 (% 23)             | 0.606    |
| Yok                    | 80 (% 80)         | 77 (% 77)             |          |
| <b>Sigara içimi*</b>   |                   |                       |          |
| Var                    | 10 (% 10)         | 14 (% 14)             | 0,384    |
| Yok                    | 90 (% 90)         | 86 (% 86)             |          |
| <b>Ek hastalık*</b>    |                   |                       |          |
| Var***                 | 11 (% 11)         | 9 (% 9)               | 0,637    |
| Yok                    | 89 (% 89)         | 91 (% 91)             |          |

\* ki kare testi kullanılmıştır.

\*\* inhaler, antidepresan vs.

\*\*\*astım, depresyon vs.

Her iki grup arasında kan grubu, ek hastalık varlığı, sigara içimi, abortus hikayesi ve ilaç kullanımı için de istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 'ü (%12) sigara içerken , bunlardan 14 tanesi imminens grubunda (%58.4) , geri kalan 10 tanesi kontrol grubunda (% 41.6 ) yer almaktadır. Sigara içimi açısından her üç belirteçle de anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.2).

#### 4.2. $\beta$ -hCG, Progesteron, ve ADAM 12 Düzeyleri

Serum  $\beta$ -hCG düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Abortus imminens grubunda median serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonu 47.258 IU/L iken kontrol grubunda bu değer 65.346 IU/L ile daha yüksektir ( $p<0.001$ ). Serum progesteron düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ( $p=0.013$ ). Abortus imminens grubunda median serum progesteron konsantrasyonu 26.94 ng/ml iken, kontrol grubunda bu değer 33.13 ng/ml ile daha yüksek bulundu ( $p= 0.013$ ). Ancak her iki grup arasında ADAM 12 düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.496$ ). (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Her iki grup için hCG, Progesteron, ve ADAM 12 değerleri

|                    | Kontrol grup (n=100) | Abortus İminens (n=100) | p-değeri |
|--------------------|----------------------|-------------------------|----------|
|                    | (ort $\pm$ SD ) *    | (ort $\pm$ SD)*         |          |
| $\beta$ -hCG, IU/L | 65346 $\pm$ 29765    | 47258 $\pm$ 22812       | <0.001   |
| Progesteron, ng/ml | 33.13 $\pm$ 19.78    | 26.94 $\pm$ 14.82       | 0.013    |
| ADAM 12 ng/ ml     | 5.55 $\pm$ 4.14      | 5.15 $\pm$ 4.06         | 0.496    |

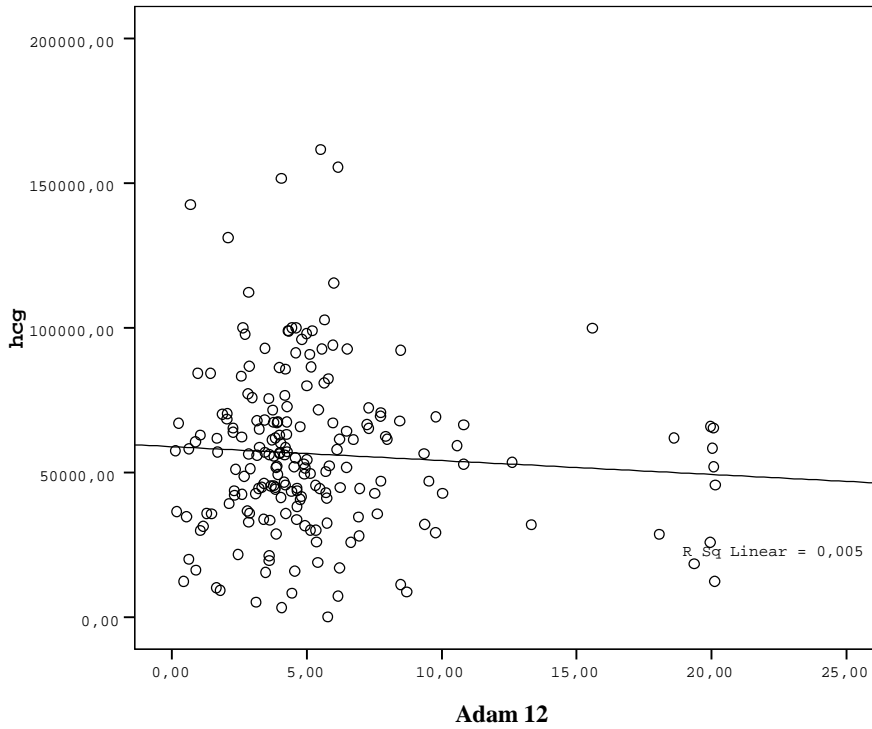
\* t testi kullanılmıştır

ADAM 12,  $\beta$ -hCG, progesteron, vücut kitle indeksi, CRL, yaş ve sigara içimi arasındaki korelasyon gösterildi (Tablo 4.4). Her üç belirteç arasındaki korelasyon eğrileri çizildi (Şekil 4.2.-Şekil 4.3.- Şekil 4.4.)  $\beta$ -hCG ile progesteron arasında anlamlı, olumlu yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı(  $\beta$ -hCG $\leftrightarrow$ progesteron  $r= 0.454$ ,  $p=0.001$ ).

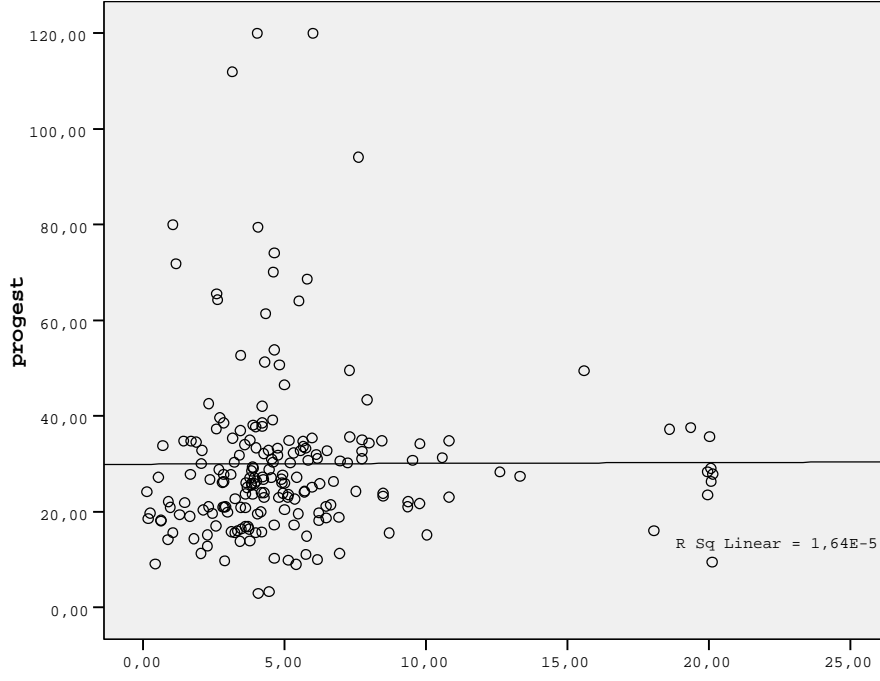
**Tablo 4.4.** Maternal serum belirteçleri ve demografik özellikler arası korelasyon tablosu

|              | ADAM 12 | $\beta$ -hCG | PG     | VKI    | CRL    | Yaş    | Sigara |
|--------------|---------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ADAM 12      | -       |              |        |        |        |        |        |
| $\beta$ -hCG | -0.005  | -            |        |        |        |        |        |
| PG           | 0.135   | 0.454*       | -      |        |        |        |        |
| VKI          | -0.22   | -0.57        | -0.132 | -      |        |        |        |
| CRL          | 0.068   | 0.187*       | 0.251* | -0.106 | -      |        |        |
| Yaş          | -0.006  | 0.001        | -0.019 | 0.367* | -0.026 | -      |        |
| Sigara       | 0.154   | 0.062        | 0.046  | -0.05  | 0.024  | -0.098 | -      |

