

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

**İLK ÜÇ AY SERUM BELİRTEÇLERİ VE
UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASONUN
KÖTÜ GEBELİK SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

A. TAYLAN BODUR

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. SABAHATTİN ALTUNYURT**

İZMİR-2012

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

**İLK ÜÇ AY SERUM BELİRTEÇLERİ VE
UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASONUN
KÖTÜ GEBELİK SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

A. TAYLAN BODUR

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. SABAHATTİN ALTUNYURT**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ.....	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
KISALTMALAR.....	III
ÖNSÖZ.....	V
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
BULGULAR	32
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	52

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1 : Fizyolojik ADAM 12 substratları ve potansiyal poroteoliz etkileri	17
Tablo 2 : Galektin ailesi üyelerinin fonksiyon ve görevleri.....	21
Tablo 3 : Hasta dağılımı.....	32
Tablo 4 : Hasta grupları ve maternal karakteristik özellikler	33
Tablo 5 : Hasta grupları arasındaki ilk trimester biyomarkırlar sonuçları	36
Tablo 6: Serum biyomarkerlarının preeklampsi, erken başlangıçlı preeklampsi SGA'yı öngörmede ROC eğrisi altında kalan alanların tablosu	43
Tablo 7 : Preterm doğum ve GDM de maternal karakteristikler özellikler	44
Tablo 8 : Preterm doğum ve GDM de ilk trimester serum biyomarkırları	44

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 : IGF,IGFBP ve PAPP-A nın etkileşimi	13
Şekil 1.2 : Insulin like growth factor-binding proteins and bone metabolism.....	14
Şekil 2 : İnsan ADAM 12 izoformunun şematik şekli	16
Şekil 3.1 : Galektin ailesi üyeleri	20
Şekil 3.2 : Gebelik haftası PP 13 değerleri	22
Şekil 4.1 : Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi	26
Şekil 4.2 : Uterin arter doppler dalga formunun normal görüntüsü.....	28
Şekil 5.1 : ADAM 12 ve BMI korelasyon eğrisi	34
Şekil 5.2 : PAPP-A ve BMI korelasyon eğrisi.....	35
Şekil 5.3 : ADAM 12,preeklampsi ROC eğrisi	37
Şekil 5.4 : ADAM 12, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi	38
Şekil 5.5 : ADAM 12, SGA ROC eğrisi.....	38
Şekil 5.6 : PP13, preeklampsi ROC eğrisi.....	39
Şekil 5.7 : PP13, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi.....	40
Şekil 5.8 : PP13 , SGA ROC eğrisi	40
Şekil 5.9 : PAPP-A, preeklampsi ROC eğrisi.....	41
Şekil 5.10 : PAPP-A, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi.....	42
Şekil 5.11 : PAPP-A, SGA ROC eğrisi.....	42

KISALTMALAR

AFP : Alfa feto-protein

hCG : Human korionik gonadotropin

PAPP-A : Pregnancy-associated plasma protein-A

PP 13 : Plasental protein 13

ADAM 12 : a disintegrin and metalloproteases 12

BMI : Body mass indeks

SGA : Small for gestational age

NHBPEP : Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı

KB : Kan Basıncı

TNF α : Tümör nekrozis faktör α

IL : Interlökin

IGFBP : Insuline-like Growth Factor Binding Proteins

IGF : Insulin growth faktör

CRL : Baş-popo mesafesi

BPD : Biparietal çap

MMP : matrix metalloproteaz

EGFR : Epidermal growth faktör reseptörü

MoM : Multiple of median

PI : Pulsatilite indeksi

RI : Rezistans indeksi

S/D : Sistol-diyastol oranı

GHT : Gestasyonel hipertansiyon

IUGG : Intrauterin gelişme geriliği

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

EDE : Erken doğum eylemi

NT : nuchal translucency

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay

EMR : Erken membran rüptürü

ROC : receiving operating curve

PE : Preeklampsi

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 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, Uzm Dr Bahadır SAATLI, Uzm DR Emre OKYAY, Uzm Dr Turab JANBAKHISOV'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocam Prof Dr Sabahattin ALTUNYURT'a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof Dr Banu ÖNVURAL ve Uzm Dr Tuncay KÜME'ye, asistan arkadaşlarımdan iş yoğunluğu arasında bana fedakarca yardım eden Dr Ferruh ACET, Dr Özlen EMEKÇİ'ye, bu çalışmanın ortaya çıkma aşamasının her anında en az benim kadar emeği olan sevgili dostum Dr Zeynep KORKMAZ'a, doğumhane ve poliklinik hemşirelerine tek tek teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren, gurur duyduğum aileme ve adını taşıdığım geçmişime bana verdikleri destek, değer ve güç için sonsuz teşekkürler.

Dr Alırza Taylan BODUR

ÖZET

Giriş ve Amaç

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi), intra uterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabetes mellitus, erken doğum eylemi ve buna bağlı prematür doğumlar maternal, fetal morbitide ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Bu çalışmadaki amacımız ilk üç ay tarama testinde rutin kullanılan serum belirteçlerinden PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A), serbest beta hCG (free beta human korionik gonadotropin) ve diğer plasental proteinlerden ADAM 12 (a disintegrin and metalloprotease 12) ve PP 13 'ün (placental protein 13) uterin arter doppler ultrasonu ile birlikte yüksek riskli gebelikleri öngörmedeki yerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmaya 11-14. gebelik haftasında başvuran 210 tekil gebe kadın dahil edildi. Tüm gebelerin ilk üç tarama testi sonuçları ve ölçülen diğer biyomarkerlar kaydedildi. Ardından 20-24. gebelik haftalarında bilateral uterin arter renkli doppler ultrason incelemesi yapıldı. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi ve bebeklerin doğum ağırlıkları, preterm doğum (<37 hafta), prematüre doğum (<32 hafta), gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) sonuçları kaydedildi. Elde edilen verilerin ki kare, Mann Whitney U ve Student t, ve Fisher's Exact Testi ile analiz edildi. Gebelik sonuçlarını öngöreceğini varsaydığımız parametreler ROC eğrisi ile değerlendirildi.

Sonuçlar

İzlemden çıkan gebeler ayrıldığında kalan 198 hastayla çalışma grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu, preeklampsi alt grupları ve SGA tüm biyomarkerlar (PAPP-A, ADAM 12, PP13, β HCG) açısından değerlendirildiğinde geç preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre ADAM 12 ($p=0,038$) ve PP13 ($p=0,03$) değeri anlamlı olarak düşükken erken başlangıçlı preeklampside PAPP-A ($p=0,057$) değeri anlamlı düzeyde olmasa da düşük tespit edilmiştir. Tüm preeklampsi grubu değerlendirildiğinde PP13 ($p=0,045$) anlamlı olarak düşüktür. SGA grubunda PAPP-A değeri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşükken ($p=0,019$) diğer

biyomarkırlar arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Tüm biyomarkerlar ile GHT, preeklampsi ve alt grupları, SGA, GDM ve preterm için sensitivite ve spesifitenin düşük olması nedeniyle bir sınır değeri oluşturulamamıştır. Tüm preeklampsi hastaları ve tek tek alt gruplara bakıldığında bilateral uterin arter çentiklenmesi ve uterin arter ortalama PI değeri açısından kontrol grubuyla hasta grubu arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamaktadır.

Tartışma

Çalışmamızın sonuçları daha önceki araştırmalarla birliktelik değerlendirildiğinde; ilk trimester taramasında kullanılan PAPP-A, β HCG ile ADAM 12 ve PP 13 ün kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı değerler bulunsa da, bu öngörüü destekleyecek bir sınır değeri elde edilememiştir. Bilateral uterin arter çentiklenmesi ve uterin arter ortalama PI değerleriyle kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

SUMMARY

Aim

Pregnancy induced hypertensive disorders (gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia), intrauterine growth restriction, low birth weight, gestational diabetes, preterm labor and premature babies are the leading causes of maternal and fetal mortality. In this study, our aim is to determine the role of PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) and, free beta hCG (free beta human chorionic gonadotrophin) and the other placental proteins ADAM 12 (a disintegrin and metalloprotease 12) and PP 13 (Placental protein 13) levels with combination of uterine artery doppler ultrasonography in the prediction of high risk pregnancies in the first trimester and also to reduce the maternal and perinatal mortality.

Material and Method

210 singleton pregnancy between 11-14. gestational weeks were recruited in this prospective cohort study, First trimester screening test results and other biomarkers were recorded for all pregnant women. In 20-24. gestational weeks bilateral uterine artery doppler ultrasonography was performed. All pregnant women were followed until delivery and babies' birth weight, preterm labor (<37 weeks), premature labor (<32 weeks), gestational hypertension,, preeclampsia and gestational diabetes mellitus (GDM) were documented. The results were analyzed with chi- square, Mann Whitney U and Student's t test and Fisher's Exact test. Predictive parameters for pregnancy outcomes were evaluated with ROC curve

Results

When the patients who discontinued the follow ups excluded, remaining 198 patients formed the study group. When control group studied for all biomarkers (PAPP-A, ADAM 12, PP13, β HCG) with preeclampsia subgroup and SGA subgroup, in late-onset preeclampsia group when compared to control group, ADAM 12 ($p=0,038$) and PP13 ($p=0,03$) values were significantly lower, also in early beginning preeclampsia, PAPP-A ($p=0,057$) level was lower, but not statistically significant. When all preeclampsia group was evaluated, PP13 ($p=0,045$) was considerably lower. In SGA group compared to control group, PAPP-A ($p=0,019$) values

were reasonably lower, but there were no significant relations for other biomarkers. But we can't determine a cut-off value due to low sensitivity and specificity. When all preeclampsia group and subgroups (one by one) were compared with the control group there were no statistically significant differences between the bilateral uterine artery notch and uterine artery mean PI value.

Discussion

When we assess the results of our study with prior studies, PAPP-A, BHCG, ADAM 12 and PP13 which are used in the first trimester screening and the relations with pregnancy outcomes, there are no limits to support the predictions, but there are statistically significant values. There were no significant relations between poor pregnancy outcomes and bilateral uterine artery notch and uterine artery mean PI value.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi), intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir (1,2,3). Bu yüzden yüksek riskli gebeliklerin anne ve bebek açısından oluşturduğu riskleri azaltabilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış, bu gibi durumların erken tespiti ve/veya öngörüsü ile her gebe için uygun izlem ve önleyici (profilaktik antikoagulan tedavi vs) tedavi yöntemleriyle komplikasyonların azaltılması amaçlanmıştır.

Son yirmi yılda yüksek riskli gebeliklerin öngörüsü için birçok çalışma yapılmıştır. Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında uterin arter doppler akımları ölçümleri, anne kanında bakılan alfa fetoprotein (AFP), human korionik gonadotropin (hCG) düzeyleri yüksek riskli gebeliklerin öngörüsü amacıyla en çok araştırılan konular olmuştur (4,5,6,7). Son olarak ilk 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 (8).

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 (9,10,11).

Son on yılda yapılan çalışmalarda plasentadan salındığı tespit edilen disintegrin and metalloproteases 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 Sendromu'nun taramasında kullanılan serum markerları arasında değerlendirilmiş olup Down Sendromu taramasındaki diğer markerlarla birlikte doğruluk oranını arttırdığı tespit edilmiştir (12). 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 belirtilmiştir.

PP 13 normal plasentasyonda görev alan trofoblastlar tarafından üretilen bir proteindir (13,14). Çeşitli çalışmalarda gebeliğin ilk üç ayında düşük PP 13 düzeyleri ile preeklampsi ve SGA 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 ilk üç ay rutin tarama testinde kullanılan PAPP-A , β -hCG ile ADAM 12 ve PP 13 düzeylerinin uterin arter doppler ultrason sonuçlarıyla kombine edilerek yüksek riskli gebeliklerin erken öngörüsünde bir sınır değeri belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PREEKLAMPSİ

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin % 5-10'unu komplike eden ve gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyondur (2). Bu hastalık dünyada, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün maternal morbiditeyi 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 kan basıncının ≥ 140 mm Hg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg olması
- b) Proteinürinin olmaması
- c) Kan basıncının postpartum 12. haftadan önce normale dönmesi

d) Preeklampsinin diğ er belirti veya bulgularının bulunabilmesi

b)Preeklampsi:

Minör Kriterler

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

Major Kriterler

- a) Kan basıncının $\geq 160/110$ mm Hg olması
- b) Proteinüri nin 2.0 gr/24 saat veya $\geq 2+$ dipstik olması
- c) Serum kreatinin düzeyinin >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 diğ er serebral ya da görme bozuklukları
- h) Persistan epigastrik ağrı

c) Eklampsi:

Preeklamptik bir gebede başka bir nedenle açıklanamayan konvülziyonlar

d)Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi):

- a) Hipertansif bir gebede yeni başlayan proteinüri $\geq 300mg/24$ saat olması (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 kan basıncının $\geq 140/90$ mm Hg olması veya
- b) İlk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyon

2.2 Preeklampsi Etyolojisiyle İlişkili Teoriler

a) Anormal trofoblastik invazyon

İnsan plasentası çok sayıda uteroplasental 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 uteroplasental arterlere dönüşümü 'fizyolojik değişiklikler' olarak adlandırılır (15). Normal gebelikte, trofoblastın neden olduğu vasküler değişiklikler, villüsler arası mesafeden myometriyumun iç 1/3'ünde bulunan, 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 desidüel kısımlarının dönüşümü ve myometriyumun da ikinci üç ayda, ikinci bir dalga ile dönüşümü (15). Bu süreç, arteryal duvarın müküleri 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.

Buna karşılık, preeklampsi veya intrauterin büyüme kısıtlılığı olan preeklampsi gebelikleri, plasantasyon sürecine verilen yetersiz anne vasküler cevabıyla birliktedir. Bu gebeliklerde, yukarıda bahsedilen vasküler değişiklikler, uteroplasental damarların sadece

desidüal kısımlarında görülmektedir. Böylece, spiral arteriyollerin myometrial kısımları müsküler ve elastik yapıda kalarak, hormonal etkiye yanıtız olmaktadır. Ek olarak, iyi gelişen arteriyollerin sayısı normotansif gebeliklerde görünen sayıdan azdır. Kong ve ark., plasentasyona olan bu yetersiz vasküler cevabı, normalde 16. gebelik haftasından sonra başlayan ikinci endovasküler trofoblast göç dalgasının inhibisyonuna bağlamaktadır. Bu patolojik değişiklikler, gebeliğin ileriki dönemlerinde, fetoplasental üniteye gelen kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca preeklampsili olguların çoğunda görülen uteroplasental 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 almışlardır (16). 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 (15,16). Meekins ve ark., normal ve preeklamptik gebeliklerde, endovasküler trofoblast invazyonunun 'olmazsa olmaz' bir süreç olmadığını vurgulamışlardır (17).

c) İmmünolojik Faktörler

Paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immün toleransın ortadan kalkmasının veya düzensizliğinin preeklampsie yol açması düşünülen bir başka teoridir. Maternal-plasental ara yüzdeki bazı histolojik değişiklikler akut greft reddini göstermektedir (Labarere,1998).

İmmünite aracılı bir bozukluğu gösteren dolaylı veriler de vardır. Örneğin; plasental antijenleri bloke eden antikorların olabildiği durumlarda preeklampsie riski belirgin şekilde artar. Buna göre ilk gebelik en yüksek riski taşıyacaktır. Tolerans bozukluğu, ayrıca paternal antijen yükü arttığında, yani iki çift paternal kromozom olduğundaki risk artışını da açıklayabilir. Bu yüzden molar gebeliği olanlarda erken başlangıçlı preeklampsie insidansı artmıştır. Ayrıca trizomi 13'lü fetusu olan gebelerde preeklampsie insidansı % 30-40 arasındadır. Bdolah ve ark. (2006) bu gebelerde antiangiogenik faktörlerin serum düzeylerinin

de yükseldiğini göstermişlerdir. Bu faktörlerin genlerinden biri, sFLT -1, 13. kromozomun üzerindedir. Tersine, daha önce paternal antijenlere maruz kalan gebeler de, önceki gebelik gibi -aynı partnerden- preeklampsiye karşı immünizedir. Bu durum daha önce düşüğü olan gebelerde görülmez. Stricland ve ark. (1986) 29.000'den fazla gebeliği değerlendirmişler ve nulligravidlerle karşılaştırıldığında daha önce gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde, hipertansif hastalıklarda anlamlı fakat çok fazla olmayan azalma bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda, yeni bir eşten gebe kalan multiparlarda preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir (Mostello ve ark. 2002).