\* p<0.01

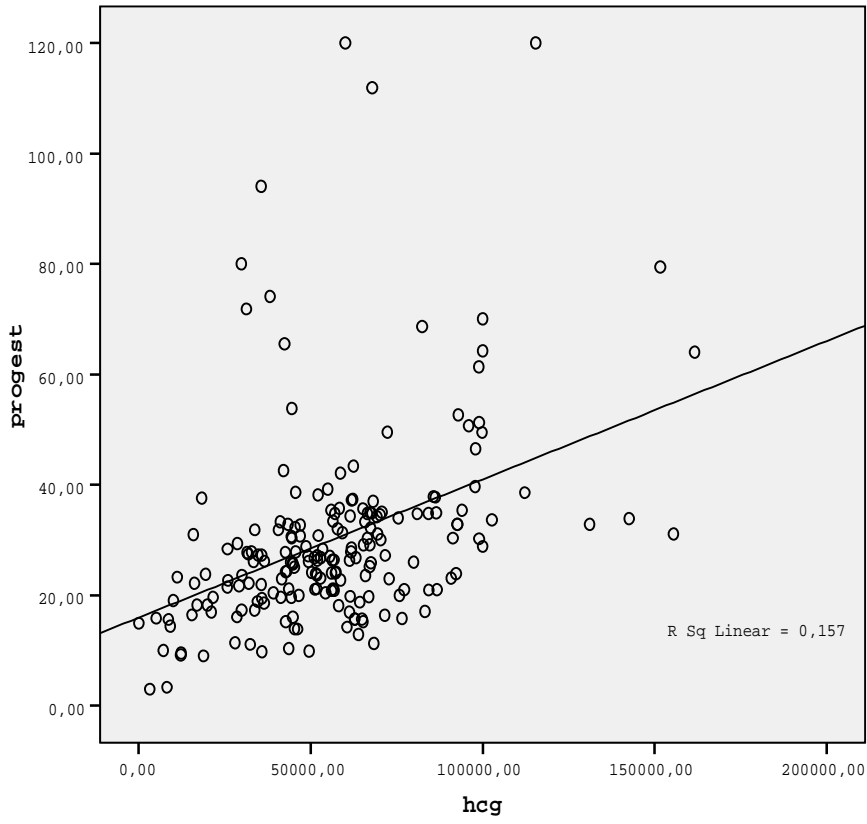


**Şekil 4.2.**  $\beta$ -hCG ve ADAM 12 korelasyon eğrisi



Adam 12

Şekil 4.3. Progesteron ve ADAM 12 korelasyon eğrisi

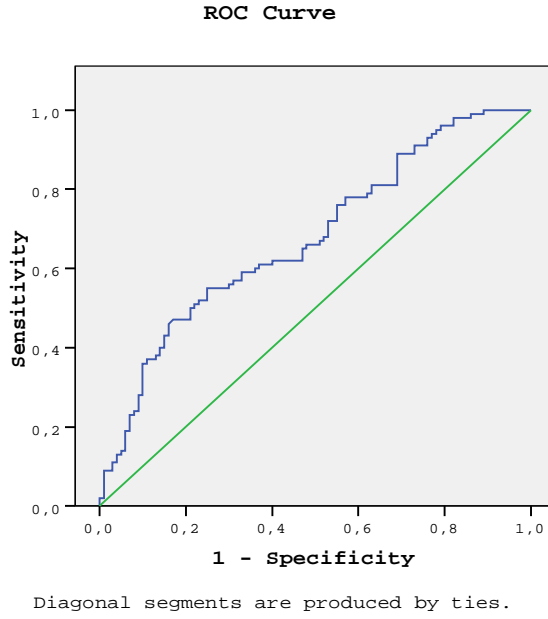


Şekil 4.4.  $\beta$ -hCG ve progesteron korelasyon eğrisi

### 4.3. Abortusların Ayırıcı Tanısında hCG, Progesteron ve ADAM 12

#### 4.3.1. $\beta$ -hCG İçin ROC Analizi

Yapılan ROC analizine göre , abortusları doğru olarak öngörmek için spesifisitenin %62, sensitivitesinin %60 olduğu kabul edildiğinde  $\beta$ -hCG için eşik değerin  $\leq 56000$  IU/L olması gerektiği bulundu ( $p<0.001$ ). (Şekil 4.5.).

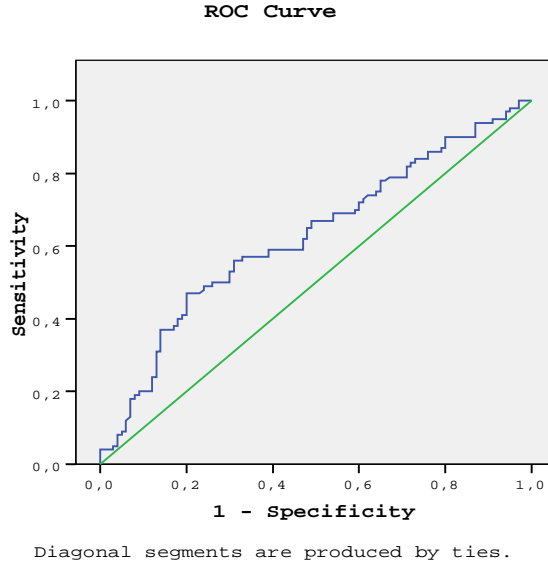


**Şekil 4.5.**  $\beta$ -hCG için ROC analiz eğrisi

Eğri altı alanın değeri 0.676 (%95 GA ; 0.602-0.750 ) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### 4.3.2. Progesteron İçin ROC Analizi

Yapılan ROC analizine göre , abortusları doğru olarak öngörmek için spesifisitenin %52, sensitivitesinin %65 olduğu kabul edildiğinde progesteron için eşik değerin  $\leq 27.86$  ng/ml olması gerektiği bulundu ( $p=0.002$ ). (Şekil 4.6.).

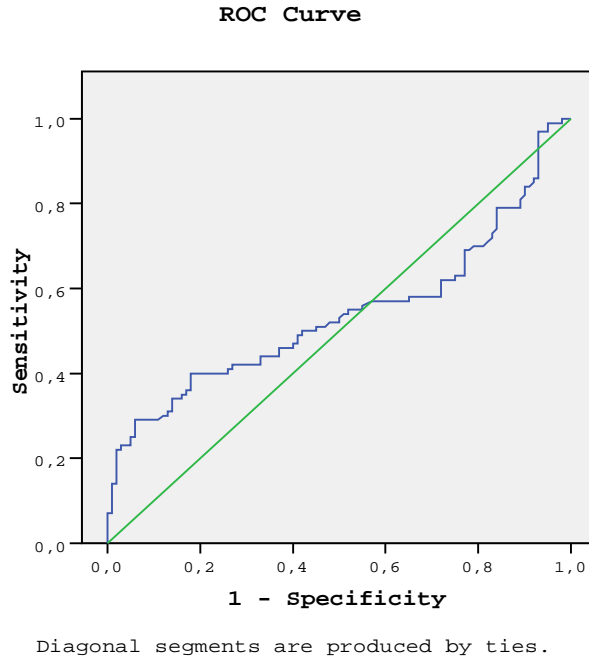


**Şekil 4.6.** Progesteron için ROC analiz eğrisi

Eğri altı alanın değeri 0.626 (% 95 GA ; 0.548-0.703 ) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### 4.3.3. ADAM 12 İçin ROC Analizi

ROC analizine göre, abortusları doğru olarak öngörmek için ADAM12 değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0.335$ ). (Şekil 4.7.)



**Şekil 4.7.** ADAM 12 için ROC analiz eğrisi

#### 4.4. Serum Belirteçleri ve Abortus Oranlarının Karşılaştırılması

Tüm grupta abortus yapanlar ile yapmayanlar karşılaştırıldığında, abortus yapan grupta ADAM 12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.001) (Tablo 4.5). Abortus imminens grubunda abortus yapanlar ile yapmayanlar karşılaştırıldığında, abortus yapanlarda ADAM 12 düzeyi abortus yapmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.010) (Tablo 4.6). Kontrol grubunda ise, abortus yapanlar ile yapmayanlar karşılaştırıldığında her üç maternal serum belirteci açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.5.** Tüm olgularda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | Abortus yapan (n=18)          | Abortus yapmayan (n=182)       | p-değeri |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
|                    | (ort ±SD) *                   | (ort ±SD)*                     |          |
| β -hCG, IU/L       | 45567± 24027<br>(12263-97784) | 56002± 28321<br>(25131-161598) | 0.409    |
| Progesteron, ng/ml | 24.02 ± 9.36<br>(9.12-39.63)  | 26.79± 18.28<br>(12.96-120)    | 0.419    |
| ADAM 12 ng/ml      | 2.75± 2.98<br>(0.18-12.61)    | 4.5± 4.14<br>(0.13-20.14)      | 0.001    |

\* t testi kullanılmıştır

**Tablo 4.6.** Abortus imminens grubunda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Abortus imminens grubu | Abortus yapan (n=14)          | Abortus yapmayan (n=86)       | p-değeri |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
|                        | (ort ±SD) *                   | (ort ±SD)*                    |          |
| β -hCG, IU/L           | 42356± 21274<br>(12263-86684) | 45012± 23167<br>(41256-99840) | 0.956    |
| Progesteron, ng/ml     | 20.70 ± 7.99<br>(9.02-36.98)  | 24.15± 15.56<br>(13.78-94.45) | 0.290    |
| ADAM 12 ng/ml          | 1.89± 3.38<br>(0.16-12.41)    | 4.44± 4.08<br>(0.32-20.08)    | 0.010    |

\* t testi kullanılmıştır

**Tablo 4.7.** Kontrol grubunda abortus yapanlar ile yapmayanlar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Kontrol grubu      | Abortus yapan (n=4)           | Abortus yapmayan (n=96)        | p-değeri |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
|                    | (ort ±SD) *                   | (ort ±SD)*                     |          |
| β -hCG, IU/L       | 65629± 29866<br>(36664-97784) | 58658± 29917<br>(25131-161598) | 0.980    |
| Progesteron, ng/ml | 38.22 ± 6.31<br>(26.14-39.63) | 28.20± 20.15<br>(15.14-120.00) | 0.132    |
| ADAM 12 ng/ml      | 3.5± 0.84<br>(2.71-4.21)      | 4.55± 4.20<br>(0.68-20.14)     | 0.098    |

\* t testi kullanılmıştır

#### 4.5. Kötü Obstetrik Sonuçların Abortus İmminens ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

Her iki grup arasında preeklampsi, SGA, gestasyonel diabetes mellitus, erken membran rüptürü ve preterm doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Kötü Obstetrik Sonuçların Abortus İmminens ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

| Preeklampsi*          | Kontrol n (%) | Abortus İmminens n(%) | p değeri |
|-----------------------|---------------|-----------------------|----------|
| Var                   | 4 (% 5.3)     | 9 (% 10.5)            | 0.233    |
| Yok                   | 71 (% 94.7)   | 77 (% 89.5)           |          |
| <b>SGA*</b>           |               |                       |          |
| Var                   | 5 (%6.7)      | 7 ( % 8.1)            | 0.723    |
| Yok                   | 70 (% 93.3)   | 79 (%91.9)            |          |
| <b>GDM*</b>           |               |                       |          |
| Var                   | 6(% 8)        | 9 (%10.5)             | 0.591    |
| Yok                   | 69 (% 92)     | 77 (% 89.5)           |          |
| <b>EMR*</b>           |               |                       |          |
| Var                   | 3(% 4)        | 4(% 4.7)              | 0,840    |
| Yok                   | 72(% 96)      | 82 (% 95.3)           |          |
| <b>Preterm doğum*</b> |               |                       |          |
| Var                   | 2 (% 2.7)     | 3 (% 3.5)             | 0,764    |
| Yok                   | 73(% 97.3)    | 83 (%96.5)            |          |

\*ki kare testi kullanılmıştır.



#### 4.6. Kötü Obstetrik Sonuçlar ile Maternal Serum Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

##### 4.6.1. Preeklampsi ve Maternal Serum Belirteç Düzeyleri

Preeklampsi grubu kontrol grubuyla karşılaştırılığında sadece ADAM 12 düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Ayrıca preeklampsi grubunda doğum ağırlığı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı, ancak aralarında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.061$ ) (Tablo 4.9.)

**Tablo 4.9.** Preeklampsi olan ve olmayan gruplar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | preeklampsi (n=13)                  | Preeklampsi olmayan (n=148)         | p-değeri |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|                    | (ort $\pm$ SD) *                    | (ort $\pm$ SD)*                     |          |
| $\beta$ -hCG, IU/L | 58153 $\pm$ 26842<br>(19886-115399) | 54634 $\pm$ 27633<br>(25131-161598) | 0.547    |
| Progesteron, ng/ml | 32.83 $\pm$ 35.17<br>(14.21-120)    | 26.35 $\pm$ 186<br>(12.96-94.07)    | 0.056    |
| ADAM 12 ng/ml      | 2.05 $\pm$ 2.24<br>(0.13-7.29)      | 4.79 $\pm$ 4.34<br>(0.69-20.14)     | <0.001   |

\* t testi kullanılmıştır

##### 4.6.2. SGA ve Maternal Serum Belirteç Düzeyleri

SGA grubu ile kontrol grubu karşılaştırılığında sadece ADAM 12 düzeyi SGA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0.041$ ) (Tablo 4.10.)

**Tablo 4.10.** SGA olan ve SGA olmayan gruplar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | SGA grubu (n=12)                    | SGA olmayan grup (n=149)            | p-değeri |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|                    | (ort $\pm$ SD) *                    | (ort $\pm$ SD)*                     |          |
| $\beta$ -hCG, IU/L | 51410 $\pm$ 30799<br>(16225-112209) | 55949 $\pm$ 27342<br>(25131-161598) | 0.900    |
| Progesteron, ng/ml | 27.03 $\pm$ 14.43<br>(19.63-74.08)  | 26.40 $\pm$ 17.70<br>(12.96-120.00) | 0.457    |
| ADAM 12 ng/ml      | 4.04 $\pm$ 1.39<br>(0.89-5.66)      | 4.76 $\pm$ 4.43<br>(0.13-20.14)     | 0.041    |

\* t testi kullanılmıştır

### 4.6.3 Diğer Kötü Obstetrik Sonuçlar ve Maternal Serum Belirteç Düzeyleri

Kötü obstetrik sonuçlar açısından gestasyonel diyabetes mellitus, preterm doğum ve erken membran pürtürü olan grup ile her üç serum belirteçi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( sırasıyla; p=0.531, p=0.347, p=0.268) (Tablo 4.11- Tablo 4.12- Tablo 4.13.)

**Tablo 4.11.** GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | GDM (n=15)                     | GDM olmayan (n=146)            | p-değeri |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
|                    | (ort ±SD) *                    | (ort ±SD)*                     |          |
| β -hCG, IU/L       | 50251± 24472<br>(12263-115399) | 56002± 27610<br>(25131-161598) | 0.841    |
| Progesteron, ng/ml | 30.62 ± 34.45<br>(11.08-120)   | 26.58± 13.67<br>(12.96-94.07)  | 0.058    |
| ADAM 12 ng/ml      | 4.53± 2.41<br>(0.13-8.48)      | 4.64± 4.45<br>(0.54-20.14)     | 0.531    |

\*t testi kullanılmıştır

**Tablo 4.12.** Preterm doğum yapanlar ve preterm doğum yapmayanlar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | Preterm doğum yapanlar (n=5)  | Preterm doğum yapmayanlar (n=156) | p-değeri |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------|
|                    | (ort ±SD) *                   | (ort ±SD)*                        |          |
| β -hCG, IU/L       | 45224± 15196<br>(28697-65153) | 55806± 27785<br>(25131-161598)    | 0.350    |
| Progesteron, ng/ml | 29.35 ± 5.01<br>(25.09-35.65) | 26.76± 17.70<br>(12.96-120.00)    | 0.325    |
| ADAM 12 ng/ml      | 3.67± 1.68<br>(3.16-7.30)     | 4.64± 4.37<br>(0.13-20.14)        | 0.347    |

\*t testi kullanılmıştır

**Tablo 4.13.** EMR olan ve EMR olmayan gruplar arasındaki maternal serum belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

| Tüm grup           | EMR (n=7)                      | EMR olmayan (n=154)            | p-değeri |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
|                    | (ort ±SD) *                    | (ort ±SD)*                     |          |
| β -hCG, IU/L       | 62838± 13612<br>(44523-84285)  | 54634± 27955<br>(25131-161598) | 0.220    |
| Progesteron, ng/ml | 22.72 ± 13.15<br>(15.61-53.84) | 26.94± 17.64<br>(12.96-120)    | 0.619    |
| ADAM 12 ng/ml      | 3.98± 1.95<br>(0.96-7.30)      | 4.64± 4.38<br>(0.13-20.14)     | 0.268    |

\* t testi kullanılmıştır

## 5. TARTIŞMA

Abortus imminens en sık görülen obstetrik acillerden birisidir ve bu hastalar hem spontan abortus, hem de daha sonraki gebelik komplikasyonları açısından artmış riske sahiptirler (18,19). Düşük tehditlerinin prognozunun öngörüsü için birçok maternal serum belirteci incelenmekle beraber bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili bir serum belirteci henüz bulunmamaktadır. Birinci trimester serum human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve progesteron düşük tehditleri için tek tutarlı belirteçler olmayı sürdürmekle beraber, bunların prediktif değerleri düşüktür. Bozulmuş plasentasyon gebelik sürecinin anne ve/veya bebek açısından kötü sonuçlanmasına yol açan en önemli nedenlerden bir tanesidir. Preeklampsi, IUGR, preterm doğum, prematür doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarının etiyojisi üzerine yapılan incelemeler normal plasental gelişimin önemine dikkat çekmektedir (100). Meekins'in ve diğer birçok araştırmacının yaptığı çalışmalarda gösterdiği gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilgili patolojik değişikliklerin birçoğu plasental implantasyon ve gelişimin gerçekleştiği gebeliğin ilk üç ayında olmaktadır (91-93). Gerçekleşen bu değişiklikleri hastalık süreci başlamadan gösterebilen belirteçler, bize bu durumlara karşı erken önlem alma hatta belki de gelecekte engel olma şansı verecektir. İşte bu nedenle perinataloji dünyası özellikle son yıllarda plasental kusurları belirlemek amacıyla birçok plasental biyokimyasal belirteç, çeşitli renkli doppler ultrason yöntemleri ve parametreleri, fetal ve plasental gelişimi değerlendiren çeşitli ultrasonografik yöntemler üzerinde çalışmalar üretmektedir (98-100) .