Redman ve ark. (2009) yakın zamanda preeklampsinin patofizyolojisinde olası immün uyumsuzluğun rolünü gözden geçirmişlerdir. Preeklampsiye yönelmiş bir gebelikte erken dönemde, ekstrasvillöz trofoblastlarca eksprese edilen immünoşüpresif insan lökosit antijeni G'nin (HLA-G) miktarında azalma saptamışlardır. Bu, hatalı plasental vaskülarizasyona katkıda bulunabilir.

d) Endotelyal hücre aktivasyonu

İnflamatuar değişikliklerin hatalı plasentasyona neden olan sorunları birçok yolla sürdürdüğü düşünülmektedir. Olaylar zinciri iskemik değişikliklere veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak başlar (Taylor ve ark. 2009). Bu nedenle antiangiogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflammatuar aracılardan, endotel hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir.

Endotel hücre fonksiyon bozukluğunun, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür (Faas ve ark. 2000, Gervasi ve ark. 2001, Redman ve ark. 1999). Özet olarak tümör nekrozis faktör α (TNF α) ve interlökinler (IL) gibi sitokinler preeklampsiyle ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilir. Bu kendi kendine çoğalan lipid preoksidlerin oluşumuna yol açan reaktif oksijen türevleri ve serbest oksijen radikalleriyle karakterizedir (Manten ve ark. 2005). Bunlar sırayla endotel hücre hasarına, nitrik oksit üretiminde değişikliğe ve prostaglandin dengesinde bozulmaya neden olan oldukça toksik radikallerin üretimine yol açar. Oksidatif stresin diğer sonuçları, ateroskleroz ve lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri, trombositopeni olarak ortaya çıkan mikrovasküler

koagülasyonun aktivasyonu ve ödem ve proteinüri ile kendini gösteren artmış kapiller permeabilitedir.

Preeklampside oksidatif stresin etkilerinin saptanması, preeklampsinin önlenmesinde antioksidanların potansiyel yararlarına karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Antioksidanlar, zararlı serbest radikallerin aşırı üretilmelerini ve zararlarını önleyen çok farklı bileşiklerden oluşmaktadır.

e) Genetik Faktörler

Preeklampsi; multifaktöryel, poligenik bir hastalıktır. Geniş kapsamlı derlemelerinde, Ward ve Lindheimer (2009) preeklamptik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kız kardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu belirtmişlerdir. İsveç’de yaklaşık 1.2 milyon doğumu değerlendirdikleri çalışmalarında Nilsson ve ark. (2004), gestasyonel hipertansiyonun yanı sıra preeklampsinin de genetik bir komponenti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, monozigot dışı ikizlerde uyumun %60 olduğunu bildirmişlerdir.

Bu herediter yatkınlığın nedeni, muhtemelen tüm organ sistemlerinde sayısız enzimatik ve metabolik fonksiyonları kontrol eden tam anlamıyla binlerce genin -hem maternal hem de paternal- birbirini etkilemesidir. Bu bağlamda, çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı olarak benzer genotiplerin farklı fenotipik ekspresyonları olacaktır.

3- PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein-A)

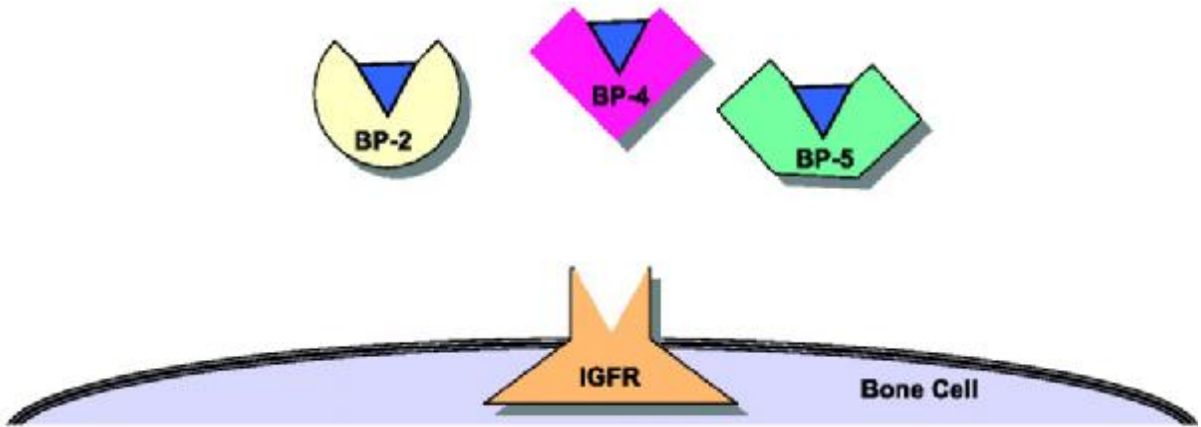
1974 yılında Linetal tarafından gebe serumundan arındırılan PAPP-A (Pregnancy-associate Plasma Protein-A, Pappalysin-1, EC 3.4.24.79), metalloproteinazlardan metzincin ailesine aittir. PAPP-A gebelikte temel olarak plasentadan sinsityotrofoblast ve plasental X hücrelerinden üretilir. Gebelik dışında 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 (18,19). 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 (Şekil 1.1). Bu nedenle düşük PAPP-A değerleri düşük bioaktif IGF değerleri ile ilişkilidir. Hücre bölünmesinde ve diferansiyasyonunda etkin roller üstlenen IGF'ler ise embriyogenezde, fetal ve plasental gelişimin düzenlenmesinde çok önemlidirler (19) (Şekil 1.2). Düşük düzeyleri bozulmuş plasental yapı ve implantasyona yol açabilir. Tüm bunların sonucu ise fetal gelişme geriliğidir.

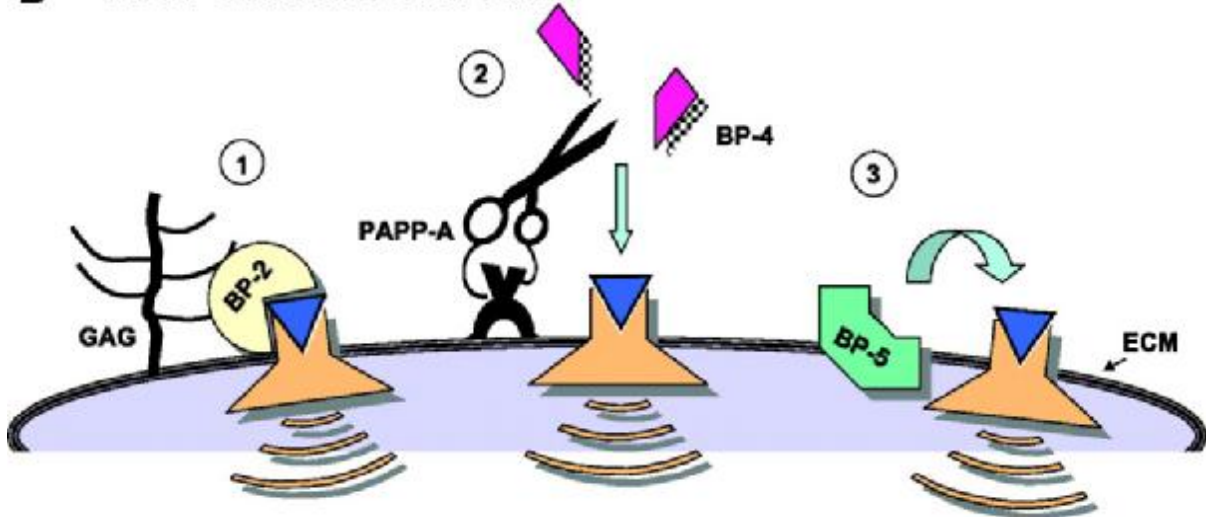
PAPP-A, ilk olarak gebeliğin ilk üç ayında konjenital anomalilerin taramasında kullanılmaya başlanmıştır. Trizomi 13, 18 ve 21'de gebeliğin ilk üç ayında bakılan PAPP-A değerleri normal fetusa sahip gebelikler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, 11-14. gebelik haftalarında ilk üç ay testi sırasında bakılan PAPP-A değeri düşük saptanan gebelerde olası gebelik komplikasyonlarının (intrauterin 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 değerine 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 (20). 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 (21,22,23). Salvig ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada gebeliğin ilk üç ayındaki PAPP-A değerleri ile ilk üç ayda ölçülen CRL (baş-popo mesafesi) ve ikinci üç ayda ölçülen BPD (biparietal çap) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 0,3 MoM altındaki değerlerde fetal gelişim belirteçlerinden CRL ve BPD'nin sıklıkla 10 persentilin altında olduğu anlamlı olarak saptanmıştır (24). Gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayında bakılan fetal femur, tibia, humerus uzunluğu ve karın çevresi ölçümlerini ilişkilendiren birkaç çalışma da bulunmaktadır (25,26,27,28).

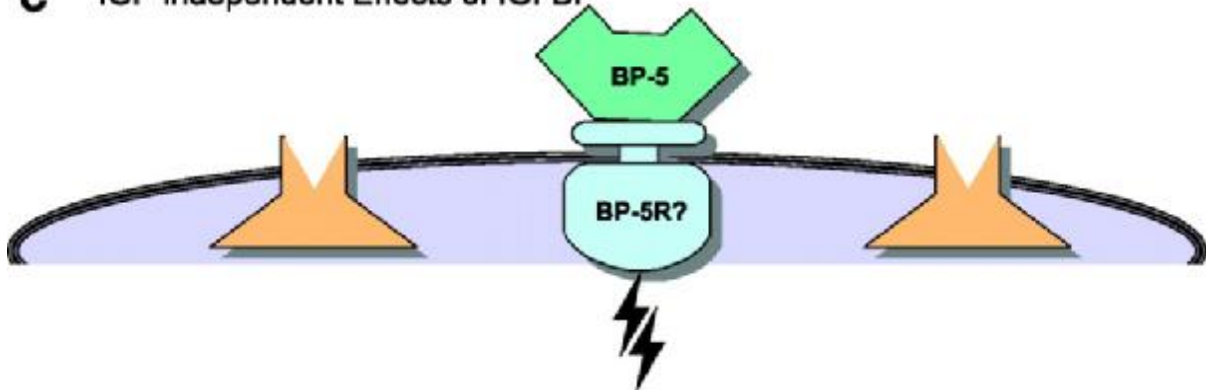
A IGFBP Inhibition of IGF Action



B IGFBP Stimulation of IGF Action



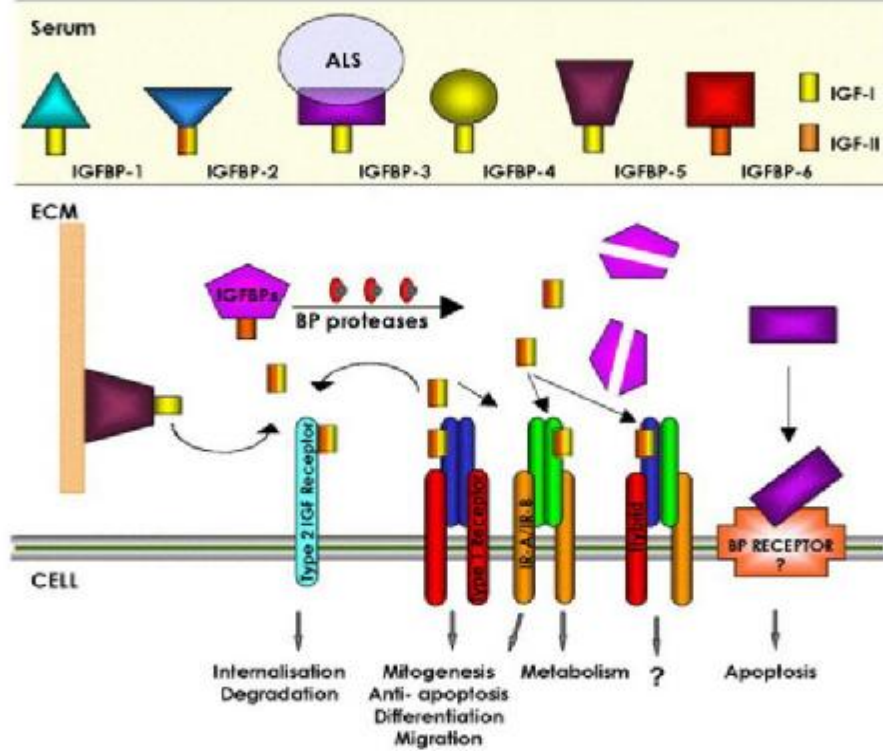
C IGF-independent Effects of IGFBP



Şekil 1.1 IGF, IGFBP ve PAPP-A'nın etkileşimi

Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında bakılan biyokimyasal belirteçlerin kombine edilmesi ile de kötü gebelik sonuçları erken öngörülme çalışılmıştır. Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayındaki yüksek AFP değerlerinin kombinasyonunun SGA (small for gestational age), düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum açısından anlamlı olduğu saptanmıştır (29). Yine Kang ve arkadaşları gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayı yüksek hCG değerlerinin kombinasyonunun preeklampsi gelişimi açısından korelasyon gösterdiği sonucuna varmışlardır (30).

PAPP-A'nın serumdaki düzeyi gebenin ağırlığı ile ters ilişkili, plasental ağırlık ile ise doğru orantılıdır. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte sigara içen gebelerde PAPP-A değerlerinin içmeyen gebelere göre daha düşük olduğu bilinmektedir (18,31).



Şekil 1.2 Cheryl A. Conover. Insulin like growth factor-binding proteins and bone metabolism. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 294:E10-E14, 2008 den aynen alınmıştır.

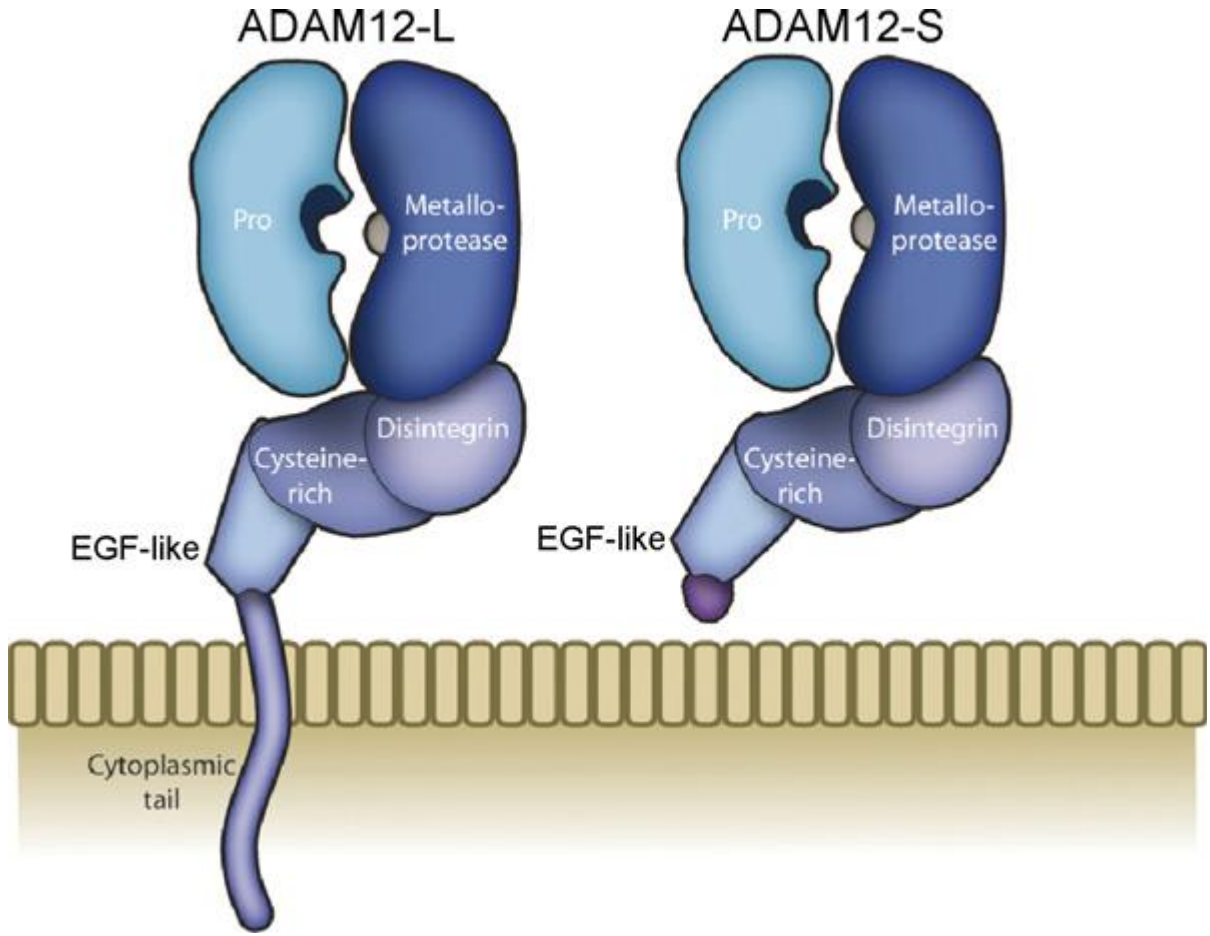
4.ADAM 12 (A Disintegrin and Metalloproteaz 12)

ADAM 12 (a disintegrin and metalloprotease 12), snake venom metalloprotease ve ADAMTS proteiniyle (trombospondin tekrarları oluşturan ADAMs) birlikte adamalysin ailesini oluşturan ADAM (a disintegrin and metalloprotease)'ın alt grubudur. Adamalysin, çinko bağımlı metalloproteazların metzincin alt grubunun bir parçası olup astacins ve matrix metalloproteazları içerir (MMPs) (32). Günümüze kadar kadar tanımlanmış 23 adet insan ADAMs bulunmaktadır. Bunlar multiyapı ve multifonksiyonel proteinler olup özellikle hücre yüzeyindeki kritik olaylarda görev alırlar (33,34,35,36).