Biz de çalışmamızda  $\beta$ -hCG ve progesteron ile birlikte yeni bir serum belirteci olan ADAM 12'nin kullanımının abortus imminensli olgularda gelişebilecek abortusları belirlemedeki rolünü araştırdık. Öncelikle kontrol grubu ile abortus imminens grubu arasındaki maternal serum  $\beta$ -hCG, progesteron ve ADAM 12 düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca bu üç maternal serum belirtecinin kötü obstetrik sonuçlar açısından değerlendirilmesi yapıldı. Literatür araştırmalarımızda ADAM 12'nin abortus imminenslerde gebeliğin prognozunu öngörmeye ki rolü açısından benzer bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda ise serum  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri abortus imminens grubunda belirgin olarak düşük bulundu. Ayrıca serum  $\beta$ -hCG ve progesteronun spontan abortus gerçekleşen olguları belirleyebileceği gösterildi. İlave olarak tüm grup ve abortus imminens grubunda abortus yapanlarda yapmayanlara göre ADAM 12 düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Gebelikleri devam eden olgularda sonradan preeklampsi veya SGA gelişenlerde gelişmeyenlere göre ADAM 12 düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Abortusların yaşla olan ilişkisine bakacak olursak maternal yaşın yanı sıra pariteyle de birlikte abortus oranının arttığı gösterilmiştir. Abortus insidansı 20 yaşın altındaki kadınlarda %12 iken, 40 yaşın üstündeki kadınlarda %26'ya yükselerek ikiye katlanmaktadır (18). Çalışmamızda gruplar arasında yaş, gravida, gestasyonel gün, CRL, parite, kan grubu, sigara içimi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, abortus hikayesi, vücut kitle indeksi gibi demografik özellikler açısından bir fark bulunmamıştır.

HCG  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak adlandırılan iki subünitten oluşan glikoprotein bir hormondur.  $\beta$  -hCG neredeyse tamamen sinsityotrofoblastlardan sentezlenmektedir.  $\beta$ -hCG biyosentezi  $\beta$  subününün miktarıyla regüle edilmektedir ve üretiminin sitotrofoblastlardan salgılanan GnRH, aktivin ve inhibin ile kontrol edildiği düşünülmektedir (18). Gebelerde preovulatuvar luteinize hormon artışından 8 gün sonra siklusların %5'inde, 9 gün sonra %16'sında, 10 gün sonra %53'ünde ve 11 gün sonra %100'ünde kanda  $\beta$ -hCG saptanabilir. Kandaki  $\beta$ -hCG seviyesi hızlıca artarak 8-10. gebelik haftalarında 50.000-100.000 IU/L' ye kadar ulaşır. Abortus imminensin prognozunun saptanmasında  $\beta$ -hCG tek başına veya farklı serum belirteçleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada abortus ile düşük  $\beta$ -hCG seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir (7-9, 43,104). Fakat viable bir gebelik saptandıktan sonra daha sonraki bir kaybın prognozunu öngörmedeki kullanımı hala değerlendirilmektedir. Florio ve ark. abortus imminensi olup 3 hafta içerisinde abortus gelişen olgularda düşük  $\beta$ - hCG seviyeleri saptamışlardır ve bu düşüşün erken trofoblast disfonksiyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (38). Johns ve ark. abortus imminens grubunda normal kontrol grubuna göre daha yüksek  $\beta$ -hCG değerleri bulurken, abortus imminensi olup abortus ile sonlanan gebeliklerde daha düşük  $\beta$ -hCG seviyeleri bulmuşlardır (47). Bu düşüşün sebebini, azalmış plasental kitle sonucu maternal oksijene kanın plasentaya aşırı akımı ve bu yüzden plasentada geri dönüşsüz hasar meydana gelerek plasental hormon üretiminin azalması olarak açıklamışlardır. Bu hasar plasentanın büyük çoğunluğunu etkilerse komplet abortusun gerçekleşebileceği, sınırlı bir hasar mevcudiyetinde ve  $\beta$ -hCG gen ekspresyonu etkilenmediyse reaktif artmış  $\beta$ -hCG üretimi olabileceği düşünülmüştür. Al-Sebai ve ark. tek bir  $\beta$ -hCG ölçümünün viable ve non-viable gebeliklerin ayrımında %88 sensitiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Osmanağaoğlu ve ark. abortusların saptanmasında 20 IU/L  $\beta$ -hCG tahmini eşik değeri için %91 sensitivite, %82 spesifisite bulmuşlardır (105). Yine yeni bir çalışmada ortalama serum  $\beta$ -hCG seviyeleri düşük gerçekleşen gebeliklerde devam edenlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (37). Bu çalışmada eşik değer olarak  $\beta$ -hCG 7236 IU/L olarak alındığında sensitivite %64.1, spesifite %81.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının ortalama 5.gebelik haftasında bulunmasından ve  $\beta$ -hCG

seviyesinin erken gebelikteki dalgalanmasından dolayı, çalışmacılar bu eşik değerin daha fazla araştırılması gerektiğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak serum  $\beta$ -hCG düzeylerinde abortus imminens grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Abortus imminens grubunda median serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonu 47258 IU/L iken kontrol grubunda bu değer 65346 IU/L ile daha yüksektir. Ayrıca ROC analizi, abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede  $\beta$ -hCG değerlerinin kullanılabilirliğini göstermiştir ( $p < 0.001$ ). Eşik değer olarak  $\text{hCG} \leq 56000$  IU/L olarak alındığında sensitiviteyi %62, spesifisiteyi ise %60 olarak bulduk. Bu eşik değerin bizim çalışmamızda Duan ve ark. çalışmasına göre daha yüksek bulunmasının sebebi bizim çalışmamızda olguların ortalama gebelik haftası 9 hafta iken diğer çalışmada 5 hafta idi. Bu tür farklılıklar oluşmaması için Johns ve ark. birinci trimester hormon düzeylerindeki gestasyon haftasına bağlı değişiklikleri kontrol etmek için kendi popülasyonlarındaki median değerleri kullanarak analiz için MoM değerlerini hesaplamışlardır (47). Bizim çalışmamız ve literatüre incelendiğinde görülmüştür ki  $\beta$ -hCG seviyelerinin çeşitli çalışmalarda farklı düzeylerde saptanmasından dolayı bu eşik değerin klinik anlamı için daha fazla sayıda hasta grupları içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Progesteron hormonu oksitosin aracılı myometrial aktivite inhibisyonu ve prostaglandin eksitasyon inhibisyonu yaparak gebeliğin devamında önemli bir role sahiptir. Kan progesteron seviyesi 7. ve 10. haftalarda hafif olarak düşmektedir. Bu haftalar arasında progesteron sentezi hem korpus luteum hem de plasentadan olmaktadır. Bu haftalardan sonra progesteron tamamen plasentadan üretilmektedir ve gebeliğin sonuna kadar seviyeleri artmaktadır. Erken gebeliğin prognozunda progesteron düzeylerinin ölçümünün çok önemli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (36,47,106,107). Stovall ve ark. göre devam eden canlı birinci trimester gebeliğiyle ilişkili en düşük serum progesteron konsantrasyonu 5.1 ng/ml'dir, ve en az 25 ng/ml'lik tek bir serum progesteron ölçümü %97 olasılıkla devam eden canlı intrauterin gebelik ihtimali taşır. Bu da ard arda iki  $\beta$ -hCG ölçümünden daha sensitiftir (35). Bazı diğer çalışmalar da yerleşimi bilinmeyen gebeliklerin saptanmasında progesteronun kullanılabilirliğini değerlendirmişlerdir (108,109). Fakat bu çalışmalar, abortus imminensin prognozunun öngörüsünde ayrıca bir katkı sağlamamıştır. Cowan ve ark. normal gebeliğin saptanması için en iyi serum progesteron ayırım değerini 10 ng/ml olarak saptarken (110), McCord ve ark. serum progesteron değeri  $< 15$  ng/ml olan olgularda %62 gibi yüksek spontan abortus oranı saptamışlar, ayrıca serum progesteron değeri  $< 15$  ng/ml olan %22 olgunun sağlıklı gebelik grubunda olduğunu bulmuşlardır (111). Yine yeni bir çalışmada 15 ng/ml eşik değer için %60 abortus oranı ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (105). Duan ve ark. ortalama

serum progesteron seviyelerini abortus yapan hastalarda, abort riski olup da gebeliği devam edenlere göre belirgin olarak daha düşük saptamışlardır. Ayrıca, abort riski olup ancak gebeliği devam edenlerde normal intrauterin gebeliklere göre progesteron seviyelerini yine belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Progesteron için 16 ng/ml eşik değer olarak alınmış ve tek bir progesteron ölçümünün prognozu belirlemede %76.1 sensitiviteye ve %70.4 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (37). Daily ve ark. 8 haftaya kadar olan gebelikleri incelemişler ve progesteronun normal gebelikleri anormal gebeliklerden ayırt etmede kullanılabileceğini göstermişlerdir (112). Anormal gebeliklerdeki azalmış progesteron, plasentanın düşük kan akımlı relatif anoksik bir organdan daha yüksek kan akımlı bol oksijenli bir organ haline gelişiyse kolesterol sentezi için gerekli olan oksijen düzeylerindeki değişiklik ile açıklanabilir (113). Hipoksik çevreden dolayı anormal gebeliklerde progesteron sentezinde bir defekt olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve abortus imminens grubu arasında progesteron düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.013$ ). Abortus imminens grubunda median serum progesteron konsantrasyonu 26,94 ng/ml iken normal gebe kontrol grubunda bu değer 33,13 ng/ml ile daha yüksektir. Abortus imminens grubunda spontan abortusların öngörüsü için yapılan ROC analizlerine bakınca progesteron değerlerinin kullanılmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Eşik değer olarak progesteron  $\leq 27.86$  ng/ml olarak alındığında spontan abortusların öngörüsünde sensitivite %65, spesifisite ise % 52 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalara göre ADAM 12 (özellikle de ADAM 12-S) fetal gelişimde ve kemik büyümesinde önemli bir role sahiptir. Hem ADAM 12-L hem de ADAM 12-S plasentadan yüksek oranda ekprese edilir ve gebeliğin ilk trimesterinde maternal serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşır (57,61,62). İlginç bir şekilde ADAM 12-S konsantrasyonları trizomi18 ve 21 gibi kromozom anormalliklerinde maternal serumda önemli oranda düşer ve bu kromozom anormalliklerin tespitinde kullanımı oldukça yararlıdır . Bu yüzden ADAM 12 nin ilk trimester tarama programlarında kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır fakat klinik kullanıma daha tam anlamıyla yerleştirilememiştir. ADAM 12 nin gebelikteki rolü daha tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.Yine de ADAM 12 nin IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) yolağı üzerine etkisiyle embriyonik gelişimde önemli bir rolü olduğu ve bu etkinin ADAM 12-S yoluyla IGFBP proteolizisi ile dolaşımdaki IGF düzeyinin artmasıyla sağlandığı düşünülmektedir(73-77). ADAM 12 IGFBP 3-5 e spesifik bir IGFBP proteazıdır. Bu yüzden ADAM 12'nin düşük düzeyleri plasenta ilişkili komplikasyonlarla bağlantılı bulunabilir ( preeklampsi, intauterin gelişme geriliği, spontan abortus).

Her üç maternal serum belirtecinin kendi aralarında ki korelasyona bakıldığında,  $\beta$ -hCG ile progesteron arasında pozitif yönde, anlamlı bir korelasyon varken ADAM 12'nin  $\beta$ -hCG ve progesteron ile arasında bir korelasyon saptanmadı. Literatüre baktığımızda, gebeliklerde oluşabilecek anöploidi ve SGA gibi kötü obstetrik sonuçların prognozunu öngörmek için serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A ve ADAM 12 gibi maternal serum belirteçleri arasında yapılan çalışmalar mevcuttur (114). Ancak bizim kullandığımız maternal serum belirteçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, normal gebelikler ve abortus immines gebelikleri arasında ADAM 12 seviyeleri arasındaki farka baktığımız zaman abortus imminens grubunda ADAM 12 seviyeleri daha düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.496$ ). ROC analiz eğrilerine bakıldığında da abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede ADAM 12 değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.335$ ). Çalışmamızın yapılan güç analizinde, 1600 abortus imminens grubu ve 1600 kontrol grubu içeren yaklaşık 3200 olgu ile anlamlı sonuç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Makrydimas G. ve ark. (2006) yılında ki makalesinde maternal serum ADAM 12 düzeyinin gebeliğin 7.-10. haftalarında önemli derecede artmaya başladığını ve bu artışın gestasyonel gün artışı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Gebeliğin 8. haftasında maternal serumda ADAM 12 düzeyi 180 ng/ml iken termde (38. hafta) 12.000ng/ml'ye ulaştığını göstermişlerdir (66). Matwejew E. ve ark. (2010) yılında yayınlanan makalesinde gestasyonel yaş ile ADAM 12 düzeyinin arttığını , maternal ağırlık artışı ve maternal sigara içimi ile ADAM 12 düzeyinin azaldığını göstermişlerdir (115). 2008 yılında Poon L.C. ve ark. tarafından yayınlanan makalede 11. ve 14. gestasyonel hafta da normal gebeliklerde fetal CRL ile ve dolayısıyla gestasyonel yaş ile ADAM 12 düzeyinin arttığını, maternal ağırlık artışı ile ADAM 12 düzeyinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca sigara içenlerde univariable analiz sonucunda ADAM 12 düzeyi düşük saptanırken, multivariable analiz sonucunda sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı bir fark saptanmamış (65). Liagard ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında gestasyonel yaş artışı ile ADAM 12 düzeyinin arttığını, hatta bu artışın termde 60 katına kadar ulaştığını saptamışlardır (64). Bizim çalışmamızda ise CRL artışı ile ADAM 12 arasında zayıf, anlamlı olmayan ancak pozitif yönde bir korelasyon olduğu ve diğer çalışmalarda olduğu gibi vucüt kitle indeksi artışı ile ADAM 12 düzeyinin azaldığı tespit edildi. Ancak diğer çalışmalarda olgular 11.-14. gebelik haftasında iken bizim çalışmamızda olgular ortalama 9. haftada idi. Olguların erken haftada olması CRL ile ADAM 12 arasındaki korelasyonun bizim



çalışmamızda daha zayıf olmasının nedeni olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda sigara içimi ile ADAM 12 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda spontan abortus yapanlar ve yapmayanlar arasında ve abortus imminens grubunda olup spontan abortus yapan ve yapmayan olgularda ADAM 12 düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı.  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri arasında her iki karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca kontrol grubunda abortus yapanlar ve yapmayanlar arasında her üç maternal serum belirteçi için bir fark saptanmadı. Ancak abortus imminens ve kontrol grubunda bulunan ve abortus yapan olgular karşılaştırıldığında abortus imminens grubunda olup abortus yapan olgularda progesteron düzeyi kontrol grubun göre anlamlı olarak düşük saptandı. Literatürü araştırdığımızda ADAM 12 ile spontan abortus arasında bir çalışmaya rastlamadık. Bu düşüşün sebebinin muhtemelen meydana gelen plasental hasara bağlı plasentanın azalmış hormon üretimi olduğu düşünüldü. Bu sonuca göre vaginal kanaması olan birinci trimester gebelerde eğer ADAM 12 düzeyi düşükse spontan abortus riskinin artacağı, ayrıca gebeliğin devam etmesi durumunda ADAM 12 düzeyi düşük olan olgularda preeklampsi ve SGA gelişme riskinin daha fazla olacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

Kötü obstetrik sonuçlar açısından değerlendirdiğimizde abortus imminens grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak preeklampsi ve SGA grubu maternal serum belirteçleri ile karşılaştırıldığında sadece ADAM 12 düzeyi preeklampsi ve SGA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Poon C. Y. ve ark. 2008'deki çalışmasında maternal faktörlerle düzeltme yapılmadan bakıldığında ADAM 12 düzeyi preeklampsi grubunda anlamlı derecede düşüken, maternal faktörlerle düzeltme yapıldığında bu anlamlılık ortadan kalkmıştır (65). Yine Anna ve ark. 2011 yılında ki prospektif kohort çalışmasına 40 preeklampsi ve 562 kontrol grubu dahil edilmiş olup maternal klinik karakteristikler düzeltildikten sonra preeklampsi grubunda ADAM 12 değerleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur. %5 yanlış pozitiflik oranıyla %77.8 oranında ADAM 12 preeklampsi vakalarını tespit edebilmiştir (116). Spencer ve ark. tarafından yayınlanan 64 preeklampsi bulunan 4390 tekil gebeliğin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında da, erken preeklampsi gelişenlerde 0,48 MoM geç preeklampsi gelişenlerde 0,71 MoM değeriyle ADAM 12 nin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (117). Spencer ve ark. tarafından yapılan çalışma ve diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda olgu sayılarının az olması nedeniyle preklampsi alt grupları ayrımı yapılmamıştır. Ancak preeklampsi alt grup ayrımı yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı preeklampsi grubunda erken başlangıçlıya göre ADAM 12 düzeyi daha düşük