ADAM 12 -diğer adıyla meltrin α - ilk defa 1995 yılında farelerin kas hücrelerinde tanımlanmış olan taransmembranal bir proteindir (37). Daha sonra 1998 yılında insan ADAM 12, 10q26.3 kromozomunda tanımlanmıştır (38). Araştırmalarda ADAM 12'nin, ADAM 12-L ve ADAM 12-S olmak üzere iki parçadan oluştuğu bulunmuştur (Şekil 2). 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 ekstarsellüler C terminaline bağlanmış 33 aa.'lik bir alan bulunur (39).

ADAM 12, granüllü endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgi cisimciğinde matür hale getirilir. Prodomain kısmının oluşumunda zimojen aktivasyonu gerekli olan bir furin benzeri proproteaz konvertaz (PC) rol alır. Daha sonra ekstrasellüler alana sekrete edilen ADAM 12 aktif proteaz olarak kabul edilir (40,41). Sekrete edilen bu ADAM 12'nin ekstrasellüler alanda regülatör bir rolü bulunmaktadır (42).

ADAM 12 aktif bir metzincin metalloproteaz olup bu katalitik aktivitesini α 2-makroglobulin tuzak yoluyla sağlamaktadır (40,41). ADAM 12, prodomain yapının üzerinde bulunan çinko bağımlı Cys179 ile bir cysteine-switch mekanizmasıyla inaktive edilir (41). Yapılan çalışmalarda birçok fizyolojik ADAM 12 substratı gösterilmiştir (Tablo 1). In vitro rekombinant protein çalışmalarında ADAM 12-S'in insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinleri parçaladığı görülmüştür (IGFBP-3 ve IGFBP-5) (43,44).



Şekil 2 İnsan ADAM 12 izoformunun şematik şekli

ADAM 12'nin proteolitik aktivitesi dışında hücresel adeziv bir fonksiyonu bulunmaktadır (45,46). Bu özelliğini ekstrasellüler alanda bulunan sisteinden zengin disintegrin benzeri parçasıyla gerçekleştirmektedir. ADAM 12 myotube formasyonu oluşturarak $\alpha 9\beta 1$ integrin bağımlı hücre bağlanmasını sağlar (47).

ADAM 12, değişik adezyon kompleksleriyle ekstrasellüler matriksi aktin sitoskeletonine bağlar ve bu sitoskeleton sinyal iletiminde önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda ADAM 12 hücre yüzeyinde bulunan değişik integrin gruplarının sayısı ve aktivitelerinde de değişikliklere neden olur (48,49). ADAM 12 hücresel sinyal iletiminde de önemli bir rol sahiptir. ADAM12

bağımlı bu sinyal iletimi EGFR ligandı üzerinden olmaktadır ve sinyal iletimi hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonuna neden olmaktadır (50).

Tablo 1 Fizyolojik ADAM 12 substratları ve potansiyel proteoliz etkileri

Substrate	Protease	Experimental conditions	Regulation	Impact
IGFBP-3, -5 ¹	Soluble	Recombinant ADAM12-S	TIMP-3	Release of IGFs; IGFR signaling; cell growth
HB-EGF ²	Transmembrane	Gain and loss of function; exo/endogenous substrate	GPCR agonists; TPA; Eve-1; PACSIN-3	EGFR transactivation/signaling; CTF signaling; cell growth and hypertrophy
EGF ³ , Betacellulin ³	Transmembrane	Gain of function; exogenous substrate		EGFR signaling; cell growth
Delta-like 1 ⁴	Transmembrane ^a	Gain and loss of function; exo/endogenous substrate	Cell density	Notch activation; cell fate determination
P-LAP ⁵	Transmembrane	Gain of function; exogenous substrate		Oxytocin cleavage

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 (38,42,43). 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 (51,52,53,54,55).

4.1 Preeklampsi ve ADAM 12

Son on yılda yapılan araştırmalarda plasentadan salındığı tespit edilen a disintegrin and metalloproteases 12'nin (ADAM 12) anne kanında ölçümüyle yüksek riskli gebeliklerin öngörüsü hakkında çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Literatürde ADAM 12, ilk kez Down Sendromu'nun taramasında kullanılan serum markerları arasında değerlendirilmiş olup Down Sendromu taramasındaki diğer markerlarla birlikte doğruluk oranını arttırdığı tespit edilmiştir. 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 belirtilmiştir.

Spencer ve ark. tarafından yayınlanan 64 preeklampsi olgusu bulunan 4390 tekil gebeliğin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında, erken preeklampsi gelişenlerde 0,48 MoM, geç preeklampsi gelişenlerde 0,71 MoM değeriyle ADAM 12 nin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler PAPP-A ile birlikte değerlendirildiğinde preeklampsi gelişme riskinin tespiti %1 oranında artarken, ADAM 12 ve uterin arter PI'nin beraber değerlendirilmesi tahmin oranını %66 arttırmıştır (56).

2008 yılında Nicolaides ve arkadaşlarının 128 preeklampsi, 88 GHT (gestasyonel hipertansiyon) ve 570 kontrol vakası ile gerçekleştirdikleri bir kohort çalışmasında, kontrol grubunda ADAM 12 seviyelerinin CRL (crown rump length) ile yükselirken maternal ağırlık artışıyla düştüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ADAM 12 ve PAPP-A değerleri anlamlı oranda birliktelik gösterirken, preeklampsi olgularında ADAM 12'nin anlamlı bir düşüklüğü tespit edilmemiştir (57).

Yapılan daha önceki çalışmalarda sonuçların çelişkili çıktığı Kaisenberg ve ark. 2010 yılındaki bir çalışmasında, ADAM 12'nin gestasyonel haftayla doğru orantılı olarak artarken, artmış maternal ağırlık ve sigara içimiyle ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu değişkenlerin düzeltilmesinden sonra yapılan değerlendirmede preeklampsi ve HELLP Sendromlu vakalarda, ADAM 12 değeri kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuç da ADAM 12'nin preeklampsi öngörüsündeki yerini tartışmalı hale getirmiştir (58).

2010 yılında Audibert ve ark. yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında 40 preeklampsi ve 750 kontrol olgusunu değerlendirmişlerdir. Klinik değişkenler (BMI, sigara içimi) düzeltildikten sonra uterin arter doppler, PP13 ve ADAM 12'nin preeklampsi öngörüsünde bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur (59).

Anna ve arkadaşlarının 2011 yılındaki 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 (60).

4.2 Gebelik komplikasyonları ve ADAM 12

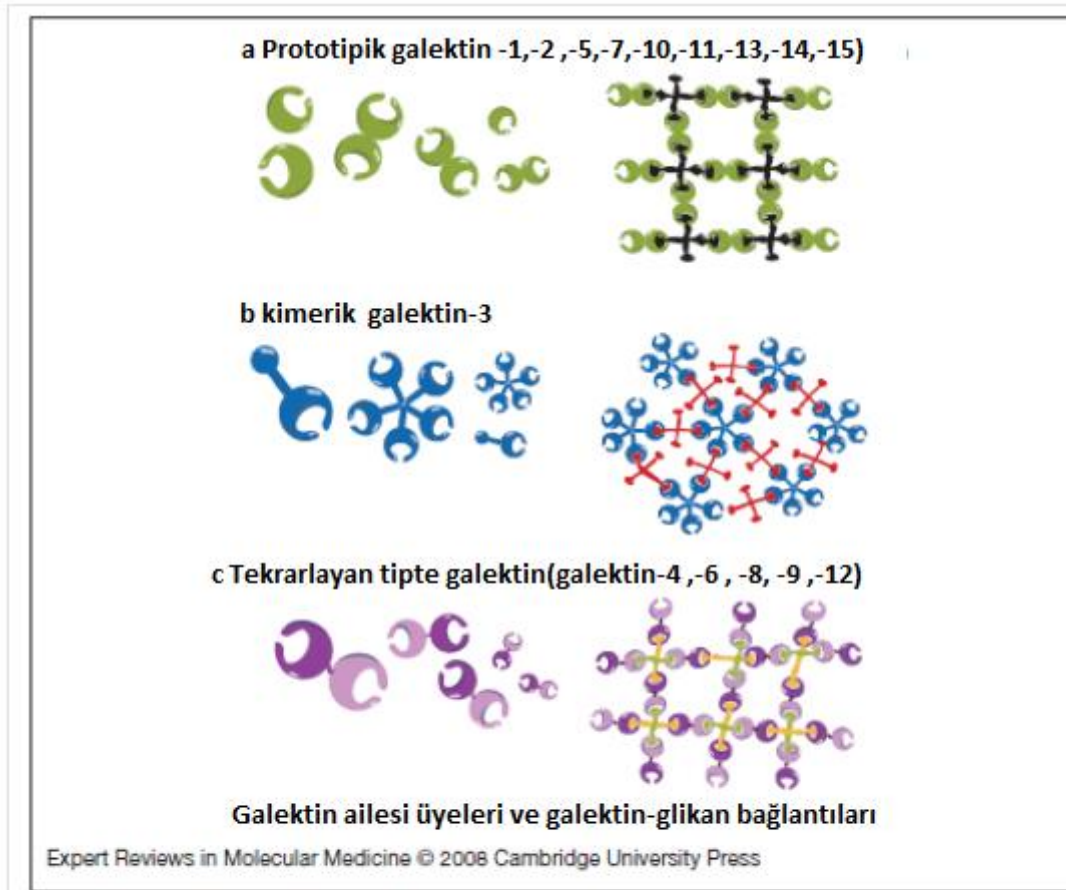
IGF (insulin growth faktor) fetal implantasyon ve gelişimde önemli bir role sahiptir. ADAM 12, IGFBP proteolizini sağlayarak serbest dolaşan IGF düzeylerini artırır ve bu havuz plasental ve fetal gelişim için önemlidir. Bir plasentasyon anormalliği olarak ortaya çıkan preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunurken diğer yüksek riskli gebeliklerle - erken doğum, erken membran rüptürü, SGA (small for gestational age), IUGG (intrauterin gelişme geriliği), GDM (gestasyonel diyabetes mellitus)- ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

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 (61). Aynı yıl yayınlanan Poon ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada SGA ile kontrol grubu arasında ADAM 12 açısından anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (57). 2010 yılında Matwejew ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düzeltilmemiş ADAM 12 değerleri SGA lı bebeklerde anlamlı oranda düşük tespit edilirken, gestasyonel hafta, maternal kilo ve sigara içimi gibi değişkenlerle ADAM 12 düzeyleri tekrar değerlendirildiğinde bu anlamlı fark ortadan kalkmıştır (58). 2011 yılında Wortelboer ve arkadaşlarının yapmış olduğu az sayıda SGA (n=6 , kontrol =80) olgusunun olduğu çalışmada SGA ADAM 12 termde doğan SGA'lı bebeklerde anlamlı oranda düşük bulunmuştur (62).

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

5. PLASENTAL PROTEİN 13

Galektin öncülleri süngerli ve nematod gibi primitif organizmalarda bulunmaktadır. Evrim sürecinde daha kompleks görevlerin yerine getirilebilmesi için galektin ailesi genişlemiştir. Günümüzde memelilerde galektinlere ait 15 üye saptanmıştır. Bazıları geniş bir doku dağılımına sahipken bazıları da daha yüksek bir doku spesifitesine sahiptir, bunların her biri belirgin bir doku dağılım paternine sahip olabilir (63). Bütün galektinler karbonhidratların bağlanması için 130 aminoasitten oluşan korunmuş karbonhidrat tanıma alanlarına (CRDs) sahiptir; prototipik galektinler (galektin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15) bir CRD'ye sahiptir, tekrarlayan tip galektinler (galektin -4, -6, -8, -9 ve -12) 70 aminoasitlik bağlantı grubuyla ayrılan tek bir polipeptid zincirinde iki homolog CRDs'ye sahiptirler ve galektin-3 CRD'ye bağlı nonlektin N-terminal bölgesine (yaklaşık 120 aminoasit) sahiptir (Şekil 3.1).



Galektin ailesi üyeleri ve galektin-glikan bağlantıları: Galektinler 3 gruba ayrılır (a) prototipik galektinler, karbonhidrat tanıma alanları vardır (b) galektin-3, anormal prolin ve glisin tekrarları içeren kimerik tip galektindir (c) Tekrarlayan tipte galektinler ise 2 ayrı karbonhidrat tanıma alanı içeren ve bunlarla bağlanan galektinlerdir

Şekil 3.1

Bazı galektinlerin karbonhidrat bağımlı alanlarıyla çeşitli sayıda farklı hücre yüzey antijen veya reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan tabloda galektinlerin spesifik bireysel bir reseptörleri bulunmamaktadır fakat her biri uygun oligosakkarid içeren bir takım hücre yüzey veya ekstraselüler matriks glikoproteinlerine bağlanabilir. Fakat birçok çalışma galektinlerin ayrıca hücre içinde de fonksiyone olduğunu göstermiştir ve ilginç olarak bu özellik karbonhidrat bağlayıcı aktivitelerinden bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Bulgular galektinlerin intraselüler ligandlara bağlanarak ve intraselüler sinyal yollarında rol alarak sinyal transdüksiyonunu regüle ettiklerini düşündürmektedir (64). Galektinler tarafından ortaya çıkarılan bazı intraselüler mekanizmalar Tablo 2’de özetlenmiştir (65).

Tablo 2 Galektin ailesi üyelerinin fonksiyon ve görevleri

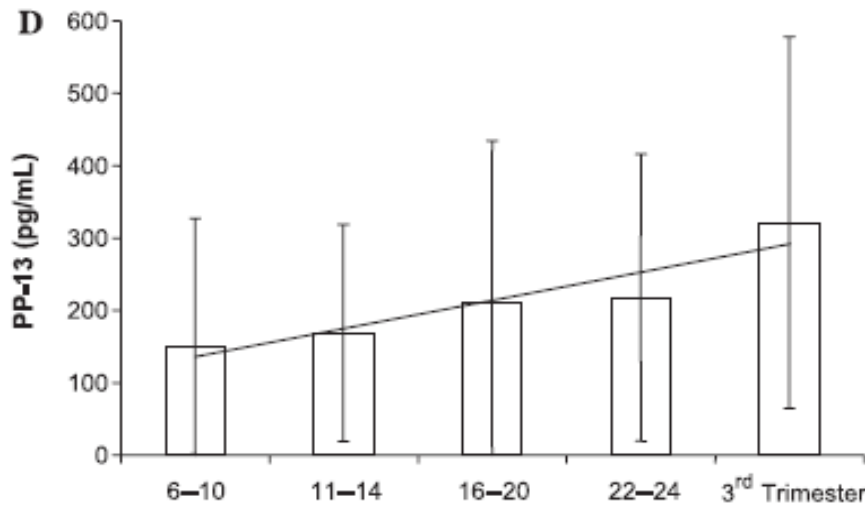
Doku/hücre	Fonksiyon	Galektin	Sinyal yolu
Embriyonik hücre/Blastokist	Hücre siklus arresti Büyüme/İmplantasyon	Galektin-1 Galektin-15	FosB JNK
Konnektif doku	Adiposit proliferasyonu Adiposit diferansiyasyonu	Galektin-3 Galektin-12	? C/EBP α , PPAR γ , Akt, ERK, CREB
Eklem/Kemik	Doku gelişimi Osteoblast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

Plasental protein 13 (PP13) 32-kD ağırlığında bir dimerdir ve plasentada sentezlenen bir grup proteinin üyesidir (66). 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 (67,68,69). Bir galektin olan PP13’ün plasenta ile endometrium arasındaki N-asetil glukozamin gibi ekstraselüler matriksdeki proteinlerine yüksek afinitesi olduğu gösterilmiştir (67). Bu özelliği nedeniyle diğer galektinlerde olduğu gibi hücre proliferasyonu, migrasyon, doku

diferansiyasyonu, inflamasyon, immün yetmezlik ve malign durumlarda potansiyel rol oynadığı düşünülmektedir (50,51). Ayrıca lysophospholipase-A olarak etki ederek plasental implantasyona ve maternal spiral arteriyal yapılanmasına yardım etmektedir (66,67,70).