saptanmıştır. Bu sonuçta, ADAM 12 değerlerine bakarak erken başlangıçlı preeklampsinin yanı sıra geç başlangıçlı preeklampsinin de tahmin edilebileceği yönünde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara karşın sonucun farklı çıktığı makalelerde yayınlanmıştır. 2008 yılında Nicolaides ve ark.'nın 128 preeklampsi, 88 GHT (gestasyonel hipertansiyon) ve 570 kontrol vakası ile gerçekleştirdikleri kohort çalışmasında kontrol grubunda ADAM 12 seviyelerinin CRL ile yükselirken maternal ağırlık artışıyla düştüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ADAM 12 ve PAPP-A değerlerinin anlamlı oranda birliktelik gösterirken, preeklampsi olgularında ADAM 12 nin anlamlı bir düşüklüğü tespit edilmemiştir (114).Yapılan daha önce ki çalışmalarla sonuçların çelişkili çıktığı diğer bir çalışma ise Kaisenberg ve ark. 2010 yılındaki bir çalışmasında, ADAM 12 gestasyonel haftayla doğru orantılı olarak artarken, artmış maternal ağırlık ve sigara içimiyle ters orantılı olarak azalmıştır. Bu değişkenlerin düzeltilmesinden sonra yapılan değerlendirmede preeklampsi ve HELLP sendromlu vakalarda ADAM 12 değeri kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçta ADAM 12' nin preeklampsi öngörüsündeki yerini tartışmalı hale getirmiştir (118). 2010 yılında Audibert ve ark. yaptığı prospektif kohort bir çalışmada da 40 preeklampsi 750 kontrol grubuyla birlikte değerlendirilmiş ve klinik değişkenler (VKI, sigara içimi) düzeltikten sonra uterin arter doppler, PP13 ve ADAM 12'nin preeklampsi öngörüsünde bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur (119).

2008 yılında Phil ve ark. yaptığı 36 SGA lı bebek ve 108 kontrol grubunun verilerine göre ADAM 12 düzeyleri çalışma grubunda anlamlı oranda düşük bulunmuştur (120). Aynı yıl yayınlanan Poon ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada SGA ile kontrol grubu arasında ADAM 12 açısından anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (65). 2010 yılında Matwejew ve ark. yapmış olduğu çalışmada düzeltilmemiş ADAM 12 değerleri SGA lı bebeklerde anlamlı oranda düşük tespit edilirken, gestasyonel hafta, kilo ve sigara içimi gibi değişkenlerle ADAM 12 düzeyleri tekrar değerlendirildiğinde bu anlamlı fark ortadan kalkmıştır. Ayrıca bu çalışmada erken gebelikte ADAM 12'nin düşük düzeyleri IGF yolağının fonksiyonunu azalttığı için bu gebeliklerin SGA ile sonuçlanmasına neden olduğunu belirtmiştir(118). 2011 yılında Wortelboer ve ark yapmış olduğu az sayıda SGA (n=6, kontrol =80) çalışmasındaysa, ADAM 12 termde doğan SGA' lı bebeklerde anlamlı oranda düşük bulunmuştur (121). Cowans NJ ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada SGA ile ADAM 12 açısından bakıldığında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(122).

GDM, pretem doğum ve erken membran rüptürü ile ADAM 12 ilişkisini değerlendiren çok az sayıda ve sonuçların tutarsız olduğu çalışmalar bulunmaktadır (118).

Preterm doğum, GDM ve EMR açısından çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirsek, abortus imminens grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. GDM, preterm doğum ve EMR açısından maternal serum belirteçleri olan karşılaştırmalarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç daha önceki yayınlarla da desteklenmektedir. Leona C.Y. ve ark (2008), Arias F. ve ark. (1997), Kim Y.M. ve ark. (2002-2003), Sammar M. ve ark. (2011) çalışmalarında ADAM 12'nin preterm doğumlarda kontrol grubuyla arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (114,123-125). Bu sonuçlar preterm doğum mekanizmasında anormal plasantasyonun olmadığını düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız normal hiçbir risk faktörüne sahip olmayıp gebeliği devam eden sağlıklı gebeler ile vajinal kanaması olup gebeliği devam eden ve abortus riskine sahip olan (abortus imminens) gebeler arasında maternal serum human koryonik gonadotropin, progesteron ve ADAM 12 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Abortus imminens grubunda ileride abortus gelişecek olguları öngörmede bu hormonların kullanılmasının yararlı olup olmayacağı belirlenmesi incelenmiştir. Ayrıca bu üç maternal serum belirteci kötü obstetrik sonuçlar açısından da değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda serum  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri abortus imminens grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu düşüşün sebebi muhtemelen meydana gelen plasental hasara bağlı plasentanın azalmış hormon üretimidir. Ayrıca yine  $\beta$ -hCG ve progesteronun spontan abortus gerçekleşen olguları belirleyebileceği gösterilmiştir. Diğer çalışmalar da göz önüne alındığında  $\beta$ -hCG ve progesteronun abortus imminenslerin prognozunu belirlemede kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca  $\beta$ -hCG için eşik değer belirlenirken farklı yorumlara yol açmamak için MoM değerleri kullanılmalıdır.

Son yıllarda gündeme gelen ve plasentadan salgılandığı tespit edilen ADAM 12 implantasyonda rolü olan bir proteindir. Literatür araştırmalarımızda, ADAM 12'nin abortus imminenslerdeki düzeylerini ve bunların prognozunu öngörmedeki rolünü inceleyen benzer bir çalışmaya rastlamadık. Vajinal kanaması olan ve olmayan birinci trimester gebelerde prognozu öngörmede ADAM 12 düzeylerinde belirgin bir fark olmamasına rağmen tüm grup ve abortus imminens grubunda abortus yapanlarda yapmayanlara göre ADAM 12 düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca gebelikleri devam eden olgularda sonradan preeklampsi veya SGA gelişenlerde gelişmeyenlere göre ADAM 12 düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. İleride gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı çalışmalar ADAM 12'nin abortus imminensdeki rolü hakkında daha detaylı bilgi sağlayabilir.

Çalışmamızda ADAM 12 düzeylerinin dağılımında çok farklılıkların bulunmasına rağmen  $\beta$ -hCG ve progesteron için aynı sorunun yaşanmaması ADAM 12 nin stabilitesini ve saklama koşulları açısından özelliklerinin tekrar değerlendirilmesi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın prospektif olması, aynı çalışma içerisinde bir çok belirtecin değerlendirilmesi, maternal karakteristiklerin değerlendirmeye katılması, ayrıca bizim

çalışmamızda diğer çalışmalara göre gebelik haftasının daha erken olması ve bu anlamda gelişebilecek olumsuzlukları daha erken öngörmesi çalışmamızın olumlu yönleriyken, hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması, örneklerin stabilite sorunları, ölçüm tekniği açısından çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca şu ana kadar yapılmış diğer çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıkların nedenleri ise şöyle açıklanabilir: Bazı çalışmalarda serum belirteç sonuçları, gruplar arasında maternal karakteristikler açısından anlamlı farklılıklar olması nedeniyle regresyon analizleriyle düzeltilmişken, bazı çalışmalarda bu düzeltmeler yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda maternal karakteristiklerin homojen dağılım göstermesi ve gruplar açısından anlamlı farklılıkların olmaması nedeniyle düzeltme yapılmamıştır. Ayrıca değişik çalışma gruplarında farklı ölçüm teknikleri kullanılması da bizim çalışma sonuçlarımız ile literatür sonuçları arasında ki farklılıkların nedeni olabilir.

Daha sonra ki çalışmalara ışık tutmak açısından, bundan sonraki çalışmalarda daha farklı moleküllerin dahil edilmesi, özellikle hasta ve kontrol grubu sayılarının daha fazla olması, ölçüm tekniği ve moleküllerin stabilitelerinin daha iyi değerlendirilerek teknik açısından daha olumlu şartların sağlanması ve özellikle de bu moleküler değerlendirmelerin daha erken gebelik haftalarına çekilmesi önerilmektedir. Plasentasyondaki sorunların erken gebelik haftalarında başladığı düşünüldüğünde; bu gibi çalışmaların ışığında elde edilen verilere dayanarak yapılacak erken müdahaleler olumsuz gebelik sonuçlarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha geniş hasta gruplarıyla birlikte ADAM 12 seviyelerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1) Jouppila P . Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion. *Journal of Clinical Ultrasound* 1985 ;13: 107–111
- 2) Johnson MR, Riddle AF, Sharma V et al. Placental and ovarian hormones in anembryonic pregnancy. *Human Reproduction* 1993;8: 115
- 3) Dumps P, Meisser A, Pons D et al. Accuracy of single measurement of pregnancy associated plasma protein-A, human chorionic gonadotrophin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2002 ;100:174–180
- 4) Hahlin M, Sjoblom P, Lindblom P Combined use of progesterone and human chorionic gonadotrophin determinations for differential diagnosis of very early pregnancy. *Fertility and Sterility* 1991;55: 492
- 5) Banerjee S, Aslam M, Woelfer B et al. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108: 158–163
- 6) Lower AM, Yovich JL The value of serum levels of oestradiol, progesterone and beta-human chorionic gonadotrophin in the prediction of early pregnancy loss. *Human Reproduction* 1992;7: 711–717
- 7) Al-Sebai MA, Driver M, Hiplin LJ The role of a single free beta human chorionic gonadotrophin measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Human Reproduction* 1996;11:881–888
- 8) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Nicolaides K . First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107: 1265–1270
- 9) Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S et al. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotrophin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2002;17: 352–356
- 10) Csapo, A.I. and Pulkkinen, M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Lutectomy evidence. *Obs. Gyn. Surv.* 1978;33: 69–81