Normal gebeliklerde 3. trimester PP-13 düzeyleri 1. trimester düzeylerinden yüksektir (66). 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 (Şekil 3.2). 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.

Şekil 3.2 Gebelik haftası PP 13 değerleri



5.1 Preeklampsi ve Plasental Protein 13

Preeklampsi, yaklaşık olarak bütün gebeliklerin %6'sını etkilemektedir ve artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Birçok teori preeklampsinin sebebini incelemekle beraber birçoğu preeklampsinin erken trofoblastik invazyon defektinden kaynaklandığını desteklemektedir (71,72). Bu invazyon konseptusun yerleşmesine yeterli olmasına rağmen plasenta ve fetusun besin ve oksijen desteğini sağlayacak spiral arteriollerin düşük dirençli

kanallara dönüşümü için yetersizdir. Spiral arteriollerin inkomplet dönüşümü düz kas hücrelerinin damar duvarında kalmasına ve plasental yatakta vasküler direncin %30 ila %50 sürmesine neden olmaktadır (73). Yeni olarak PP-13 preeklampsi prediksyonunda birinci trimester belirteci olarak değerlendirilmiştir (74). Vaka kontrollü prospektif bir çalışmada sonradan preeklampsi gelişen ve 34. haftadan önce doğum gerektiren 10 gebe kadın ve 423 kontrol gebeliğin 11-13. haftalarında maternal serum PP-13 konsantrasyonları incelenmiştir (75). 34. haftadan önce doğum gerektiren preeklampsi olgularının prediksyonunda PP-13 maternal serum konsantrasyonları ölçülmüş ve uterin arter kan akımı pulsatile indeksi değerlendirilmiştir. Sonradan preeklampside etkilenen gebeliklerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum PP-13 konsantrasyonları daha düşüktür, bunun yanında pulsatile indeksi daha yüksektir. Tarama testi olarak tek başlarına kullanıldıklarında %90 saptama oranıyla sırasıyla PP-13 ve Doppler için yanlış pozitiflik oranı %12 ve %31 olarak bulunmuştur. İki testin birlikte kombinasyonu ile %90 saptama oranıyla yanlış pozitiflik oranı %9'a azalmıştır. Bu bulgular sadece yüksek bir saptama oranına sahip olmasıyla değil, aynı zamanda etkili önlem alınabilecek uygun hastaların yeteri kadar erken saptanmasında da, birinci trimester taramasında uterin arter Doppleriyle kombine serum belirteçlerinin preeklampsi prediksyonunda en etkili metod olabileceğini desteklemektedir.

Başka bir vaka kontrol çalışmasına 35. haftadan önce doğum gereken erken preeklampsi 44 gebe ve termde doğum gerçekleşen geç başlangıç preeklampsi 44 gebe dahil edilmiştir (76). %80 spesifite ile birlikte, PP-13, PAPP-A ve pulsatile indeksinin preeklampsi prediksyonunda sırasıyla %50, %24 ve %76 sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur. PP-13 ve pulsatile indeksi kombinasyonu sensitiviteyi %79'a kadar arttırırken, PP-13 ve pulsatile indeksiyle beraber PAPP-A kombinasyonu sensitiviteyi değiştirmemiştir.

2011 kaynaklı yeni bir prospektif çalışmada 42 gebede preeklampsi gelişmiş ve 410 gebe kontrol grubu olarak seçilmiştir. %20 yanlış pozitiflik oranı ile PP13, PAPP-A ve ortalama uterin arter pulsatile indeksinin preeklampsi saptama oranı sırasıyla %49, %58 ve %62 olarak saptanmıştır (77). PP13, %20 yanlış pozitiflik oranında %79 sensitivite ile erken başlangıçlı preeklampside en iyi prediktör olarak bulunmuştur. Preeklampsi prediksyonunda tek başlarına kullanılmalarına kıyasla bu üç parametrenin kombinasyonu preeklampsi prediksyonunu arttırmamıştır.

Khalil ve ark. daha önceden risk sahibi olan gebelerde birinci trimester PP13 düzeylerinin erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörebileceğini belirlemişlerdir (78). Bu çalışma, risk sahibi

hastalarda PP13 düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. PP13'ün azalmış düzeylerinin erken gebelikte azalmış trofoblastik invazyona yol açtığı ve bunun da sonradan preeklampsi ve fetal gelişme kısıtlılığı gelişim riskini arttırdığı dūřünölmektedir.

5.2 Gebelik Komplikasyonları ve Plasental Protein 13

Plasental yetersizliğe yol açan anormal plasental gelişim intrauterin gelişme geriliği (IUGG), preterm doğum, SGA, makrozomi ve dūřük doğum ağırlılığıyla ilişkilidir. Plasentasyon ve implantasyondaki etkisinden dolayı PP13'ün gebelik komplikasyonlarındaki rolü araştırılmıştır. PP13'ün 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 (79). Cowans ve ark. ise bu çalışmanın aksine IUGG ve EDE'li olgularda PP13 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Fakat bu bulguların aksine bu çalışmada makrozomi olgularında PP13 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Makrozomi olgularında görölen bu artış PP13'ün fetal büyüme ve gelişmedeki tahmini rolünü desteklemektedir (80). PP13 ve gebelik komplikasyonlarının net ilişkisi hakkında daha fazla sayıda çalışma planlanmaktadır.

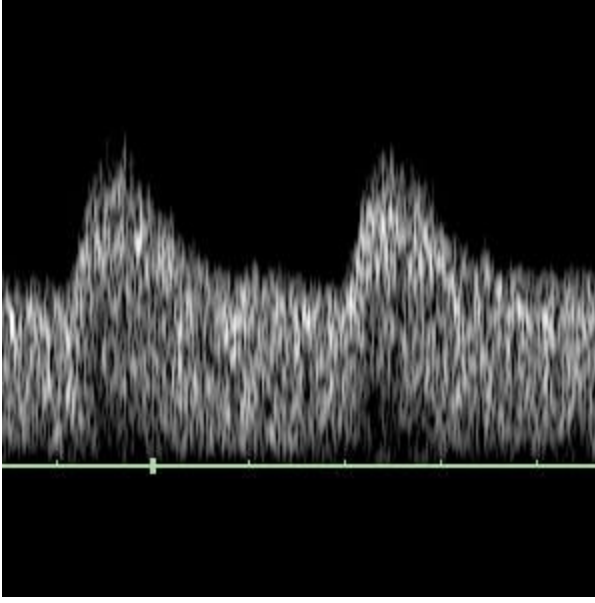
6.DOPPLER ULTRASON

Doppler ultrason, kan akımının değerlendirildiği non-invaziv bir inceleme yöntemidir. Maternal ve fetal doppler velosimetrisinin ölçümleri, riskli gebeliklerin değerlendirilmesinde ve fetal iyilik halinin öngörülmesinde giderek önemi artan bir tanı yöntemi haline gelmektedir.

6.1 Doppler Ultrasonografi Prensipleri

Doppler etkisi, belirli bir kaynaktan gönderilen ses dalgasının rölatif olarak hareket eden belirli bir dokudan döndüğünde frekansındaki değişimin ölçümüdür. Bu değişim frekans kayması olarak ifade edilir (Şekil 4.1). Genel olarak obstetride ölçülmeye çalışılan, çeşitli damarların içerisindeki kan akımıdır. Eğer kan akımı transdusere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer kan akımı transduserden uzaklaşıyor ise yol uzar ve geri dönen frekans azalır (81). Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kan hücreleri ultrason dalgası üzerine farklı etkiler oluşturur. Dalgalar transdusere doğru ya da ondan uzaklaşarak her yöne doğru dağılmaktadır. Transdusere geri dönen ultrason dalgalarının oranı doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Gönderilen frekans ayarlanabilmektedir. Doku içerisindeki ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızını ölçülen doppler kaymasından hesaplamak mümkündür. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (81).

Oluşturulan kan akım hızı dalga formlarını yorumlamak için çeşitli doppler indeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları S/D oranı (sistol-diastol oranı), RI (rezistans indeksi) ve PI'dir (pulsatilité indeksi). Bu indekslerin hepsi aslında birer orandır ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler (81).

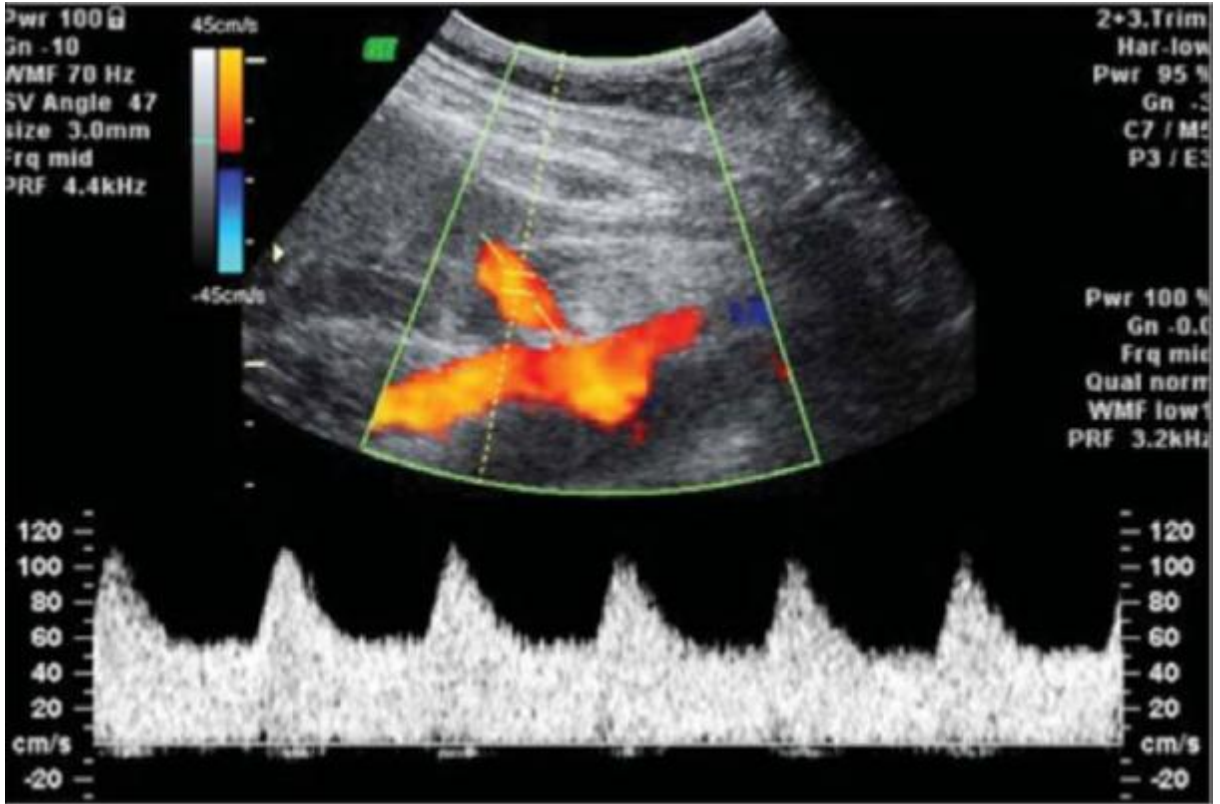


Şekil 4.1 Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi

6.2 Uterin Arter Doppler Ultrasonu

Uterus, kanlanmasının büyük kısmını iliak arterlerden ayrılan bilateral uterin arterlerden alır. Küçük bir kısım kanlanma ise direkt aortadan ayrılan ovarian arterlerin yaptığı anastomozlardan kaynaklanır. İki uterin arter, myometriyum içerisinde iki taraflı 10-15 arkuat artere ayrılır. Bu damarlar uterusu çevreler ve ön ve arka orta hatta anastomozlar yapar. Radial arterler, arkuat arterlerden ayrılır ve uterusun derinlerine doğru ilerleyerek sırası ile bazal endometriumu besleyen bazal arterlere ve spiral arterlere dallar verirler. İşte bu helikal yapıdaki spiral arterler plasentayı kanlandırırlar. Kan, spiral arterlerdeki açıklıklar aracılığı ile desidua basalisten intervillöz boşluğa girer (82). İmplantasyonun gerçekleşmesi ile birlikte hem uterin arterlerde hem de intrauterin damarlarda bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Spiral arterler gebeliğin birinci ve ikinci üç ayları sırasında trofoblastların invazyonuna uğrayarak uteroplental damarlar haline dönüşmektedir. Bu dönüşüm uterin arterlerin kan akımının klasik doppler görüntüsünde end-diastolik bölümde bir artış şeklinde gözlenir (Şekil 4.2). Bu fizyolojik dönüşümler sırasında nedeni tam olarak anlaşılamayan bazı kusurlar plasental yetmezlik ile sonuçlanmakta, bu da yüksek riskli gebelikler adı verilen ve kötü gebelik sonuçlarının görülme olasılığının arttığı bir grubu oluşturmaktadır. Yetersiz plasantasyon sonrası uterin arter doppler akımlarına ait RI, PI ve S/D gibi ölçümler değişiklik

göstermekte ve erken diastolik çentik olarak adlandırılan uterin arter dalga formu değişikliği meydana gelmektedir (82). Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında ölçülebilen bu değişiklikleri inceleyerek riskli gebelikleri ve kötü gebelik sonuçlarını erken öngörmeyi amaçlayan birçok literatür çalışması bulunmaktadır. Van Den Elzen ve arkadaşlarının 352 gebede yaptığı bir çalışmada 12. gebelik haftasında ölçülen uterin arter PI değerleri yüksek olanlarda IUGR ve preeklampsi görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (83). Martin ve arkadaşları 3195 gebenin uterin arter doppler akımlarını 11-14. gebelik haftalarında ölçmüşlerdir. PI değeri %95 persantilin üzerinde bulunanlarda preeklampsiyi %27 sensitivite ile öngörebilmişlerdir (84). Gomez ve arkadaşları ise 11-14. gebelik haftalarında ölçülen uterin arter PI değeri yüksek çıkan gebelerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların daha fazla görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (85). Campbell ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptığı çalışmada uterin arterlerde rezistans artışı saptanan gebelerde preeklampsi, preterm doğum ve gelişme geriliği görülme oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (86). Dugoff ve arkadaşları ise artmış uterin arter RI ile preeklampsi ve SGA gelişimi arasında anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir (87). Gebeliğin ikinci üç ayında uterin arter doppler ölçümleri ile gebelik sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Harrington ve arkadaşlarının 1233 gebede, gebeliğin 20 ve 24. haftalarında ölçtükleri uterin arter doppler akımlarından ikisinde de RI %95 persentilin üzerinde olan veya uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsiyi %77.3 sensitivite ile öngörmek mümkün olmuştur (88). Aynı araştırmacıların 12-16. gebelik haftalarında 652 gebede ölçtükleri doppler akımlarında bilateral uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsi %93 sensitivite ve %69 spesifite ile öngörülebilmiştir (89). Steel ve arkadaşları 1014 gebenin 18 ve 24. gebelik haftalarında uterin arter doppler akımlarını ölçmüş ve RI 0,58'in üzerinde olanlarda preeklampsiyi %63 sensitivite ile tanıyabilmiştir (90). Bower ve arkadaşları ise 2058 gebenin 18-22. gebelik haftalarında uterin arter doppler akımlarını incelemiş, RI %95 persantilin üzerinde olan veya uterin arterde erken diastolik çentik olan vakaları ayırmış ve preeklamptik olguların %75'inde bu bulguların varlığını öne sürmüşlerdir (91).



Şekil 4.2 Uterin arter doppler dalga formunun normal görüntüsü

7.GEREÇ VE YÖNTEMLER

7.1 Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı gebe polikliniğine Ocak 2011 ve Ocak 2012 arasında 11-14. gebelik haftasında başvuran 210 tekil gebe kadın dahil edildi. Tüm gebelerden etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildiklerini ve kendi rızaları ile katıldıklarını gösteren onam alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin yaş, gravite, parite, sigara kullanımı, kronik hastalık, ilaç kullanımı, önceki gebelik öyküsü, son adet tarihi, ilk üç ay testi sırasındaki ağırlık bilgileri ve ilk üç ay tarama testi sonuçları kaydedildi. Ultrasonografik olarak major konjenital anomaliler açısından değerlendirildi ve ense ödemi kalınlığı (nuchal translucency-NT), baş-popo mesafesi (crown-rump length-CRL) bilgileri not edildi. Aynı değerlendirme sırasında transabdominal USG ile bilateral uterin arter doppler ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler Voluson 730 Expert Color Doppler ultrason cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm ultrasonografik ölçümler tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Gebeler supin yatış pozisyonunda iken ultrason probu inguinal ligamana paralel olarak yerleştirildi. Bilateral uterin arterler eksternal iliak arterleri çaprazladığı yerde bulundu ve dalga formları pulse waved doppler kullanılarak ölçüldü. Birden fazla ölçüm alınarak en iyi dalga formu olan ölçüm kaydedildi. Ölçülen dalga formlarında uterin çentiklenme (notch) olanlar, tek veya iki taraflı, kaydedildi. Her iki uterin arter PI, RI ölçüldü ve bunların ortalaması alınarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen gebeler doğuma kadar takip edildi ve bebeklerin doğum ağırlıkları, preterm doğum (<37hafta), prematüre doğum (<32 hafta), erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), fetal ya da neonatal ölüm bilgileri kaydedildi.

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanısı 'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy' kriterlerine göre belirlenmiştir (92). Buna göre preeklampsi tanısı daha önce normotansif 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 ≥ 0.3 gr/gün proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel hipertansiyon ise proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı

preeklampsisi, preeklampsinin 34. gebelik haftasından önce başlaması, şiddetli preeklampsisi de kan basıncının $\geq 160/110$ mm Hg ve proteinürinin ≥ 5 gr/gün olduğu, beraberinde uç organ disfonksiyonunun göstergesi olan laboratuvar testleri, maternal bulgu ve işaretler olarak tanımlanmıştır.

37. gebelik haftası öncesinde gerçekleşen doğumlara preterm doğum, 32. gebelik haftası öncesindekilere ise prematüre doğum tanısı kondu. GDM tanısı, gebeliğin 24. haftası sonrasında yapılan 50 gr ve 100 gr şeker yükleme testlerine göre konuldu. 50 gr şeker yükleme testinde açlık kan şekeri 105 mg/dl'nin üzerinde ya da 1. saat plazma şekeri 140 mg/dl ve üzerinde olanlara 100 gr şeker yükleme testi yapıldı. 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 tanısı kondu (93,94,95).

7.2. Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ilk trimester tarama testi için alınan kan örneği (PAPP-A ve β -hCG) dışında 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 1200xg'de 10 dk santrifüj edilerek ayrıştırılmış olan serum örnekleri 1,5 ml olacak şekilde eppendorf tüpüne aktarıldı ve -80 °C'de saklandı. -80 °C'de saklanan serum örnekleri bütün hastalar tamamlandıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında değerlendirildi.

Serum "human A disintegrin and metalloprotease 12" (ADAM 12) seviyeleri, "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" (katalog no: CSB-E13163h, CUSABIO Biotech Co. Ltd, Çin) yöntemiyle ölçüldü. Örnekler ve ADAM 12 içeren standartlar; solid faza immobilize edilmiş insan ADAM12'e karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlarla oda sıcaklığında 37C'de 2 saat inkübe edildikten sonra, eklenen biotine bağlı ADAM 12 antikorları ile 37C'de 1 saat inkübe edilerek sandviç immunassay oluşturuldu. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldı. Yakalanan ADAM 12, avidinle bağlı peroksidaz kompleksiyle bağlanır ve eklenen kromojenik substratın dönüşümü "plate reader"da 450nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü.

Serum “human placental protein 13 (PP 13)” seviyeleri, “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” (katalog no: CSB-E12733h, CUSABIO Biotech Co. Ltd, Çin) yöntemiyle ölçüldü. Örnekler ve PP 13 içeren standartlar; solid faza immobilize edilmiş, insan PP13 karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlarla oda sıcaklığında 37C’de 1 saat inkübe edilerek peroksidaz işaretli PP13 ve örnek/standartlardan gelen işaretsiz PP13 yarıştılar. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldı. Yakalanan işaretli PP13, eklenen kromojenik substratın dönüşümü “plate reader”da 450nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü.

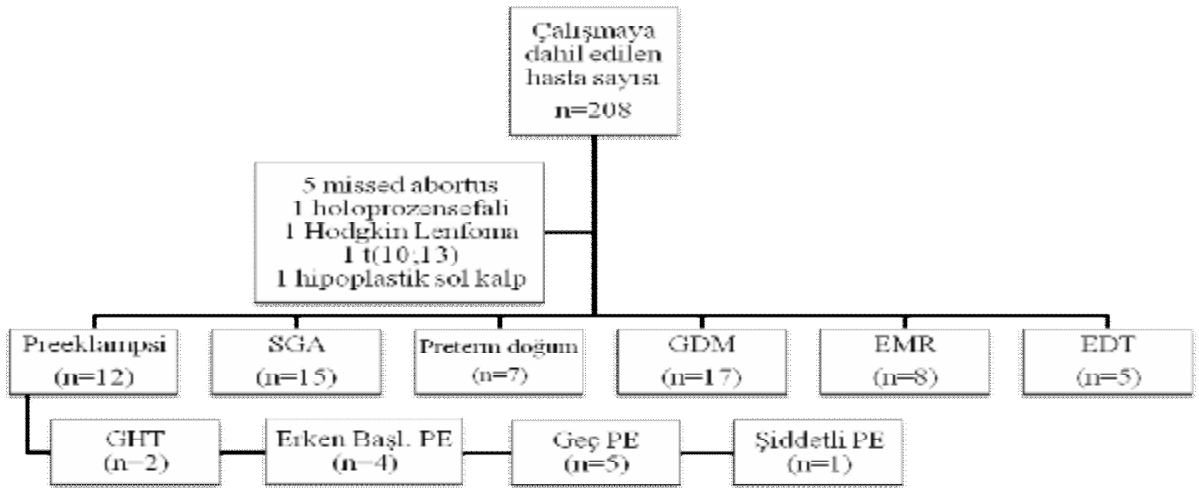
İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0) programı kullanılarak ki kare, Mann Whitney U, Student t ve Fisher’s Exact Testi ile analiz edildi. Gebelik sonuçlarını öngöreceğini varsaydığımız parametreler ROC eğrisi ile değerlendirildi.

8. BULGULAR

Çalışmaya toplam 208 tekil gebeliği bulunan hasta dahil edildi. Bu gebeliklerden 5'i missed abortus, 1'i bebekte holoprozensefali, 1'i hodgin lenfoma, 1'i bebekte t(10;13), 1'i bebekte hipoplastik sol kalp olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 198 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. 198 hastanın 12'sinin gebeliği (%6.06) gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar [GHT=2 (%1.01), geç başlangıçlı preeklampsi=5 (%2.52), şiddetli preeklampsi=1 (%0.5), erken başlangıçlı preeklampsi=4 (%2.02)], 7'si preterm doğum (%3.5), 17'si GDM (%8.6), 8'i EMR (%4) olarak sonuçlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3 Hasta dağılımı



Çalışma grubunun 173'ü 37. gebelik haftasından sonra doğururken (%87.3) 25'i 37. gebelik haftasından önce doğurmuştur. Tüm doğumların 102'si (%51.5) normal yolla gerçekleşirken 96'sı (%48.5) sezaryenle gerçekleşmiştir. Hasta (preeklampsi alt grupları ve SGA) ve kontrol gruplarının klinik özelliklerine bakıldığında yaş, sigara içimi, BMI ve ortalama uterin arter PI

değerleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi ve preeklampsi grubunda doğum ağırlığı ($p=0,01$ $p=0,04$) ve doğum haftası ($p=0,001$ $p=0,04$) açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir. SGA grubunda doğum ağırlığı ($p=0,002$), doğum haftası ($p=0,001$) ve nulliparite ($p=0,007$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4 Hasta grupları ve maternal karakteristik özellikler

Değişkenler	Gruplar						
	Ortalama Değer ± S (min-max)						
	Kontrol (n=186)	GHT (n=2)	Şiddetli PE (n=1)	Erken Başl. PE (n=4)	Geç PE (n=5)	PE (n=12)	SGA (n=15)
Yaş	28,22±4,84 (17-39)	26,5±3,53 (24-29)	26±4,79 (26)	31,5±3,31 (27-35)	25,80±3,56 (22-30)	27,83±4,01 (22-35)	28,6±5,57 (18-37)
Sigara İçimi	21 (%95,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4,5)	0 (%0)	1 (%4,5)	3 (%13,6)
BMI	24,49±3,77 (16,41-36,14)	26,67±2,27 (25,07-28,28)	22,43 (22,43)	29,4±7,18 (19,92-37,33)	27,60±5,06 (20,13-32,87)	27,62±5,25 (19,92-37,33)	27,12±5,57 (19,92-37,33)
Doğum Ağırlığı (gr)	3337±552 (410-5100)	2705±1322 (1770-3640)	2860 (2860)	1428±843 * (520-2425)	3180±871 (2240-4260)	2490±1129 * (520-4260)	1845±694 * (410-2500)
Doğum Haftası	39,01±2 (22-41)	36±4,24 (33-39)	40 (40)	31±4,24 * (26-35)	39±1 (38-40)	35,92±4,64 * (26-40)	33,6±5,1 * (22-40)
Nulliparite	64 (%34,4)	2 (%100)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%20)	4 (%33,3)	5° (%33,3)
uA PI	1,85±2,24 (0,44-31,22)	1,79±1,01 (1,08-2,51)	0,64 (0,64)	1,27±0,42 (0,66-1,61)	1,55±0,41 (1,12-2,25)	1,42±0,55 (0,64-2,51)	1,65±0,57 (0,66-2,51)

GHT, gestasyonel hipertansiyon

PE, preeklampsi

SGA, small for gestational age

BMI, body mass index

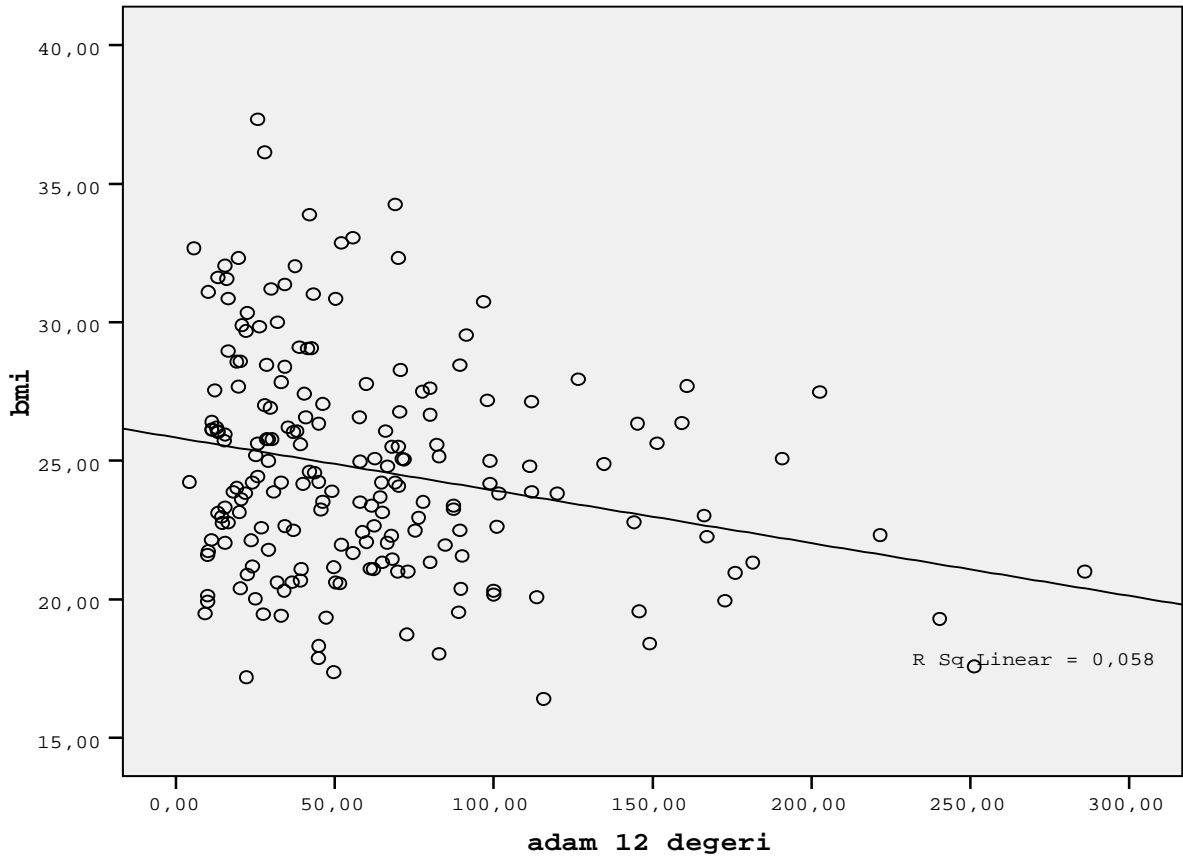
uA PI, uterin arter pulsatilite indeksi

* $P < .05$ (Mann-Whitney U Testi)

° $P < .05$ (Fisher's Exact Testi)

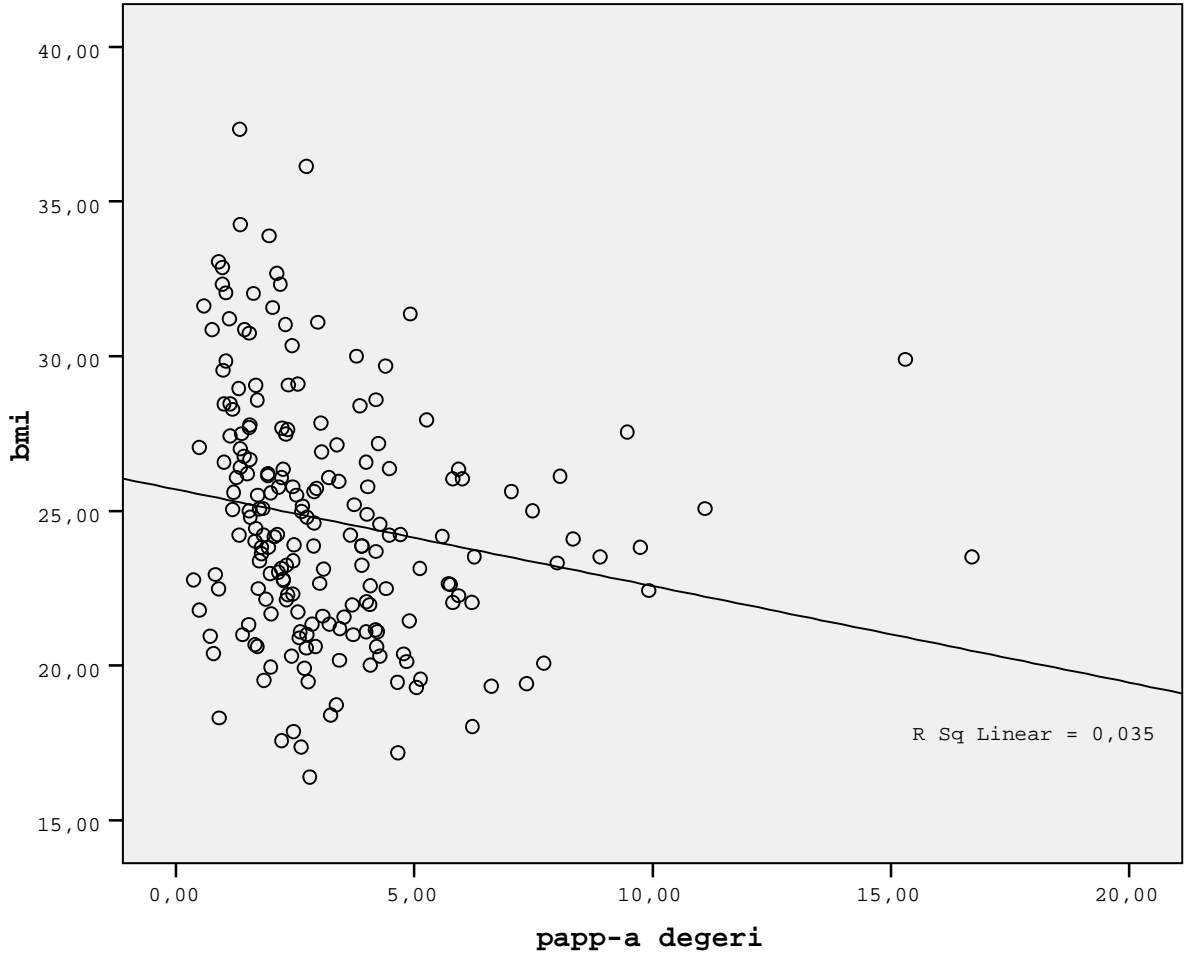
Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'si (%11.1) sigara içerken, bunlardan 1 tanesi preeklampsi (%4.5) grubunda, geri kalan 21 tanesi kontrol (%95.5) grubunda yer almaktadır. Sigara içimi açısından her üç biyomarkerla da anlamlı bir ilişki saptanamadı. Biyomarkerlar açısından değerlendirildiğinde PAPP-A'nın ADAM 12 ve PP 13 ile arasında anlamlı olmayan, olumlu yönde fakat zayıf bir korelasyonu mevcuttur (PAPP-A↔ADAM 12 $r=0,104$ $p=0,144$ PAPP-A↔PP13 $r=0,06$ $p=0,290$). ADAM 12 ve PP13 değerlendirildiğinde aralarında anlamlı olmayan, olumlu yönde, orta düzeyde bir korelasyon mevcuttur ($r=0,055$

p=0,444). ADAM 12 ve PAPP-A'nın BMI ile aralarında anlamlı ve ters bir korelasyon varken PP 13'ün BMI ile arasında anlamlı olmayan, ters bir korelasyon mevcuttur (ADAM 12↔BMI $r=0,245$ $p=0,001$, PAPP-A↔BMI $r=-0,188$ $p=0,008$, PP13↔BMI $r=0,77$ $p=0,344$). Biyomarkerların gestasyonel yaş ile aralarındaki korelasyona bakıldığında PAPP-A, ADAM 12 ve PP13 ile anlamlı olmayan, pozitif yönde (ADAM 12 ile ters yönde), zayıf bir korelasyon vardır (PAPP-A↔gestasyonel yaş $r=0,024$ $p=0,741$, ADAM 12↔gestasyonel yaş $r=0,034$ $p=0,642$, PP13↔gestasyonel yaş $r=0,005$ $p=0,941$). Her üç biyomarker açısından anne yaşıyla anlamlı olmayan, pozitif yönde (ADAM 12 hariç), zayıf bir korelasyon vardır (PAPP-A↔anne yaşı $r=0,007$ $p=0,918$, ADAM 12↔anne yaşı $r=-0,120$ $p=0,102$, PP13↔anne yaşı $r=0,024$ $p=0,748$) (Şekil 5.1-2).



Şekil 5.1 ADAM 12, BMI korelasyon eğrisi

Şekil 5.2 PAPP-A, BMI korelasyon eğrisi



Kontrol grubu, preeklampsi alt grupları ve SGA ile tüm biyomarkerlar (PAPP-A, ADAM 12, PP13, β -hCG) açısından değerlendirildiğinde geç preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre ADAM 12 ($p=0,038$) ve PP13 ($p=0,03$) değeri anlamlı olarak düşüktür. Erken başlangıçlı preeklampside PAPP-A ($p=0,057$) değeri anlamlı düzeyde olmasa da düşük tespit edilmiştir. Tüm preeklampsi grubu değerlendirildiğinde PP13 ($p=0,045$) anlamlı olarak düşüktür. SGA grubunda PAPP-A değeri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşükken ($p=0,019$) diğer biyomarkerlar arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 5).

Tablo 5 Hasta grupları arasındaki ilk trimester biyomarkırlar sonuçları

Değişkenler	Gruplar								
	Ortalama Değer ± S (min-max)								
	Kontrol (n=186)	GHT (n=2)	Şiddetli PE (n=1)	Erken Başl. PE (n=4)	Geç PE (n=5)	PE (n=12)	SGA (n=15)	GDM (n=17)	Preterm Doğum (n=7)
PAPP-A	3,29±2,36 (0,37-16,7)	1,47±0,39 (1,19-1,75)	9,92 (9,92)	1,61±0,74 (0,99-2,7)	2,44±1,4 3 (0,98-4,84)	2,63±2,5 2 (0,98-9,92)	2,5±2,71 * (0,72-11,1)	2,75±1,8 2 (0,49-5,93)	3,99±3,39 (0,9-11,1)
ADAM 12	62,14±50,5 (4,3-286)	70,9±0,35 (70,7-71,2)	58,7 (58,7)	35,9±37,5 (10-91,4)	25,38±16,4 * (10-52,1)	39,2±28,1 (10-91,4)	57,8±57,2 (4,3-190,8)	45,48±39,5 (13,3-167,1)	56,85±64,5 (4,3-190,8)
PP13	26,4±10,44 (3,4-54,4)	29,1±5,37 (25,3-32,9)	19,9 (19,9)	20,05±8,68 (12-32,1)	16,3±9,1 7 * (10-31,6)	19,9±8,6 * (10-32,9)	22,24±8,33 (11-37)	22,49±9,42 (10-42)	26,97±14,2 8 (13,8-52,8)
β-hCG	52,01±36,0 9 (1,21-239)	57,05±48,71 (22,6-91,5)	18,5 (18,5)	38,22±18,8 8 (23,3-65,9)	39,62±11,44 (26,3-55,5)	40,3±21,36 (18,5-91,5)	51,93±36,5 (12,9-153)	44,91±23,39 (13-107)	69,02±39,3 (41,6-153)

PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A

ADAM 12, A disintegrin and metalloprotease 12

PP13, placental protein 13

β-hCG, β human corionic gonadotropin

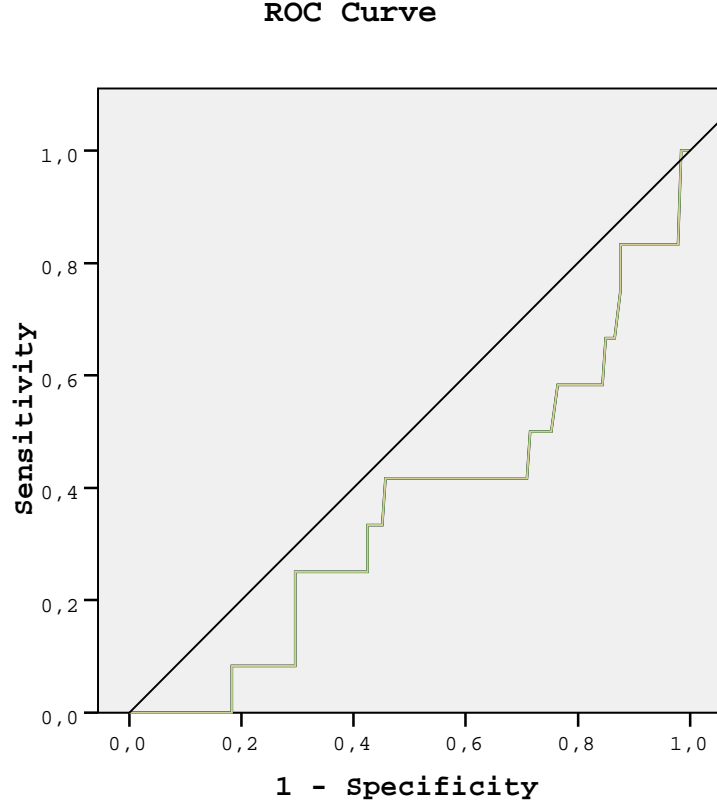
GDM, gestasyonel diabetes mellitus

P < .05 (Mann Whitney U testi)

198 hastanın 63'ünde bilateral uterin arter çentiklenmesi varken, 135'inde bilateral uterin arter çentiklenmesi bulunmamaktadır. Preeklampsi gelişen hastaların 5'inde (%7.9) bilateral uterin arter çentiklenmesi bulunurken kontrol grubunun 58'inde (%92.1) bilateral uterin arter çentiklenmesi bulunmaktadır. Tüm preeklampsi grubu ve tek tek alt gruplara bakıldığında bilateral uterin arter çentiklenmesi açısından kontrol grubuyla hasta grubu açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamaktadır. Uterin arter ortalama PI değerlerine bakıldığında kontrol grubuyla tüm preeklampsi alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

ADAM 12'nin preeklampsiyi öngörmedeki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alanın düşük olması (0,36), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 15,75 kabul edildiğinde %83.3 sensitivite %12.4 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.3).

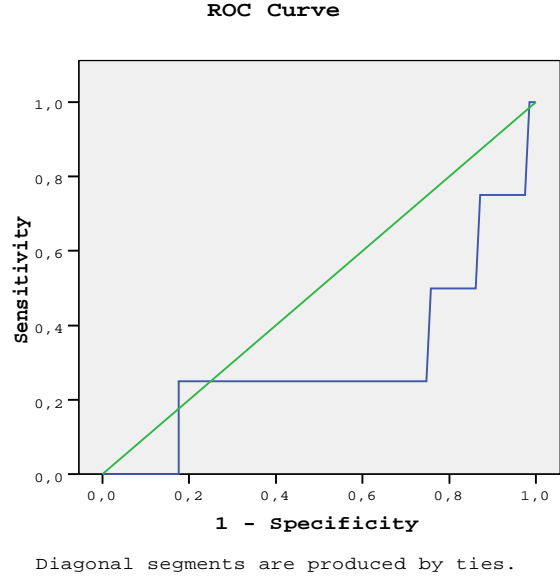
Şekil 5.3 ADAM 12, preeklampsi ROC eğrisi



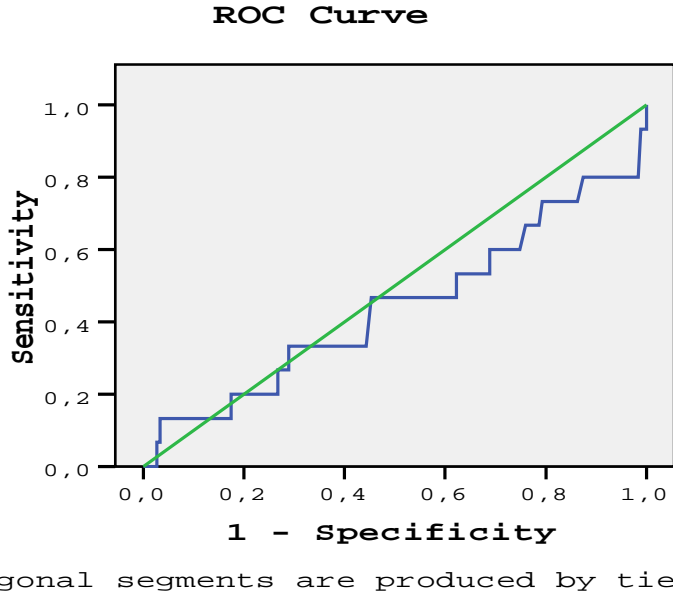
Diagonal segments are produced by ties.

ADAM 12'nin erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörmedeki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alanın düşük olması (0,307), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 16,25 alındığında %75 sensitivite %12.4 spesifiteye ulaşıldı (Şekil 5.4). ADAM 12'nin SGA'yı öngörmedeki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alanın düşük olması (0,441), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 22,35 alındığında %73.3 sensitivite %20.8 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.5).

Şekil 5.4 ADAM 12, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi

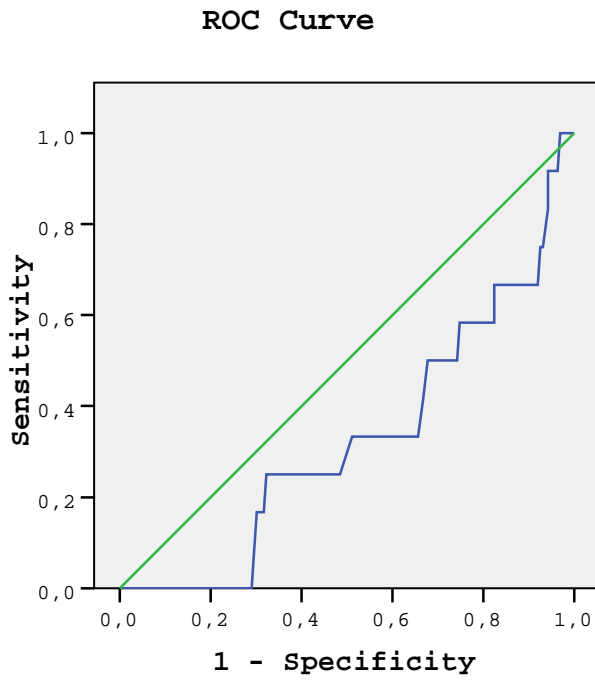


Şekil 5.5 ADAM 12, SGA ROC eğrisi



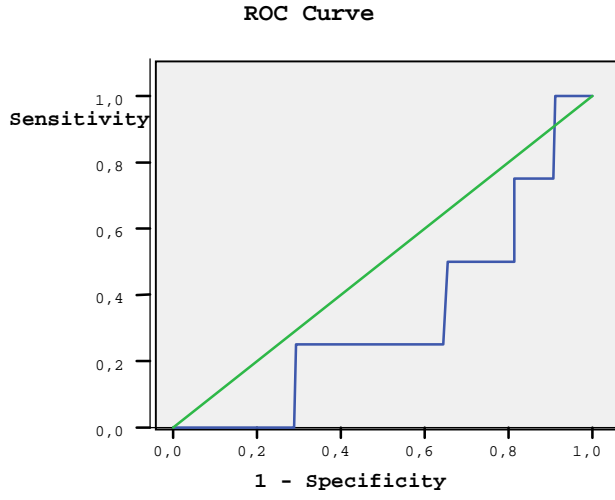
Preeklampsi ve PP13 açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alanın düşük olması (0,327), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 11,75 alındığında %75 sensitivite %4.6 spesifite değerine ulaşılmıştır (Şekil 5.6).

Şekil 5.6 PP13, preeklampsi ROC eğrisi



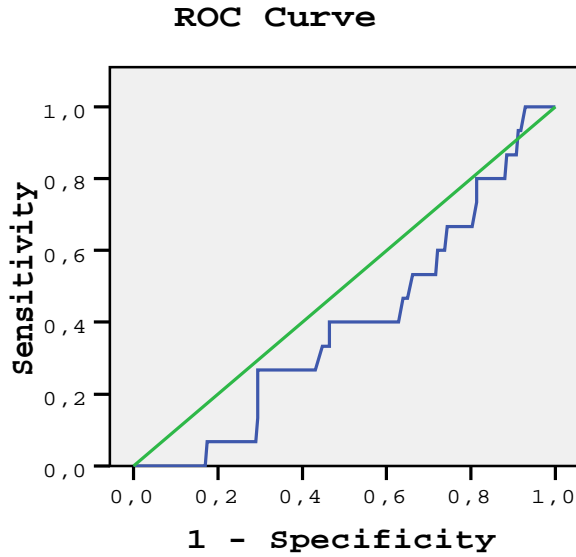
Erken başlangıçlı preeklampsi ve PP13 açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan (0,334), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 15,95 alındığında %75 sensitivite %25 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.7). SGA ve PP13 açısından çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (0,397), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 15,95 alındığında %80 sensitivite %20 spesifite değerine ulaşılmıştır (Şekil 5.8).

Şekil 5.7 PP13, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

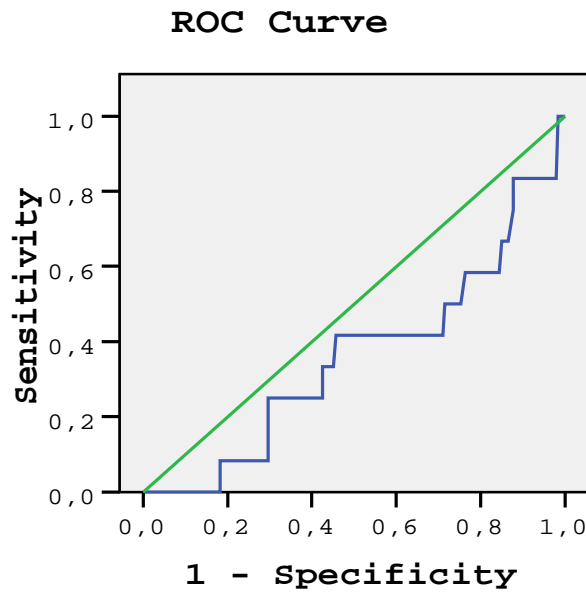
Şekil 5.8 PP13, SGA ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

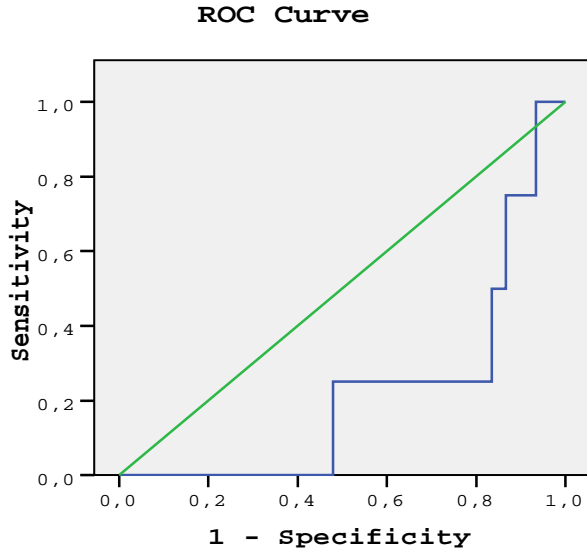
PAPP-A ve preeklampsi açısından çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (0,347), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 1,33 alındığında %75 sensitivite %13 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.9). PAPP-A ve erken başlangıçlı preeklampsi açısından çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (0,222), sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 1,33 alındığında %75 sensitivite %13.6 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.10). PAPP-A ve SGA açısından çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (0,318) olması, sensitivite ve spesifitenin yüksek olmaması nedeniyle tanı değeri düşüktür. Sınır değer (cut-off value) 1,08 alındığında %66 sensitivite %8 spesifiteye ulaşılmıştır (Şekil 5.11). Gebelik sonuçlarının biyomarkerlarla olan ilişkisini saptamak için çizilen ROC eğrilerinde eğri altında kalan alan Tablo 6'da verilmiştir.

Şekil 5.9 PAPP-A, preeklampsi ROC eğrisi

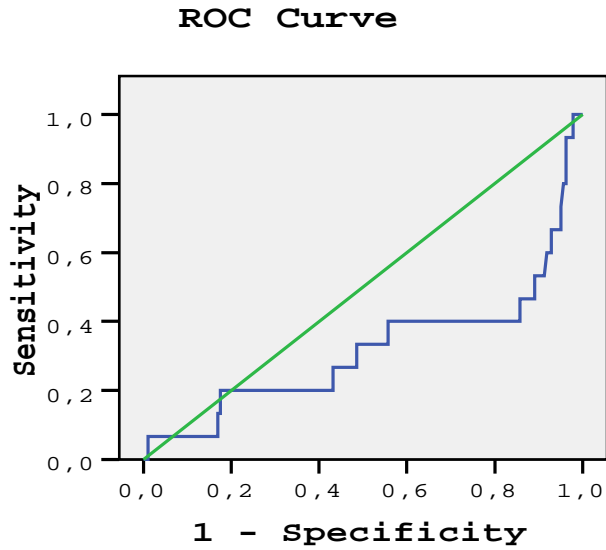


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 5.10 PAPP-A, erken başlangıçlı preeklampsi ROC eğrisi



Şekil 5.11 PAPP-A, SGA ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Tablo 6 Serum biyomarkerlarının preeklampsi, erken başlangıçlı preeklampsi ve SGA'yı öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alanların tablosu

Değişkenler	Gruplar		
	Ortalama Değer ± S (min-max)		
	PE	Erken başl. PE	SGA
ADAM 12	0,360 (0,197-0,523)	0,370 (0,001-0,612)	0,441 (0,269-0,613)
PP13	0,327 (0,179-0,475)	0,334 (0,098-0,570)	0,397 (0,263-0,530)
PAPP-A	0,347 (0,181-0,514)	0,222 (0,043-0,400)	0,318 (0,147-0,490)

Preterm doğum ve GDM gibi diğer kötü gebelik sonuçları açısından değerlendirildiğinde her iki hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sigara içimi, doğum ağırlığı, doğum haftası, nulliparite açısından anlamlı farklılık bulunmazken, GDM grubunda kontrol grubuna göre anne yaşı ($p=0,02$) ve BMI'inde ($p=0,02$) anlamlı oranda yüksek çıkmıştır (Tablo 7). Biyomarkerlar açısından GDM ve preterm değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken preterm doğumda β -hCG kontrol grubuna göre oldukça yüksek tespit edilmiştir ($p=0,06$) (Tablo 8).

Tablo 7 Preterm doğum ve GDM de maternal karakteristikler özellikler

Değişkenler	Gruplar Ortalama Değer ± S (min-max)	
	Preterm Doğum (n=7)	GDM (n=17)
Yaş	29,86±5,58 (20-36)	30,59±4,25 □ (19-39)
Sigara İçimi	1 (%14,3)	3 (%17,6)
BMI	24,7±2,08 (22,48-28,40)	26,47±3,45 (20,02-33,89)
Doğum Ağırlığı	2475±1022 □ (410-3620)	3391±760 (989-4260)
Doğum Haftası	33,43±5,25 □ (22-36)	38,53±60 (29-41)
Nulliparite	2 (%28,6)	3 (%17,6)
uA PI	1,62±0,62 (0,89-2,49)	1,60±0,39 (0,79-2,18)

Tablo 8 Preterm doğum ve GDM de ilk trimester serum biyomarkırları

Değişkenler	Gruplar Ortalama Değer ± S (min-max)	
	Preterm Doğum	GDM
ADAM 12	56,85±64,58 (4,30-190,8)	45,45±39,52 (13,30-167,1)
PP13	26,97±14,28 (13,8-52,8)	22,49±9,42 (10-42)
PAPP-A	3,99±3,39 (0,90-11,1)	2,75±1,82 (0,49-5,93)
β-hCG	69,02±39,03 (41,60-153)	44,91±23,39 (13-107)

9.TARTIŞMA

Bozulmuş plasentasyon, gebelik sürecinin anne ve/veya bebek açısından kötü sonuçlanmasına yol açan en önemli nedenlerden bir tanesidir. Preeklampsi, IUGR, preterm doğum, prematüre doğum gibi hoş olmayan gebelik sonuçlarının etiyolojisi üzerine yapılan incelemeler normal plasental gelişimin önemine dikkat çekmektedir (72). Meekins'in ve diğer birçok araştırmacının yaptığı çalışmalarda gösterdiği gibi patolojik değişikliklerin birçoğu plasental implantasyon ve gelişimin gerçekleştiği gebeliğin ilk üç ayında olmaktadır (96,97,98). 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.

Bizim çalışmamızda da ilk üç ay testinde rutin kullanılan serum belirteçlerinden PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A), serbest beta hCG (free beta human korionik gonadotropin) ve yeni bulunan plasental proteinlerden ADAM 12 (a disintegrin and mettaloprotease 12) ve PP 13'ün (placental protein 13) uterin arter doppler ultrasonu ile birlikte yüksek riskli gebelikleri öngörmedeki yeri belirlenmeye çalışıldı.

Genel fetal anöploidi taraması için neredeyse rutin hale gelen anne kanından bakılan hCG, serbest β -hCG, inhibin, inhibin-A, PAPP-A, AFP, estriol ve unkonjuge estriol plasentanın iyilik halini göstermek açısından en çok ilgilenilen belirteçler olmuştur. Bu belirteçlerden 10-14. gebelik haftalarında bakılan hCG ($<0,5$ MoM) ve PAPP-A'nın ($<0,4$ MoM) düşük değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilgisi gösterildi. Yine birçok çalışmada ikinci üç ayda açıklanamayan serum AFP (> 2.5 MoM), hCG (> 3.0 MoM) ve/veya inhibin-A (≥ 2.0 MoM) yüksekliğinin ya da düşük serum AFP (< 0.25 MoM) ve/veya unkonjuge estriol (< 0.5 MoM) düzeyinin gelişebilecek kötü gebelik sonuçları açısından riskli olduğu gösterildi (99,100,101,102,103). Buna zıt olarak, Morssink ve arkadaşlarının yaptığı PAPP-A ve serbest β -hCG'nin ilk üç ay sırasında ölçülen değerlerinin fetal gelişme geriliği ve preterm doğum gibi gebelik sonuçları açısından bir anlamının olmadığını öne süren çalışmalar

da mevcuttur (103). Son yıllarda gündeme gelen ve plasentadan salgılandığı tespit edilen ADAM 12, 2003 yılında Laigaard ve arkadaşları tarafından ilk olarak Down Sendromu taramasında kullanılabilirliği açısından değerlendirildi ve anlamlı sonuçlara ulaşıldı (104). Daha sonraki yıllarda Sepencer K ve ark, Nicolaidis ve ark ADAM 12'nin ilk trimester Down Sendromu taramasında kullanılan biyomarkere eklenmesinin sensitivite ve spesifiteyi önemli ölçüde arttırdığını yayınladılar (105,106,107,108,109,110). Son yıllardaki çalışmalarda özellikle Down Sendromu taramasında kullanılan biyomarkere yenilerini ekleyerek hem tarama testinin gücü artırılmaya çalışılmakta hem de tarama testinde subjektif bir parametre olan ultrasonun etkinliği azaltılmaya çalışılmaktadır. İlk trimester anöploidi tarama testinde kullanılan PAPP-A ve hCG'nin aynı zamanda preeklampsi gibi plasentasyonun kötü olduğu düşünülen gebelik sonuçlarını öngörmedeki yeri tespit edildikten sonra PAPP-A ile benzer moleküler özelliklere sahip ADAM 12 ile de gebelik sonuçları arasında bir bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. PP13'ün, ilk kez 1999 yılında Than ve arkadaşları tarafından, sinsityotrofoblastlardan salgılandığı, implantasyon ve plasentasyonda rolü olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği üzere anöploidilerde aynı zamanda implantasyon ve plasentasyon sorunu olması nedeniyle anöploidi taramasında PP13'ün etkinliği açısından az da olsa birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ortak sonucuna bakıldığında PP 13'ün anöploidi taramasına ek bir katkısı tespit edilmemiştir (111,112). P13'ün plasentasyonda görev aldığına anlaşılması üzerine ADAM 12'de olduğu gibi bu molekülün de preeklampsi ve diğer kötü gebelik sonuçlarını öngörmedeki yerinin tespiti için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmanın demografik özelliklerine bakıldığında PE ve SGA grubuyla kontrol grubu arasında yaş, sigara içimi ve BMI açısından farklılık izlenmezken doğum ağırlığı ve doğum haftası, erken başlangıçlı preeklampsi ve preeklampsi grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsinin 34. haftadan daha önce başladığı, maternal morbitide ve mortalite nedeniyle bu hasta grubunun gebeliklerinin daha erken sonlandırıldığı düşünüldüğünde bu hasta grubunda doğum haftasının anlamlı olarak düşük olması beklenen bir sonuçtur. Yine bu hasta grubunda hem preeklampsi nedeniyle hem de erken gebelik haftasında gerçekleşen doğum nedeniyle bebek doğum kilolarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması da beklenen bir sonuçtur. Aubert F ve ark. (59) 2010 yılında yaptığı çalışmada, tüm preeklampsi alt gruplarında BMI kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkarken, Nicolaidis K. ve ark. 2008 ve 2009 (57,113) yılındaki çalışmalarında

preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre anne kilosu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada SGA grubunda sigara içimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. Odibo AO. ve ark. 2011 yılındaki çalışmasında preeklampsi grubunda BMI ve sigara içimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır(77). Bizim çalışmamızda kontrol ve preeklampsi gruplarında BMI, sigara içimi ve anne yaşı açısından homojen bir dağılım izlenmektedir.

PAPP-A, ADAM 12, PP13'ün CRL, BMI, gestasyonel yaş ve anne yaşı ile korelasyonları değerlendirildiğinde, şu ana kadar yayınlamış diğer makalelerle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Leona CY. ve ark. (2008), Matwejew E. ve ark. (2010), Kagan KO. ve ark. (2008), Laigaard J ve ark. (2003), Spencer K ve ark.(2008), Poon L.C. ve ark. (2008), Makrydimas G ve ark. (2006), Kasper P. ve ark. (2008) çalışmalarında olduğu gibi her üç biyomarker da CRL, gestasyonel yaş ve anne yaşı artışıyla pozitif yönde artarken, BMI ile negatif yönde değişiklik göstermiştir. ADAM 12 ve PAPP-A'nın BMI ile pozitif yöndeki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (ADAM 12↔BMI $r=0,245$ $p=0,001$, PAPP-A↔BMI $r=-0,188$ $p=0,008$) (57,117,109,104,56,118,119,61). Biyomarkerların kendi aralarındaki korelasyonuna bakıldığında Leona CY. ve ark. (2008) çalışmasına benzer olarak hepsinde pozitif yönde bir ilişki tespit edilirken bu ilişki anlamlı olarak bulunmamıştır (57). Sigara içimi ile biyomarkerların değişikliği değerlendirildiğinde çalışmamızda sigara içimi ile biyomarkerlar arasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken Leona CY. ve ark. (2008) çalışmasında sigara içimiyle PAPP-A arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (57).

Çalışmamızda ilk trimester anöploidi taramasında sırasında bakılan PAPP-A değeri diğer bazı çalışmalardan farklı olarak sadece SGA grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Preeklampsi ve alt gruplarında da PAPP-A değeri kontrol grubuna göre düşükken bu durum anlamlı boyuta ulaşmamıştır. SGA'daki bu anlamlı orandaki düşüklük Nicolaides K. ve ark. (2000,2008), Wortelboer E. J. (2011), Smith GC. (2002), Poon LC. (2009), Yaron Y. (2002) çalışmalarıyla benzerdir (59,62,114,115,116).

Preeklampsi alt grupları ve SGA'nın ADAM 12 açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda ADAM 12 sadece geç preeklampsi grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Poon CY. ve ark. 2008'deki çalışmasında maternal faktörlerle düzeltme yapılmadan bakıldığında ADAM 12 anlamlı

derecede düşükken düzeltme sonrası bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Yine Anna RD. ve ark. (2011), Laigaard J. ve ark. (2005), Spencer ve ark. (2008) çalışmalarında da maternal faktörler açısından bir düzeltme yapılmamış ve preeklampsi grubunda anlamlı düşüklük tespit edilmiş. Bu çalışmalarda preeklampsi alt grupları ayrımı yapılmazken bizim çalışmamızda tüm preeklampsi grubunda olmayan anlamlı düşüklük geç başlangıçlı preeklampside izlenmiştir. Buna karşın sonucun farklı çıktığı çalışmalar da bulunmaktadır. Audibert F. ve ark. (2010) çalışmasında ADAM 12 preeklampsi grubunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Sonuçları tüm diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ilginç olan Matwejew E. ve ark.(2010) çalışmasında preeklampsi grubunda anlamlı olarak düşük olan ADAM 12 değerleri maternal faktörlerle (GA, BMI, sigara içimi) düzeltildiğinde bu anlamlı düşüklük ortadan kaybolduğu gibi preeklampsi grubunda ADAM 12 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında ADAM 12 düzeylerinin erken ve geç başlangıçlı preeklampsi alt gruplarının ayrımında değerlendirildiğinde Spencer ve ark. (2006), Poon ve ark.(2009) ve Anna RD. ve ark. (2011) ADAM 12'nin bizim çalışmamızda olduğu gibi geç başlangıçlı preeklampside daha düşük bulunmuşlardır. Bu sonucu da ADAM 12 değerlerine bakarak erken başlangıçlı preeklampsinin yanı sıra geç başlangıçlı preeklampsinin de tahmin edilebileceği yönünde değerlendirmişlerdir. ADAM 12 ve SGA açısından bakıldığında Cowans NJ. ve ark. (2007) ve Poon LC. ve ark. (2008) çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken Wortelboer EJ. ve ark. (2011), Matwejew E. ve ark. (2010) çalışmalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (53,56,57,59,115,117,120).

ADAM 12 IGFBP 3-5'e spesifik bir IGFBP proteazıdır. PAPP-A ile benzer mekanizmayla fetal gelişimde önemli bir role sahiptir. Bu yüzden ADAM 12'nin düşük düzeyleri plasenta ilişkili komplikasyonlarla bağlantılı olabilir (preeklampsi, intauterin gelişme geriliği). Bu yüzden tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi preeklampside düşük ADAM 12 düzeyleri bu mekanizmaya bağlanabilir. Ama bilinmektedir ki preeklampsinin birçok etiyolojik nedeni bulunmaktadır ve çeşitli çalışmalarda sonucun farklı çıkması da bu teoriyi desteklemektedir.

Preeklampsi alt grupları ve SGA PP13 açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda PP13 geç başlangıçlı preeklampsi ve preeklampsi grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Wortelboer EJ. ve ark. (2010), Chafetz I. ve ark. (2007),

Nicolaidides K. ve ark. (2006), Spencer K. ve ark. (2007), Laigaard J. ve ark. (2007) yaptığı çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Audibert F. ve ark. (2010) ve Akolekar R. ve ark. (2009) yapmış olduğu çalışmada PP13 preeklampsi grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuşken maternal karakteristiklerden BMI'nin gruplar arasındaki anlamlı farklılığı nedeniyle yapılan düzeltme sonrası bu düşüklük tespit edilememiştir. Odibo AO. ve ark.(2011) ve Khalil A. ve ark. (2009) yapmış olduğu çalışmalarda da PP13 erken başlangıçlı preeklampside düşük tespit edilirken, Phil K. ve ark. (2008) çalışmasında erken başlangıçlı preeklampside var olan anlamlı düşüklük yine maternal karakteristiklerin düzeltilmesi sonrası kaybolmuştur. Çalışmamızda PP13 ve SGA arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken Wortelboer EJ. ve ark. (2010), Chafetz I. ve ark. (2007) yapmış olduğu çalışmalarda SGA grubunda kontrol grubuna göre PP13 anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (59,61,75-79,113,121,122).

PP13, 16 kDa subunitlerin disülfit bağlarla bir araya geldiği homodimer yapıdır (Than ve ark 1999). Galectin ailesinin bir parçası olarak karbonhidrat tanınmasında rol alarak, biyolojik hücre fonksiyonlarında regülatör rol oynar (Burger ve ark. 2004, Than ve ark. 2004-2008). PP13 özellikle sinsityotrofoblastlarca üretilir ve genellikle fetomaternal yüzde bulunur (Than ve ark. 2004-2008, Huppertz ve ark 2008). PP 13'ün plasental gelişimdeki rolü tam anlamıyla açıklanamasa da, birçok çalışma erken gebelikte trofoblastik invazyonda sorumlu olduğunu göstermektedir (Than ve ark. 2004-2008, Huppertz ve ark. 2008). Plasental implantasyona yardımcı olarak ekstrasellülmatriks proteinlerini birbirine bağlar (örn; anneksin II) ve bir miktar da bu etkisini lisofosfolipaz aktivitesiyle sağlar. Ayrıca PP13, spiral arter yeniden yapılanmasına yardımcı olmak için prostosiklin salınımı sağlar (Than ve ark. 1999-2004, Burger ve ark. 2004). Bu yüzden erken gebelikte düşük PP13 düzeyleri, bozulmuş trofoblastik invazyon ve preeklampsi gelişmesi riskinde artışa neden olur. Çalışmamızdaki sonuçlar da PP13'ün mekanizmasını desteklemektedir (14,67,68,69,123).

Çalışmamızda ilk trimester uterin arter ortalama PI'i (ort uA PI) preeklampsi ve SGA'da kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik göstermezken, Audibert F. ve ark. (2010), Plasencia ve ark. (2008), Melchiorre K. ve ark. (2008), Poon LC. ve ark. (2009) çalışmalarında ilk trimester ort uA PI'i preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Yine Poon CY. ve ark. (2008) ile Phil K. ve ark. (2008)

çalışmalarında ilk trimester ort uA PI değerleri SGA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (57,59,61,124,125,126).

Preterm doğum ve GDM açısından çalışmanın sonuçlarını değerlendirirsek, demografik özelliklere bakıldığında GDM grubunda kontrol grubuna göre anne yaşı istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekken, preterm doğumda kontrol grubuna göre doğum ağırlığı ve doğum haftası anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Biyomarkere bakıldığında; çalışmamızda hem GDM hem de preterm doğum grubunun kontrol grubuyla tüm biyomarkerler açısından arasında istatistiksel bir anlam bulunmamaktadır. Bu sonuç daha önceki yayınlarla da desteklenmektedir. Leona CY. ve ark. (2008), Arias F. ve ark. (1997), Kim YM. ve ark. (2002-2003), Sammar M. ve ark. (2011) çalışmalarında ADAM 12 ve PP13'ün preterm doğumlarda kontrol grubuyla arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (57,127,128,129). Sonuçlar değerlendirildiğinde durumun böyle çıkması hiç de sürpriz olmamıştır. Çünkü preterm doğum mekanizmalarında plasentasyon sorunu olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Yine GDM açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızdaki biyomarkere daha çok maternal karakteristikler üzerinde durulmuş ve anne yaşı, BMI, ırk, aile öyküsü ve diğer bazı moleküller ile bir risk saptanabileceği üzerinde durulmuştur (130).

Preeklampsi alt grupları ve SGA'nın öngörüsü konusunda çalıştığımız biyomarkerlerle yapılan ROC eğrilerinde tüm biyomarkerler için eğri altında kalan alan $<0,5$ bulunmuştur. Bu yüzden hem sensitivite hem de spesifitede yüksek değerlere ulaşamamıştır. Bu durum bizim çalışmamızda değerlendirilen biyomarkerlerle anlamlı bir yorum yapılamayacağı sonucuna varılmıştır. Şu ana kadar yapılmış diğer çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıkların nedenleri ise şöyle açıklanabilir; bazı çalışmalarda biyomarker sonuçları, gruplar arasında maternal karakteristikler açısından anlamlı farklılıklar olması nedeniyle regresyon analizleriyle düzeltilmişken bazı çalışmalarda bu düzeltmeler yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda maternal karakteristiklerin homojen dağılımı bulunması ve gruplar açısından anlamlı farklılıkların olmaması nedeniyle düzeltme yapılmamıştır. Ayrıca değişik çalışma gruplarında farklı ölçüm tekniklerinin kullanılması da sonuçları değiştirmiş olabilir; örneğin DELFIA tekniğinde sonuçlar ELISA yöntemine göre daha başarılıyken yine bizim çalışmamızda kullanılan ELISA manuel assay spesifik otoantikor yöntemine göre otomatik assay spesifik otoantikor tekniğinde daha başarılı sonuçlara

ulaşılmıştır. Çalışmamızda ADAM 12 düzeylerinin dağılımında çok farklılıkların bulunmasına rağmen PP13'de aynı sorunun yaşanmaması, ADAM 12'nin stabilitesini ve saklama koşulları açısından özelliklerinin tekrar değerlendirilmesi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın prospektif olması, aynı çalışma içerisinde birçok markerın değerlendirilmesi, maternal karakteristiklerin ve uA PI'nin değerlendirmeye katılması çalışmamızın olumlu yönleriyken, hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması, sadece nulliparların değerlendirilmemiş olması, örneklerin stabilite sorunları, ölçüm tekniği ve regresyon analizlerinin yapılmamış olması da çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Daha sonraki 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. Çünkü biliyoruz ki bu kötü gebelik sonuçlarını ve ortaya çıkabilecek maternal, perinatal morbidite ve mortaliteyi önlemek için bugünkü şartlarda aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin, Ca ve Mg desteği gibi sonuçları hala çelişkili tedaviler dışında ek bir yöntemimiz bulunmamaktadır. Plasentasyondaki sorunların erken gebelik haftalarında başladığı düşünüldüğünde ve bu gibi çalışmalarda da sonuçlara ulaştıktan sonraki müdahale ancak ikinci trimesterin başında yapılabildiğinden bu tedavilerin başarıları da ayrı bir soru işareti oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al: Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summary* 1997;46:17-36.
- 2) Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1, 2000
- 3) Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 102:181, 2003
- 4) Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May; 188: 1354-9.
- 5) S.L. Costa, L. Proctor, J.M. Dodd, M. Toal, N. Okun, J.A. Johnson, R. Windrim, J.C.P. Kingdom. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008 Dec; 29: 1034-1040.
- 6) Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Jul; 20: 219-225.

- 7) Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991 Jul; 4: 325-6.
- 8) 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 Jan; 107(1): 161–166.
- 9) 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 Sep-Oct; 25(8-9): 735–41.
- 10) 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 Dec; 175(6): 1534–42.
- 11) 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 Feb; 69(2): 97–104.
- 12) Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C, Pedersen BN, Christiansen M, Schiott K, Ulbjerg N, Albrechtsen R, Clausen HV, Ottesen B, Wewer UM. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2003 Dec 30;23(13):1086-91.

- 13) Than NG, Pick E, Bellyei S, et al. Functional analyses of placental protein 13. *Eur J Biochem* 2004;271:1065-1078
- 14) 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
- 15) 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* 93:1049,1986.
- 16) 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* 96:835,1989.
- 17) 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* 101:669,1994.
- 18) 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.

- 19) 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 Jul-Aug; 22(6): 341-8.

- 20) 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 May; 30(5): 471-7

- 21) 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 Jan; 28(1): 7-10.

- 22) 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 Jan; 31(1): 15-9.

- 23) 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 Feb; 31(2): 147-52

- 24) Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week. *Prenat Diagn.* 2010 Jun; 30(6): 503-8.

- 25) Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Feb; 27(2): 156-61.
- 26) Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum level of pregnancy-associated plasma protein-A is an independent predictor of fetal maxillary bone length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 27(1): 9-12.
- 27) Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, Lau TK. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan; 31(1): 10-4.
- 28) Prefumo F, Canini S, Crovo A, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first trimester fetal bone length and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Hum Reprod.* 2006 Nov; 21(11): 3019-21.
- 29) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1762-7.
- 30) Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, Elmakky A, Jun HS, Hahn WB, Cha DH. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008 Aug; 28(8): 704-9.

- 31) Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003 Dec 15; 23(12): 990-6.
- 32) Stocker, W. & Bode, W. Structural features of a superfamily of zinc endopeptidases: The metzincins. *Curr. Opin. Struct. Biol* 1995; 5, 383–390.
- 33) Blobel, C. P. Functional and biochemical characterization of ADAMs and their predicted role in protein ectodomain shedding. *Inflamm. Res* 2002;51, 83–84
- 34) Hooper, N. M. & Lendeckel, U. The ADAM family of proteases. The Netherlands: Springer (2005).
- 35) Seals, D. F. & Courtneidge, S. A. The ADAMs family of metalloproteases: Multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev* 2003; 17, 7–30.
- 36) White, J. M. ADAMs: Modulators of cell–cell and cell–matrix interactions. *Curr. Opin. Cell Biol* 2003;15, 598–606.
- 37) 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.
- 38) 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.

- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.

- 45) Bridges, L C & Bowditch R D. ADAM–integrin interactions: Potential integrin regulated ectodomain shedding activity. *Curr. Pharm. Des* 2005;11, 837–847.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Wiesner S, Legate K R & Fassler R. Integrin–actin interactions. *Cell Mol. Life Sci.*2005;62, 1081–1099.
- 49) 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.
- 50) Zahnow C A. ErbB receptors and their ligands in the breast. *Expert. Rev. Mol. Med* 2006;8,1–21.
- 51) 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
- 52) 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.

- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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
- 56) 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
- 57) Leona C Y, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides K H. First trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease and adverse pregnancy outcome.*ACOG*;2008:112,5
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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
- 61) Phil K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M.First trimester maternal serum PAPP-A, β HCG and ADAM 12 in prediction of small for gestational age fetuses.*Prenat. Diagn* 2008;28;1131-1135

- 62) 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
- 63) Cooper, D.N. (2002) Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta* 1572, 209-231
- 64) Liu, F.T., Patterson, R.J. and Wang, J.L. (2002) Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 263-273
- 65) Laderach DJ, Compagno D, Toscano MA et al. Dissecting the signal transduction pathways triggered by galectin-glycan interactions in physiological and pathological settings. *IUBMB Life*. 2010 Jan;62(1):1-13.
- 66) Burger O, Pick E, Zwickel J, et al. 2004. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 25: 608–622
- 67) Than NG, Pick E, Bellyei S, et al. 2004. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur J Biochem* 271: 1065–1078
- 68) Than NG, Abdul Rahman O, Magenheimer 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 Oct;453(4):387-400. Epub 2008 Sep 13
- 69) 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. Epub 2008 Aug 28.

- 70) 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.
- 71) Robertson WB, Brosens I, Landells WN. 1985. Abnormal placentation. *Obstet Gynecol Annu* 14: 411–426
- 72) Khong TY, De WF, Robertson WB, Brosens I. 1986. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 93: 1049–1059
- 73) Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. 2001. In vitro ischemiareperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 159: 1031–1043.
- 74) Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol aspects Med* . 2007 Apr;28(2):227-44. Epub 2007 Apr 27.
- 75) Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jan;27(1):13-7.
- 76) Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I et al. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2007 Mar;27(3):258-63.
- 77) Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011 Aug;32(8):598-602. Epub 2011 Jun 8

- 78) Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn.* 2009 Aug;29(8):781-9.
- 79) Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al. 2007. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 197(1): 35.e1–35.e7
- 80) Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Feb;28(2):121-5.
- 81) Fleischer A.C., Manning F.A., Jeanty P., Romero R. (Çeviri: Yüksel A.) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.* Ulusal Tıp Kitabevi, 5. baskı; p: 223-30.
- 82) Schmidt W, Kurjak A. *Color Doppler Sonography in Gynecology and Obstetrics.* Thieme 2005; p: 116-22
- 83) Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quarero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 May; 5(5): 328-3
- 84) Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 18(6): 583-6.
- 85) Gomez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Oct; 26(5): 490-4.

- 86) Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983 Mar; 26;1: 675
- 87) Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep; 193(3): 1208-12.
- 88) Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Mar; 7(3): 182-8
- 89) Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Feb; 9(2): 94-100.
- 90) Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*. 1990 Jun 30; 335(8705): 1548-51.
- 91) Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol*. 1993 Jul; 82(1): 78-83.
- 92) Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and Diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for The Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
- 93) Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb; 101(2): 380-92.

- 94) Greene MF. Screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27; 337(22): 1625-6.
- 95) American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: p: 103-105
- 96) 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 Oct; 98(1): 110-4.
- 97) 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 Aug; 101(8): 669-74.
- 98) 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 preeclamptic pregnancies. *Placenta.* 1994 Jul; 15(5): 511-24
- 99) Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Khan KS. Serum screening with Down's syndrome markers to predict preeclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Aug 4; 8: 33.
- 100) Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Desilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Oct; 30(10): 918-49.
- 101) Kaymaz C. Birinci ve ikinci trimester maternal serum homosistein seviyeleri ve uterin arter Doppler ultrason ölçümleri ile normal plasantasyonun ilişkisi. Uzmanlık tezi; 2007.

- 102) Kwik M, Morris J: Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003 , 43(6): 438-442
- 103) Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, Mantingh A. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1998 Feb; 18(2): 14.
- 104) Laigaard J, Sørensen T, Fröhlich C, et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1086-91
- 105) Spencer K, Vereecken A, Cowans NJ. Maternal serum ADAM12s as a potential marker of trisomy 21 prior to 10 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2008;28:209-11.
- 106) Spencer K, Cowans NJ, Uldbjerg N, Tørring N. First-trimester ADAM12s as early markers of trisomy 21: a promise still unfulfilled? *Prenat Diagn* 2008;28:338-42.
- 107) Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Maternal serum ADAM12s in the late first trimester of pregnancies with Trisomy 21. *Prenat Diagn* 2008;28:422-4.
- 108) Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of firsttrimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated twostage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
- 109) Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free α -hCG and PAPP-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31: 493-502.

- 110) Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal NT, fetal heart rate, free β -hCG and PAPP-A. *Hum Reprod* 2008;23:1968-75.
- 111) Akolekar R, Pérez Penco JM, Skyfta E, Rodríguez Calvo J, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at eleven to thirteen weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(2):72-7. Epub 2010 Mar 23.
- 112) Koster MP, Wortelboer EJ, Cuckle HS, Stoutenbeek P, Visser GH, Schielen PC. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy. *Prenat. Diagnosis* 2009 Dec;29(13):1237-41.
- 113) Akolekar R, Syngelaki A, Betancos J, Kocylowski R, Nicolaides K. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29:1103-1108
- 114) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265-70.
- 115) Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal Serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:23-33.
- 116) Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-82.

- 117) Matwejew a N.J. Cowans b A. Stamatopoulou b K. Spencer b C.S. von Kaisenberg a
Maternal Serum ADAM-12 as a Potential Marker for Different Adverse Pregnancy
Outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:32–39
- 118) 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.
- 119) 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.
- 120) Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiu AT, Nicolaides KH. . Prediction of
preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-
associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at
22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 27: 658–663.
- 121) Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester
placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to
develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2010; 117: 1384–1389.
- 122) Laigaard J, Sorensen T, Placing S, et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease
ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;106:144-9.
- 123) Than NG, Sumegi B, Than GN, et al. 1999. Isolation and sequence analysis of a cDNA encoding
human placental tissue protein 13 (PP13), a new lysophospholipase, homologue of human
eosinophil Charcot-Leyden Crystal protein. *Placenta* 20: 703–710.

- 124) Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11-0 to 13-6 weeks and 21-0 to 24-6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:138-46.
- 125) Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:497-502.
- 126) Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:133-7.
- 127) 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.
- 128) Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. 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.
- 129) 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.
- 130) Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides K. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011;31:135-141.
- 131) Yalçın İ. Söylemez F. Abortus immineslerde prediktif bir markır olarak human koryonik gonadotropin, progesteron, plasental protein 13 (PP13). *Uzmanlık tezi*; 2012.