- 11) Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, Cameron AD, Connor MJ, Dobbie R. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 161–166.
- 12) Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta* 2004; 25(8-9): 735–41.
- 13) Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(6): 534–42.
- 14) Whittle W, Chaddha V, Wyatt P, Huppertz B, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with ‘unexplained’ abnormal maternal serum screening results. *Clin Genet* 2006; 69(2): 97–104.
- 15) Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C, Pedersen BN, Christiansen M, Schiott K, Uldbjerg N, Albrechtsen R, Clausen HV, Ottesen B, Wewer UM. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2003 ;23(13):1086-91.
- 16) Than NG, Pick E , Bellyei S ,et al.Functional analyses of placental protein 13.*Eur J Biochem* 2004;271:1065-1078
- 17) Burger O, Pick E, Zwickel J,et al . Placental protein 13 (PP13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies.*Placenta* 2004; 25:608-622
- 18) F. Gray Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J.Leveno, Larry C. Gilstrap III, John C. Hayth, Katharine D. Wenstrom, MacGraw-Hill. *Williams Obstetrics* 2010
- 19) Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, et al: Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: A cohort study. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:331.
- 20) Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004;329:152-155.
- 21) Falco P, Milano V, Pilu G, et al. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:165.
- 22) Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46:297

- 23) Doubilet PM, Benson CB, Chow JS. Long-term prognosis of pregnancies complicated by slow embryonic heart rates in the early first trimester. *J Ultrasound Med* 1999; 18:537
- 24) Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR. First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *J Ultrasound Med* 1989; 8:561.
- 25) Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6-7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology* 2005; 236:643.
- 26) Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology* 1991; 178:375
- 27) Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1205
- 28) Aleman A, Alhabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003576
- 29) Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD005943
- 30) Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007422.
- 31) Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss: *Semin Reprod Med* 2006;24(1):17-24
- 32) Devi Wold AS, Pham N, Arici A: Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24(1):25-32
- 33) La Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotrophin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1998;92:206-11
- 34) Camejo MI, Proverbio F, Febres F, Casart YC. Bioactive to immunoreactive ratio of circulating human chorionic gonadotropin as possible evaluation for the prognosis of threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:181-4
- 35) Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod*.1992;7:723-5



- 36) Al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, McFadyen 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;102:364-9
- 37) Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 ;283(3):431-5.
- 38) Florio P, Luisi S, D'Antona D, Severi FM, Rago G, Petraglia F. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril* 2004;81:468-70
- 39) Phupong V, Hanprasertpong T. Combined maternal serum inhibin A and embryonic/fetal heart rate for the prediction of pregnancy outcome in a first-trimester threatened abortion. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(5):529-34.
- 40) Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168-73.
- 41) Fiegler P, Katz M, Kaminski K, Rudol G. Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med* 2003;48:982-8
- 42) Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:589-95
- 43) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ;191(4):1446-51
- 44) Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1657-61.
- 45) Ho HH, O'Connor JF, Nakajima ST, Tieu J, Overstreet JW, Lasley BL. Characterization of human chorionic gonadotropin in normal and abnormal pregnancies. *Early Pregnancy* 1997;3(3):213-24.

- 46) Stewart BK, Stewart NV, Toivda B. Biochemical discrimination of pathologic pregnancy from early, normal intrauterine gestation in symptomatic patients. *Am J Clin Pathol* 1995;103:386–90
- 47) Johns J, Muttukrishna S, Lygnos M, Groome N, Jauniaux E. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(4):413-21.
- 48) Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Mallik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(10):4445-55
- 49) Duffy MJ, McKiernan E, O'Donovan N, McGowan PM. The role of ADAMs in disease pathophysiology. *Clin Chim Acta*. 2009 ;403(1-2):31-6
- 50) Edwards DR, Handsley MM, Pennigton CJ. The ADAM metalloproteinase. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29:258-89
- 51) Stocker, W. & Bode, W. Structural features of a superfamily of zinc endopeptidases: The metzincins. *Curr. Opin. Struct. Biol* 1995; 5, 383–390.
- 52) Blobel, C. P. Functional and biochemical characterization of ADAMs and their predicted role in protein ectodomain shedding. *Inflamm. Res* 2002;51, 83–84
- 53) Hooper N.M., Lendeckel U. The ADAM family of proteases. The Netherlands: Springer (2005).
- 54) Seals, D. F. & Courtneidge, S. A. The ADAMs family of metalloproteases: Multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev* 2003; 17, 7–30.
- 55) White, J. M. ADAMs: Modulators of cell–cell and cell–matrix interactions. *Curr. Opin. Cell Biol* 2003;15, 598–606.
- 56) Yagami-Hiromasa T, Sato T, Kurisaki T, Kamijo K, Nabeshima Y & Fujisawa-Sehara A. A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion. *Nature* 1995; 377, 652– 656.
- 57) Gilpin B J, Loechel F, Mattei M G, Engvall E, Albrechtsen R & Wewer U M. A novel, secreted form of human ADAM 12 (meltrin alpha) provokes myogenesis in vivo. *J. Biol. Chem* 1998; 273, 157–166.
- 58) Wewer U M, Engvall E & Albrechtsen R. ADAM12: The long and the short of it. In N. M. Hooper & U. Lendeckel (Eds.). *The ADAM family of proteases, proteases in biology and disease* (pp. 123–146) 2005. The Netherlands: Springer

- 59) Loechel F , Gilpin B. J , Engvall E , Albrechtsen R , & Wewer U M. Human ADAM12 (meltrin alpha) is an active metalloprotease. *J. Biol. Chem* 1998; 273, 16993–16997.
- 60) Loechel, F , Overgaard M T , Oxvig, C, Albrechtsen R , & Wewer U M. Regulation of human ADAM 12 protease by the prodomain. Evidence for a functional cysteine switch. *J. Biol. Chem* 1999; 274, 13427–13433.
- 61) Wewer U M , Morgelin M , Holck P , Jacobsen, J , Lydolph M C, Johnsen, A H , et ADAM12 a four-leafed clover—The excised prodomain remains bound to the mature enzyme. *J. Biol. Chem* 2006;281, 9418–9422.
- 62) Loechel F , Fox J W , Murphy G , Albrechtsen R , & Wewer U M. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2000;278,511–515.
- 63) Shi, Z, Xu W , Loechel F , Wewer U M & Murphy L J. ADAM, 12a disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3. *J. Biol. Chem* 2000;275, 18574–18580.
- 64) Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1086-91
- 65) Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH: First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM-12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1082–1090.
- 66) Makrydimas G, Sotiriadis A, Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH: ADAM-12s in coelomic fluid and maternal serum in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1197–1200.
- 67) Bridges, L C & Bowditch R D. ADAM–integrin interactions: Potential integrin regulated ectodomain shedding activity. *Curr. Pharm. Des* 2005;11, 837–847.
- 68) Lu X, Lu D , Scully M F & Kakar V V. Structure–activity relationship studies on ADAM protein–integrin interactions. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem* 2007;5, 29–42.
- 69) Lafuste P, Sonnet C, Chazaud B, Dreyfus P A., Gherardi R K, Wewer U. M et al. ADAM12 and alpha9beta1 integrin are instrumental in human myogenic cell differentiation. *Mol. Biol. Cell* 2005; 16, 861–870.
- 70) Wiesner S, Legate K R & Fassler R. Integrin–actin interactions. *Cell Mol. Life Sci.* 2005;62, 1081–1099.

- 71) Kawaguchi N, Sundberg C, Kveiborg M , Moghadaszadeh B, Asmar M , Dietrich N et al. ADAM12 induces actin cytoskeleton and extracellular matrix reorganization during early adipocyte differentiation by regulating beta1 integrin function. *J. Cell Sci* 2003;116, 3893– 3904.
- 72) Zahnow C A. ErbB receptors and their ligands in the breast. *Expert. Rev. Mol. Med* 2006;8,1–21.
- 73) Ito N , Nomura S, Iwase A, Ito T, Kikkawa F, Tsujimoto M et al. ADAMs, a disintegrin and metalloproteinases, mediate shedding of oxytocinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2004; 314,1008–1013
- 74) Laigaard J, Christiansen M, Frohlich C, Pedersen B N , Ottesen B & Wewer U M. The level of ADAM12-S in maternal serum is an early first-trimester marker of fetal trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005;25, 45–46.
- 75) Laigaard J , Sorensen T , Placing S , Holck P, Frohlich C , Wojdemann K R et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*2005;106, 144–149.
- 76) Laigaard, J , Spencer K , Christiansen M , Cowans N J , Larsen S O , Pedersen B N et al . ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat. Diagn.*2006;26, 973–979.
- 77) Laigaard J , Cuckle H , Wewer U M & Christiansen M. Maternal serum ADAM12 levels in Down and Edwards' syndrome pregnancies at 9–12 weeks' gestation. *Prenat. Diagn.*2006;26, 689–691
- 78) Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*2000; 183:S1
- 79) Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181
- 80) Kong TY, DeWolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049
- 81) Fusca T, Morassi L, Pecorell S, et al: Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:835.
- 82) Meekins JW, Pijneborg R, Hanssens M, et al: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669.

- 83) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 5;371(9606):75-84
- 84) Sanderson DA, Wilcox MA, Johnson IR. The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:310-4
- 85) Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1253-61
- 86) Benhalima K, Mathieu C. Gestational diabetes: update of screening strategy and diagnostic criteria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013 ;16.(Baskida)
- 87) Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jul; 104(7): 811-7.
- 88) Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein A: Has this biomarker crossed the boundary from research to clinical practice? *Drug News Perspect.* 2009 ; 22(6): 341-8.
- 89) Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010 ; 30(5): 471-7
- 90) Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008; 28(1): 7-10.
- 91) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(1): 15-9.
- 92) Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(2): 147-52
- 93) Burger O, Pick E, Zwickel J, et al.. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004;25: 608–622
- 94) Than NG, Pick E, Bellyei S, et al. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur J Biochem .* 2004;271: 1065–1078

- 95) Than NG, Abdul Rahman O, Magenheim R et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008;453(4):387-400.
- 96) Huppertz B, Sammar M, Chefetz I et al. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(3):230-6.
- 97) Visegrady B, Than NG, Kiler F, Sumegi B, Than GN, Bohn H. Homology modelling and molecular dynamic studies of human placental tissue protein 13 (galectin-13). *Protein Eng* 2001; 14: 875–880.
- 98) Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al.. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1): 35.e1–35.e7
- 99) Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(2):121-5.
- 100) Khong TY, De WF, Robertson WB, Brosens I.. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049–1059
- 101) Meekins JW, McLaughlin PJ, West DC, McFadyen IR, Johnson PM. Endothelial cell activation by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and the development of preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1994; 98(1): 110-4.
- 102) Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101(8): 669-74.
- 103) Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, van Assche A, McFadyen IR. Immunohistochemical detection of lipoprotein(a) in the wall of placental bed spiral arteries in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 1994; 15(5): 511-24
- 104) De Leon J, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T, et al.. Maternal serum free b-HCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th–15th week of gestation and the development of obstetric complications. *Journal of Reproductive Medicine* 2004;49:89–92.
- 105) Osmanağaoğlu MA, Erdoğan I, Eminağaoğlu S et al. The diagnostic value of beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, CA125 in the prediction of abortions. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(3):288-93

- 106) Day A, Sawyer E, Mavrelou D, Taylor A, Helmy S, Jurkovic D . Use of serum progesterone measurements to reduce need for follow-up in women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:704–710
- 107) Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:226–233
- 108) El Bishry G, Ganta S . The role of single serum progesterone measurement in conjunction with hCG in the management of suspected ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:413–417
- 109) Phipps MG, Hogan JW, Peipert JF, Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Seifer DB .Progesterone, inhibin, and hCG multiple marker strategy to differentiate viable from nonviable pregnancies. *Obstet Gynecol* 2000;95:227–231
- 110) Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, Whitworth NS. Receiver–operator characteristic, efficiency analysis and predictive value of serum progesterone as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1729–1737
- 111) McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertility and Sterility*. 1996;66:513–516.
- 112) Daily CA, Laurent SL, Nunley WC. The prognostic value of serum progesterone at quantitative HCG in early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:1380–1384
- 113) Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta* 2005;26:273–81
- 114) Leona C Y, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides K H. First trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease and adverse pregnancy outcome. *AJOG*;2008:112,5
- 115) Matwejew N.J. Cowans A. Stamatopoulou K. Spencer C.S. von Kaisenberg. Maternal Serum ADAM-12 as a Potential Marker for Different Adverse Pregnancy Outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:32–39
- 116) Anna R D, Baviera G, Giordano D, Russo S, Santamaria A, Granese R, Corrado F. ADAM 12 and PAPP-A at 14-17 weeks' gestation as biomarkers of preeclampsia. *2011;31:602-604*

- 117) Spencer K, Cowans N J, Stamatopoulou A. ADAM 12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:212-216
- 118) Kaisenberg C S, Matwejew E, Cowans N J, Stamatopoulou A, Spencer K. Maternal serum ADAM 12 as potential marker for different adverse pregnancy outcomes. *Fetal Diagn. Ther.* 2010;27:32-39.
- 119) Audivert F, Boucoiran I, Aleksandrov N, Devlin E D, Bujold E, Rey E. Screening for preeclampsia using first trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *AJOG* 2010 ;203;383.e1-8.
- 120) Phil K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A,  $\beta$ HCG and ADAM 12 in prediction of small for gestational age fetuses. *Prenat. Diagn* 2008;28;1131-1135
- 121) Wortelboer E J, Koster M P H, Kuc S, Eijkemans M J C, Bilardos C M, Visser G A. Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;88:383-388
- 122) Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007 ;27:264-71.
- 123) Arias F, Victoria A, Cho K, Kraus F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:265–71.
- 124) Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 1137–42.
- 125) Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1063–9



## **Ek. 1 Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

“Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak maternal serum ADAM 12 , human koryonik gonadotropin, progesteron” başlıklı çalışmaya davet edilmektesiniz. Bu çalışmada, normal devam eden gebeliği bulunanlar ile düşük riskine sahip olan gebeliklerde ADAM 12, human koryonik gonadotropin ve progesteron düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmaktadır. Abortus imminens (düşük riski bulunan gebelik) en yaygın obstetrik acillerdendir (kadın doğum acili) ve gebelerde %15-20 sıklığında görülmektedir. Gebelerde düşük riskine bağlı kanama sık rastlanılan bir klinik durumdur. Hastalar ve doktorları gebeliğin devamı konusunda endişe içerisindedirler, fakat bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Düşük tehditlerinde kullanılan human koryonik gonadotropin ve progesteron gibi belirteçler plasental (bebeğin eşi) kaynaklıdır. ADAM 12 plasental kaynaklı olduğundan bu proteinin düzeyleri düşük riski olan gebeliklerde değişebilir. Böylece bu hormon değerlerine bakarak düşük riski bulunan anne adaylarına gebeliklerinin devamının olup olmayacağı hakkında fikir vericek bir değer sunabiliriz. Çalışmaya 100 sağlıklı gebe, 100 düşük riskine sahip gebe dahil edilecektir. Vajinal kanaması olan abortus imminens grubundan (düşük riskine sahip gebe), yani sizden kanaması olan hastalardan yapılan hemogloblin (kan sayımı) kontrolü için alınan tam kan tüpünden (EDTA’lı tüp 5 ml yani 2 çay kaşığı) maternal serum ADAM 12, human koryonik gonadotropin ve progesteron ölçümü çalışılacaktır. Hastaların rutin gebelik takiplerine devam edilecektir. Çalışma sonucunda elde edilen değerler size bildirilecektir. Çalışmaya katılım tamamen kendi rızanıza bağlıdır ve istediğiniz takdirde istediğiniz zaman tek taraflı olarak çalışmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu veya çalışmacının sizi çalışma dışı bırakabileceğini bilmelisiniz. Bu çalışma için sizden ve sağlık kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

**Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD: 232 4123101**

**Sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan 232 4123100**

**Dr. Mehtap Zeynep Kuşku : 0 533 6878785**

Yukarıda yazılı olan, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bu araştırma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla , hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün;**

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

**Açıklamayı yapan araştırmacının;**

Adı Soyadı:

İmzası

**Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;**

Adı Soyadı:

Görevi:

İmzası:

## Ek. 2. Hasta İzlem Formu

### VERİ KAYIT FORMU ÖRNEĞİ

(Abortus imminenslerde prediktif bir marker olarak  
maternal serum ADAM 12, human koryonik gonadotropin ve progesteron)

Adı Soyadı: ..... Yaşı:.....

Protokol:.....

Çalışmaya alınma tarihi: ..... Kan Grubu:.....

Adres:

Tel:

Grup: Normal sağlıklı gebelik ( )

Abortus imminens ( )

Kilo: Boy: BMI:

*EK HASTALIK:*

*SİGARA KULLANIMI:*

SAT:

DGA:

G P A D&C Y

Önceki Abortlar: Hafta: Tip:

.....  
.....  
.....

Kullanılan ilaçlar:.....

VK: + / - miktarı: .....

USG: CRL mm (hft)

Retrokoryonik hematom:

FHR ( )

LABORATUAR :

ADAM 12:

HCG:

PROGESTERON: