

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**‘ABORTUS İMMİNENSLERDE PREDİKTİF BİR MARKER  
OLARAK HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN,  
PROGESTERON, PLASENTAL PROTEİN 13’**

**Dr. İbrahim YALÇIN**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ**

**ANKARA  
2012**

## KABUL ve ONAY

### TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.İbrahim YALÇIN'ın tezi ile ilgili " Tez Değerlendirme Jürisi " raporu: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 10.04.2012 tarihli ve B.30.2.ANK.0.20.71.01.900 / 8411 sayılı yazısı üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.İbrahim YALÇIN'ın "*Abortus İmmineşlerde Prediktif Bir Marker Olarak Human Koryonik Gonadotropin, Progesteron, Plasental Protein 13*" konulu tezin sözlü savunması 17.04.2012 tarihinde öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine açık bir toplantıda gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ, Prof.Dr.Acar KOÇ, Prof.Dr.Bülent BERKER'den oluşan Tez Değerlendirme Jürisi anılan toplantıyı takiben bir araya gelmiş ve adayın tezini incelemiştir. Tezin kabul edilmesine oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ

Prof.Dr.Acar KOÇ

Prof.Dr.Bülent BERKER

## ÖNSÖZ

Bu tezin ortaya çıkışında, yürütülmesi ve sonuçlanması aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Feride SÖYLEMEZ'e, laboratuvar aşamasında verdiği desteklerden dolayı Prof. Dr. Hüseyin TUTKAK'a, istatistik aşamasındaki desteklerinden dolayı Yrd.Doç.Dr. Derya Öztuna'ya teşekkürü bir borç bilirim. İhtisas sürem boyunca yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmamadaki emek ve katkılarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sağlık personeline teşekkür ederim. Beni yetiştirip büyüten ve bugünlere getiren aileme, özellikle mesleğime olan inancımı her zaman korumamı sağlayan babam Dr. Hüseyin YALÇIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. İbrahim YALÇIN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

KABUL ve ONAY.....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Abortus İmminens .....	3
2.2. Abortus İmminens ve Maternal Serum Belirteçleri .....	6
2.2.1 Abortus İmminens ve Human Koryonik Gonadotropin .....	8
2.2.2. Abortus İmminens ve Progesteron.....	9
2.3. Plasental Protein 13 .....	11
2.3.1. Preeklampsi ve Plasental Protein 13.....	13
2.3.2. Gebelik Komplikasyonları ve Plasental Protein 13 .....	14
2.3.3. Anöploidi Taraması ve Plasental Protein 13.....	15
2.3.4. Maternal ABO Kan Grupları ve Plasental Protein 13.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi .....	17
3.2. Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması .....	18
3.3. İstatistik .....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Demografik Özellikler.....	19

4.2. HCG, Progesteron, ve PP13 Düzeyleri .....	20
4.3. ABO kan grupları ve PP13 Düzeyleri .....	21
4.4. Abortusların Ayırıcı Tanısında hCG, Progesteron ve PP13 .....	22
4.4.1. hCG İçin ROC Analizi.....	22
4.4.2. Progesteron İçin ROC Analizi .....	23
4.4.3. PP13 İçin ROC Analizi.....	24
5. TARTIŞMA .....	25
6. SONUÇLAR .....	31
ÖZET.....	32
<b>SUMMARY</b> .....	33
<b>KAYNAKLAR</b> .....	34
EKLER.....	44

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>SGA</b>	: Gününe Göre Küçük Fetus
<b>PP13</b>	: Plasental Protein 13
<b>CRL</b>	: Baş-Popo Mesafesi ( <i>Crown-Rump Length</i> )
<b>PAPP-A</b>	: Gebelik İlişkili Plazma Protein A
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>LH</b>	: Lüteinleştirici Hormon
<b>CRDs</b>	: Karbonhidrat Tanıma Alanları
<b>IUGR</b>	: İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>EDE</b>	: Erken Doğum Eylemi
<b>MoM</b>	: <i>Multiple of Medians</i>
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Salgılatan Hormon
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1.	Gebelik haftasına göre hcg değerleri .....	8
Şekil 2.2.	Gebelik haftasına göre progesteron değerleri .....	10
Şekil 2.3.	Galektin ailesi üyeleri .....	11
Şekil 2.4.	Gebelik haftasına göre PP13 değerleri .....	13
Şekil 4.1.	hCG için ROC analiz eğrisi.....	22
Şekil 4.2.	Progesteron için ROC analiz eğrisi .....	23
Şekil 4.3.	PP13 için ROC analiz eğrisi.....	24

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.3.</b> Galektinlerin dokulardaki fonksiyonları .....	12
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	20
<b>Tablo 4.2.</b> Her iki grup için hCG, Progesteron, ve PP13 değerleri .....	20
<b>Tablo 4.3.</b> ABO kan grupları ve PP13 Düzeyleri.....	21



# 1. GİRİŞ

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

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

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

Plasental protein 13 (PP13) çoğunlukla sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen az bilinen bir proteindir (11,12). Placenta ve endometrium arasında proteinlerin bağlandığı ortak feto-maternal kan boşluklarının oluşumunda ve

implantasyonda büyük rol oynadığı düşünölmektedir (13,14). Yeni olarak maternal serum PP13 konsantrasyonlarının preeklampsi, gününe göre küçük (SGA) fetüsler ile komplike gebeliklerde düşük olduğu bulunmuştur (15,16).

Düşük tehditlerinde kullanılan hCG ve progesteron gibi belirteçler plasental kaynaklıdır. PP13 plasental kaynaklı olduğundan bu proteinin düzeyleri abortus imminenslerde değışebilir.

Bu çalışmada abortus imminensi olan ve gebeliği devam eden hastalarla normal sağlıklı gebeliği bulunanlar arasında maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron düzeylerinin karşılaştırılması ve abortus imminensi bulunup abortus gerçekteşen olguların prediksyonunda bu üç hormonun rolü araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Abortus İmminens

Abortus imminens en yaygın obstetrik acillerdendir, ve tanısı, gebeliğin ilk yarısında kapalı bir servikal os'tan kanlı vajinal akıntı ya da kanama görülmesi olarak kabul edilir. Gebelerin yaklaşık olarak %20'sinde 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama olmaktadır, ve yaklaşık olarak bu gebeliklerin yarısı düşükle sonuçlanmaktadır (17). Kardiyak aktivite gözlemlendiğinde risk oldukça azalsa da, bu gebeliklerin yarısı düşük ile sonuçlanacaktır (18). Birçok gebelik kadın gebelik tanısı almadan spontan olarak kaybedilmektedir ve düşük tanısı ağır ve ya gecikmiş bir menstrüasyon nedeniyle gözden kaçmaktadır. Kanamayı takiben düşük olmasa bile bu fetuslar erken doğum, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm için artmış risk altındadırlar. Maternal riskler ise antepartum kanama, plasentanın elle halası ve sezaryandır (17).

İlk trimester düşüklerinin en sık sebebi kromozomal anormalliklerdir. Bunlar arasında en sık saptananı ise trizomi 21'dir (%52), sırasıyla poliploidi (%21) ve monozomi X (%13) görülmektedir (17). Spontan düşükle sonuçlanan çoğu kromozomal anomali maternal ve ya paternal gametogenez hataları, dispermi, ve ya nondisjunction gibi rastlantısal olaylardır. Diğer risk faktörleri arasında ise ileri anne yaşı, önceki gebeliklerden birisinin düşükle sonuçlanması, annenin kötü alışkanlıkları (sigara, alkol, kokain vb.), konsepsiyon döneminde antiinflamatuvar ilaç kullanımı sayılabilir.

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

Dış gebelik, over torsiyonu ve diğer abortus tipleri düşük tehdidini taklit edebileceğinden, vajinal kanama ve ağrının eşlik ettiği erken gebelik dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Düşükte genellikle önce kanama başlar ve bunu birkaç saat ile birkaç gün sonra, kramp tarzında karın ağrısı izler. Ağrı ne şekilde olursa olsun, kanama ve ağrı gebeliğin devamı için kötü prognoz habercisidir (19).

Hastaların ilk değerlendirmesinin ardından fizik muayeneyi takiben gebeliğin yaşımı, lokalizasyonunu ve canlılığını belirlemek için yapılması gereken ilk tetkik ultrasonografidir. Sonografi sıklıkla intrauterin gebelik (viable ve ya nonviable), molar gebelik ve ya kaçınılmaz düşüğün ayırt edilmesinde kullanılır. Canlı bir gebelik ürünü ultrason ile 5-6 gebelik haftasında tespit edilebilir. Sıralanan ultrason bulguları yaklaşan bir gebelik kaybı için prediktiftir. Eğer bu şüpheli bulgulardan herhangi birisi saptanırsa yüksek olasılıklı bir embriyonik/fetal kayıp ihtimalinden dolayı bir hafta içinde bir tekrar ultrason yapılması endikedir. Birden fazla şüpheli bulgu varlığında sonradan bir düşük gelişme ihtimali birkaç kat artar (20).

- Anormal yolk sac: Anormal yolk sac, gestasyonel hafta için büyük, irregüler, kalsifiye ve ya gestasyonel kesede perifer yerleşimli yerine serbest dolaşan şeklinde olabilir. Bir çalışmada yolk sac izlenmeden ortalama gestasyonel kese çapının 13 mm olması nonviable gebelik için %100 tanısal olarak bulunmuştur (21).
- Yavaş fetal kalp atımı: 5 ila 7 gebelik haftalarında dakikada 100 atımdan düşük embriyonik kalp hızı yavaştır (22). Bir çalışmada yavaş kalp hızına sahip 531 embriyoda (6.2 hafta için 100 atım altında, 6.3 ila 7.0 hafta için 120 atım altında) sağkalım oranı %62, normal kalp hızına sahip 1501 embriyoda sağkalım oranı %92'i olarak bulunmuştur (22). Daha düşük kalp hızları yüksek oranda gebelik kaybıyla ilişkilidir; 6 ila 8 gebelik haftalarında 70 atım altında kalp hızında sağkalım sıfırdır (23). 6 ila 7 haftalarda düşük kalp hızına sahip olup 8. haftada normal kalp hızına sahip embriyolarda artmış birinci trimester embriyonik kayıp riski devam etmektedir; bu fetusların dörtte biri kaybedilmektedir (24). Yavaş kalp hızı saptandığı zaman ultrasonla takip gerekmektedir (5 ila 7 gün içinde).

- Küçük kese: Ortalama kese boyutu ve CRL arasında 5 mm'den az fark varlığında küçük kese tanısı konulur (Ortalama kese boyutu - CRL < 5). Bir çalışmada birinci trimesterde normal kalp hızına ve küçük keseye sahip 16 hastanın 15'i (%94), normal kalp hızı ve normal keseye sahip 52 hastanın 4'ü (%8) spontan olarak abort etmiştir (25).
- Kötü gebelik sonuçlarını destekleyici diğer bulgular irregüler konturlara sahip kese, ortalama kese çapının büyüme oranının günlük 1 mm düşük olması, minimal desidual kalınlık ve koryodesidual alanın hipoekojenitesidir.
- Subkoryonik hematoma: subkoryonik hematoma spontan abortus için bir risk faktörüdür. Geniş bir subkoryonik hematoma (gestasyonel kese boyutunun %25 kadarı) göz önünde tutulmalıdır. Yedi çalışmalı bir meta analizde subkoryonik hematomu olanlarda olmayanlara göre spontan abortus riski belirgin olarak artmıştır (%18'e %9) (26).

Abortus imminensin etkin tedavisi yoktur. Sıklıkla önerilmesine karşın, yatak istirahatı düşük tehdidin seyrini değiştirmez. Yapılan çalışmalardan elde edilen *Cochrane* verilerinde yatak istirahatını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır (27). Fakat yine de abortus imminens vakalarında (yatak istirahatının etkisi hakkında yeterli kanıt bulunmamasına rağmen) hastalara kendilerini güvende hissetmeleri için aktif yaşantılarından birkaç gün uzaklaşmaları önerilebilmektedir. Tedavide etkinliği çok araştırılan ajanların başında gelen progesteron hastaların yaklaşık olarak %13 ila 40'ına reçete edilmektedir. Yapılan meta analizlerde vajinal progesteronun düşük oranlarını azaltmada plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (28). Bu nedenle yazarlar progesteronun abortus imminens tedavisinde rutin kullanımını önermemektedir. Progesteron salınımında etkisi olan korpus luteumun devamını sağlayan hCG de etkinlik ve güvenilirlik bakımından abortus imminenslerin tedavisinde değerlendirilmiştir. Yapılan meta analizlerde hCG alan gruplarla plasebo ve ya hiç tedavi almayan gruplar arasında düşük insidansı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (29). Ancak hCG'nin hem anne hem de bebeğe ters olabilecek etkisi saptanmamıştır. Bir başka akıllara gelen soru Rh D negatif kadınlara anti-D immünoglobulin verilip verilmeyeceğidir. Maalesef bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Royal College of Obstetricians and Gynecologists ve American

College of Obstetricians and Gynaecologists kılavuzlarına göre birinci trimester abortus imminenslerinde Rh D alloimmünizasyonu nadir olmasına rağmen 12 haftadan büyük gebeliği olup düşük riski olan sensitize olmamış, ve ya ağır kanamaları olan ve ya tekrarlayan kanamalarla beraber abdominal ağrısı olan Rh D negatif kadınlarda anti-D globulin verilmesi değerlendirilebilir (19).

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

Maternal serum biyokimyası düşük riski olan hastalarda prediksyonda kullanılmış ve hala birçok yeni ajan bu durum hakkında araştırılmaya devam etmektedir (19). Biyokimyasal belirteçlerin çalışılmasındaki amaç hem kanaması olan hastaların prognozunu belirlemek hem de bu hastaların yönetiminde fikir sahibi olmaktır. HCG ve progesteron ölçümü en sık kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir ve hem normal hem de anormal gebeliklerdeki sekresyon paternleri yaygın olarak incelenmiştir. Birçok yeni çalışmada da daha yeni serum belirteçleri çalışılmaktadır.

Birinci trimesterde düşük tehdidi bulunup sonrasında düşük meydana gelen kadınlar gebeliği devam eden düşük tehdidi bulunanlara ve asemptomatik gebe kadınlara göre daha düşük serum hCG değerlerine sahiptirler (30). Başka bir çalışmada gebeliği devam eden düşük riski olan kadınlarda sonradan düşük meydana gelenlere göre bioaktif-immunoreaktif serum hCG oranı daha yüksektir (31). Kontrol grubu ve düşük riski olan hastalar arasında hCG oranları benzerlik göstermektedir.

Birinci trimesterde progesteron konsantrasyonları dar bir değişim göstermektedir. Literatüre göre devam eden canlı birinci trimester gebeliğiyle ilişkili en düşük serum progesteron konsantrasyonu 5.1 ng/ml'dir, ve en az 25 ng/ml'lik tek bir serum progesteron ölçümü %97 olasılıkla devam eden canlı intrauterin gebelik ihtimali taşır, bu da iki artarda hCG ölçümünden daha sensitiftir (32). Al-Sebai ve ark. ilk 18 haftada vajinal kanaması olan 358 kadında 14 ng/ml'den düşük tek bir progesteron ölçümünün anormal ve normal gebelikleri ayırt etmede %87.6 sensitiviteye ve %87.5 spesifiteye sahip olduğunu bulmuşlardır ve erken gebelikte bakılan tek bir serum progesteron ölçümünün erken gebelik kaybında ve uzun dönem

gebeliğin devamının prognozunda değerli olduğu sonucuna varmışlardır. (33). Yeni bir çalışmada Duan ve arkadaşları hCG ve progesteronun kombine ölçümlerinin bu hormonların tek başlarına ölçümlerine daha üstün olduğunu göstermişlerdir (34). Başka bir çalışmada düşük tehdidi olan ve başvuruda fetal kalp aktivitesi olan kadınlarda sonrasında düşük gelişen kadınlara göre serum inhibin A, aktivin A, ve hCG konsantrasyonları belirgin olarak düşük bulunmuş ve aralarında inhibin A en iyi prediktör olarak saptanmıştır (35). Fakat inhibin A'nın fetal kalp atımıyla kombine edildiği bir çalışmada bu kombinasyon düşük riski olan hastalarda düşük gelişiminin tahmininde tek başına fetal kalp atımına üstün bulunmamıştır (36).

Schmidt ve arkadaşları daha sonra düşük gerçekleşen ve düşük tehdidi olan kadınların 5-7 gün boyunca sabit ve ya artan ovarian karsinoma antijen Ca125 konsantrasyonlarına sahip olduğunu, bunun yanında gebeliği devam edenlerin sürekli düşük ve ya zamanla düşen Ca125 konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (37). Ayrıca çalışmacılar tek bir Ca125 ölçümünün anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada ise Fiegler ve arkadaşları birinci trimesterde vajinal kanaması olan 200 kadında en az 43.1 IU/ml'lik tek bir Ca125 ölçümünün yüksek bir riskte düşük ihtimaliyle ilişkili olduğunu saptamışlardır (38).

Fetal kalp aktivitesi olan 128 semptomatik kadında gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) konsantrasyonları normal kontrollere göre daha düşük bulunmuştur ve düşük için prediktif değeri sadece %18.7'dir (39). FASTER çalışmasında PAPP-A seviyesinin %5 persentilin altında olmasının spontan fetal kayıpla belirgin olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (40). Son olarak yeni bir çalışmada da PAPP-A ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri araştırılmıştır. PAPP-A seviyeleri spontan abortuslarda normal gebeliklere göre belirgin olarak düşük bulunmakla beraber VEGF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (41).

### 2.2.1 Abortus İmminens ve Human Koryonik Gonadotropin

HCG, sınıtyotrofoblastlardan salgılanan 36700 d ağırlığında glikoprotein bir hormondur (17). İki nonkovalent bağ olan  $\alpha$  ve  $\beta$  subunitlerinden oluşmaktadır. Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) ile  $\alpha$  subunitleri benzerdir fakat  $\beta$  subuniti hCG'ye spesifiktir. Normal gebeliklerde trofoblastlardan üretilen hCG luteotropiktir ve korpus luteumun görevinin devamını sağlar. HCG'ye yanıt olarak korpus luteum artan konsantrasyonlarda progesteron, 17-alfa-hidroksiprogesteron, ve östradiol üretmektedir ve relaksin sekresyonunu stimüle etmektedir. 8. haftadan sonra bu görevi plasenta üstlenmektedir. HCG maternal kan akımında ilk olarak implantasyon gününde görülmektedir. Kan düzeyleri her iki günde bir iki katına çıkmaktadır. Yarı ömrü 32 ila 37 saattir. Transvajinal ultrasonda gestasyonel kesenin ilk görülebileceği yaklaşık gebeliğin 4. haftası civarında hCG seviyeleri yaklaşık olarak 1000 IU/L'dir. HCG seviyeleri ilerleyen gebelik haftasıyla birlikte artmakta ve 10. gebelik haftasında 100000 IU/L maksimum seviyesine ulaşmaktadır. 20. gebelik haftasında 10000 ila 20000 IU/L seviyesine düşmekte ve gebeliğin sonuna kadar bu düzeylerde kalmaktadır (Şekil 2.1).



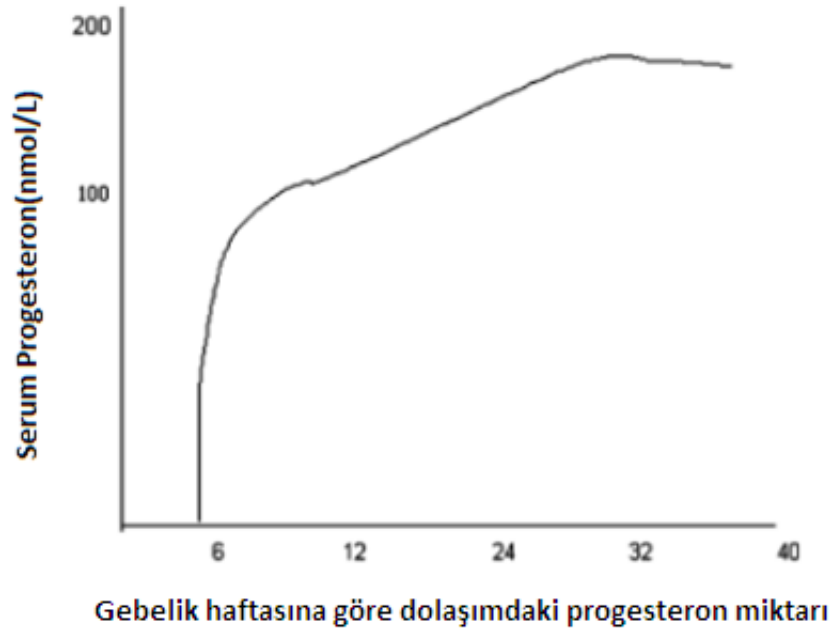
Şekil 2.1. Gebelik haftasına göre hcg değerleri (17)



Ho ve arkadaşları normal ve anormal gebeliklerde hCG seviyelerini araştıran çalışmalarında anormal gebeliklerde hCG üretiminde defekt olduğunu ve hCG artış oranının ve biyolojik aktivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (42). FASTER çalışmasında hCG seviyelerinin birinci persentilin altında olmasıyla spontan gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmuştur (40). Florio ve arkadaşları düşük tehdidi olan hastalarda düşük hCG seviyeleri saptananlarda 3 hafta sonra düşük meydana geldiğini saptamışlardır ve bu hCG sekresyon düşüşünün erken trofoblast disfonksiyonun sebebiyle olduğunu düşünmüşlerdir (35).

### **2.2.2. Abortus İmminens ve Progesteron**

Progesteron korpus luteumun primer ürünlerinden bir tanesidir. Erken gebelikte desidial fonksiyon ve doku bütünlüğü sağlanması için ve ayrıca myometrial sessizliğin sağlanması için gereklidir (17). Progesteron 6. gebelik haftasından önce tamamaen korpus luteumdan kaynaklanır ve yedinci haftadan sonra üretimi plasentaya kaymaktadır ve bundan sonra plasental progesteron gebeliğin devamı için yeterlidir. 12. haftadan sonra progesteronun tek kaynağı plasentadır. Normal menstrüel siklusun foliküler fazında progesteron konsantrasyonları 2 nmol/L'den düşüktür. Konsepsiyon sikluslarının luteal fazında progesteron konsantrasyonları LH tetiklenmesi gününde 2 ila 4 nmol/L'ye çıkmakta ve sonraki 7 gün boyunca yaklaşık olarak 20 ila 70 nmol/L seviyelerinde plato çizmektedir. Daha sonra konsantrasyonları 7. gebelik haftasına kadar artmakta ve sonrasında 10. gebelik haftasına kadar plato çizmektedir, sonrasında ise terme kadar kademeli olarak artmaktadır (Şekil 2.2). Termde progesteron konsantrasyonları 200 ila 600 nmol/L arasında değişmektedir.



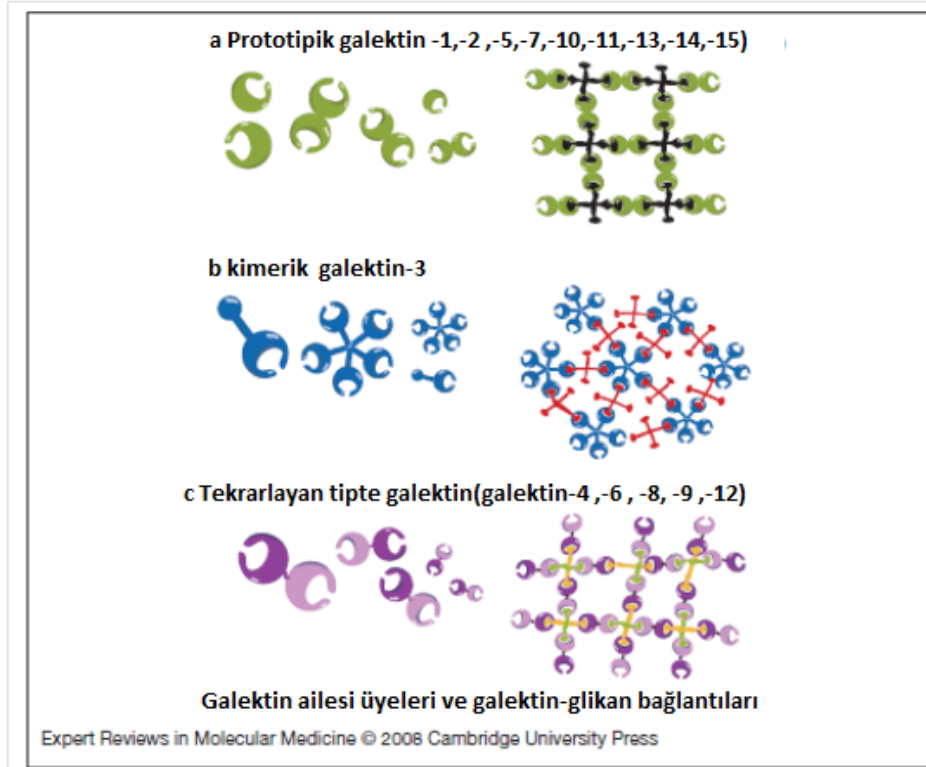
**Şekil 2.2.** Gebelik haftasına göre progesteron değerleri (17)

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

Erken gebelikte progesteron üretimi trofoblastik dokunun durumunu ve korpus luteal-trofoblastik aksın çalışmasını yansıtmaktadır. Çeşitli çalışmalar erken gebelik kayıplarında azalmış progesteron seviyelerini göstermiştir. Bu durumun luteal-plasental aksı etkileyen anormal implantasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ugurlu ve arkadaşları çalışmalarında spontan düşük yapanlarda normal intrauterin gebeliklere oranla progesteron seviyelerini belirgin olarak daha düşük saptamışlardır (41). Progesteron seviyelerinin anormal gebeliklerle normal olanları ayırmada önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Çeşitli çalışmalarda bu sonucu desteklemektedir (43,44).

### 2.3. Plasental Protein 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 (45). 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 2.3) (46).



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 2.3. Galektin ailesi üyeleri (46)

Bazı galektinlerin karbonhidrat bağımlı alanlarıyla çeşitli sayıda farklı hücre yüzey antijen ve ya reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan tabloda galektinlerin spesifik bireysel bir reseptörleri bulunmamaktadır fakat her biri uygun oligosakkarid içeren bir takım hücre yüzey ve ya 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 (47). Galektinler tarafından ortaya çıkarılan bazı intraselüler mekanizmalar tablo 2.3’de özetlenmiştir (48).

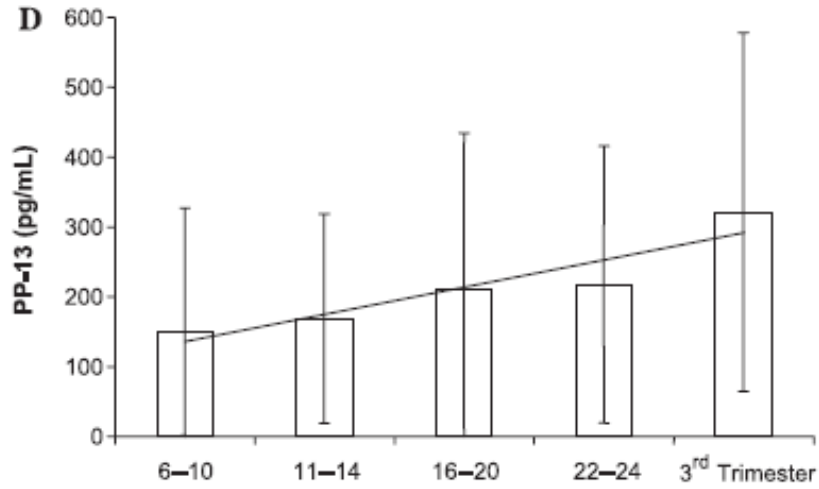
**Tablo 2.3.** Galektinlerin dokulardaki fonksiyonları (48)

Doku/hücre	Fonksiyon	Galektin	Sinyal yolu
Embriyonik hücre/Blastokist	Hücre siklus arresti	Galektin-1	FosB
	Büyüme/İmplantasyon	Galektin-15	JNK
Konnektif doku	Adiposit proliferasyonu	Galektin-3	?
	Adiposit diferansiyasyonu	Galektin-12	C/EBP $\alpha\beta$ , PPAR $\gamma$ , Akt, ERK, CREB
Eklem/Kemik	Doku gelişimi	Galektin-3	Runt
	Osteoblast proliferasyonu	Galektin-9	c-SRC, ERK
Kas	Myojenik fonksiyon	Galektin-1	?
Epidermis	Cilt formasyonu	Galektin-3	ERK
	Keratinosit Tamiri	Galektin-7	P53, JNK, cytochrome c, caspase-3, ROS
Endotel	Vasküler düz kas hücre adezyonu	Galektin-1	FAK
	Neovaskularizasyon	Galektin-3	FAK, ERK ½
Nöral doku	Astrosit diferansiyasyonu	Galektin-1	DeltaFosB
	Nöronal diferansiyasyon	Galektin-3	RAS, MAPK

Plasental protein 13 (PP13) 32-kD ağırlığında bir dimerdir ve plasentada sentezlenen bir grup proteinin üyesidir (13). 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 (14,49,50). Bir galektin olan PP13’ün plasenta ile endometrium arasındaki N-asetil glukozamin gibi ekstraselüler matriksdeki proteinlerine yüksek

afinitesi olduğu gösterilmiştir (14). Bu özelliği nedeniyle diğer galektinlerde olduğu gibi hücre proliferasyonu, migrasyon, doku diferansiyasyonu, inflamasyon, immün yetmezlik ve malign durumlarda potansiyel rol oynadığı düşünülmektedir (51,52). Ayrıca lysophospholipase-A olarak etki ederek plasental implantasyona ve maternal spiral arteriyal yapılanmasına yardım etmektedir (13,14,53).

Normal gebeliklerde 3. trimester PP-13 düzeyleri 1. trimester düzeylerinden yüksektir (13). 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 2.4). 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 2.4. Gebelik haftasına göre PP13 değerleri (13)

### 2.3.1. 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 (54-56). Bu invazyon konseptusunun 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 (57).

PP-13 maternal arteriyal yapılanmadaki rolünden ötürü preeklampsi prediksyonunda birinci trimester belirteci olarak değerlendirilmiştir (58). Vaka kontrollü prospektif bir çalışmada sonradan preeklampsi gelişen ve 34. haftadan önce doğum gerektiren 10 gebe kadın ve 423 kontrol gebeliğin 11-13 haftalarında incelenmiştir (59). 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 düşük, bunun yanında pulsatile indeksi daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak birinci trimester taramasında uterin arter Doppleriyle kombine serum belirteçlerinin preeklampsi prediksyonunda en etkili metod olabileceği desteklenmektedir.

Çeşitli çalışmalarla preeklampitik hastalarda düşük birinci trimester PP13 düzeyleri saptanmıştır (60,61). Fakat Khalil ve ark. ilk defa risk sahibi olan gebelerde birinci trimester PP13 düzeylerini araştırmışlar ve düşük olarak bulmuşlardır (62). PP13'ün azalmış düzeylerinin erken gebelikte azalmış trofoblastik invazyona yol açtığını ve bunun da sonradan preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gelişme riskini arttırdığını düşünmüşlerdir.

### **2.3.2. Gebelik Komplikasyonları ve Plasental Protein 13**

Plasental yetersizliğe yol açan anormal plasental gelişim intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum eylemi (EDE), SGA, makrozomi ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir. Plasentasyon ve implantasyondaki etkisinden dolayı PP13'ün

gebelik komplikasyonlarındaki rolü araştırılmıştır. PP13'ü gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Chafetz ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada maternal serum PP13 seviyeleri kontrol grubunda 1.0 MoM iken IUGR ve EDE'de azalmış olarak bulunmuştur, sırasıyla 0.6 ve 0.6 MoM (15). Cowans ve ark. ise bu çalışmanın aksine IUGR ve PTD'li olgularda PP13 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Fakat bu bulguların aksine bu çalışmada makrozomi olgularında PP13 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Makrozomi olgularında görülen bu artış PP13'ün fetal büyüme ve gelişmedeki tahmini rolünü desteklemektedir (63). PP13 ve gebelik komplikasyonlarının net ilişkisi hakkında daha fazla sayıda çalışma planlanmaktadır.

### **2.3.3. Anöploidi Taraması ve Plasental Protein 13**

Daha önceki çalışmalarda anöploidilerde (özellikle trizomi 18 ve 13) plasentanın anormal gelişiminden söz edilmiştir (64). Bu yüzden plasenta tarafından üretilen şu an kullanılan PAPP-A, hCG ve inhibin gibi tarama belirteçleri bu tür gebeliklerde değişebilir. PP13 plasenta tarafından üretildiğinden dolayı konsantrasyonlarının trizomik gebeliklerde etkilenip etkilenmeyeceği araştırılmıştır. Bu nedenle yapılan ilk çalışmada down sendromlu olgularda PP13 MoM'ı 0.91 olarak bulunmuştur (65). Bu değer kontrol grubundan farklı olmamakla beraber trizomi 18 ve 13 olgularında MoM değerleri düşük bulunmuştur. PP13 MoM değerleri PAPP-A ve  $\beta$ -hCG MoM değerleriyle uyumlu bulunmuştur. PP13'ün down sendromu için iyi bir belirteç olmadığı düşünülmeyle beraber anöploid gebelikleri öploid gebeliklerden ayrılmasının geliştirilmesinde PP13'ün birinci trimester taramasına eklenmesinin iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüştür. Yeni yapılan bir çalışmada da PP13 değerlerinin trizomi 21 de değişmediği fakat trizomi 18 ve 13 de azaldığı bulunmuştur (66). Fakat çalışmacılar şu anki tarama testine PP13 eklenmesinin tarama sonuçlarının iyileştirilmesine bir katkı sağlamayacağı görüşüne varmışlardır.

#### **2.3.4. Maternal ABO Kan Grupları ve Plasental Protein 13**

ABO kan grubu antijenleri epitel, endotel ve eritrosit tarafından eksprese edilen hücre yüzey glikokonjugatlarına bağlı oligosakkaridlerdir (67). Enfeksiyonlar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve hematolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara duyarlılıklar ABO kan gruplarıyla ilişkilidir (68). ABO kan grupları faktör 8 ve von Willebrand faktör plazma konsantrasyonlarında anahtar bir etkidir (69). PP13, ABO kan grubu antijenlerinin terminal pozisyonunda yer alan beta-galaktozidazlara bağlanabilen bir galektindir (14,52). Bu yüzden Than ve ark. tarafından ABO kan grubu antijenlerinin PP13 düzeylerine olan etkisi araştırılmıştır (70). Çalışmacılar ABO kan grubunun maternal serum PP13 düzeylerini etkilediğini bulmuşlardır. AB kan grubuna sahip hastalarda daha düşük maternal serum PP13 düzeylerine, B kan grubunda ise daha yüksek maternal serum PP13 düzeyleri bulmuşlardır. PP13 gibi galektinlerin biyoyararlanımının ABO kan grubuyla ilişkili olabileceğini bu yüzden de galektinleri kanda belirteç olarak araştırırken ABO kan grubu durumu dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı antenatal takip polikliniğine Ekim 2010 ile Ekim 2011 tarihleri arasında başvuran tekil gebeliği olan hastalar dahil edildi. Tüm olgulara çalışmanın ayrıntılarıyla ilgili bilgi verildi ve ardından çalışmaya katılmak isteyenlere 'Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu' (Ek. 1.) aracılığı ile çalışma için izinleri alındı.

Hastalara özellikle obstetrik, jinekolojik ve aile öyküsü olmak üzere detaylı anamnez alınmıştır. Araştırmaya abortus imminens ve gebe kontrol grubu olmak üzere toplam 110 hasta dahil edilmiştir. Abortus imminens, devam eden gebeliği bulunup vajinal kanama hikayesi olan 14 haftadan küçük gebeler olarak tanımlanmıştır. Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmıştır ve ultrason ile CRL'ye bakılarak doğrulanmıştır. Son adet tarihi ve CRL'ye göre hesaplanan gebelik haftasında >7 gün tutarsızlık durumunda gebelik haftası yeniden hesaplanarak doğrulanmıştır. Çalışmaya 14 haftadan küçük spontan olarak gebe kalmış olgular dahil edilmiştir. Çalışmaya çoğul gebelikler, fetal anomali ve kromozomal anormallikler, annede preeklampsi hikayesi, konjenital uterin anomaliler, uterin kaviteye baskı yapan büyük myomları olan hastalar, tanı almış idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar, maternal sistemik lupus eritematosus, maternal diabetes mellitus, maternal hipo-hipertiroidi olan hastalar dahil edilmemiştir. Abortus imminens grubuna 42 gebe, normal kontrol grubuna ise 68 gebe dahil edilmiştir. Abortus imminens grubundaki 6 hastanın gebeliği abortus ile sonuçlanmıştır. Abortus 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması olarak tanımlanmıştır. Hastalar hakkında elde edilen veriler ve hastaların bilgileri 'Hasta İzlem Formu' (Ek. 2.) üzerine kaydedilmiştir.

### 3.2. Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Abortus imminens ve normal kontrol gebe grubundaki hastalardan ilk başvuru esnasında  $\beta$ -hCG ve progesteron düzeyleri gönderilerek (hCG ve progesteron kit; Chemiluminescent Immunoassay yöntemi ile çalışılmıştır) eşzamanlı olarak antikoagülan ve ya diğer katkı maddeleri içermeyen düz tüplere periferik ön kol venlerinden 10 ml kan örneği alınıp pıhtılaşmasının sağlanması için 30 dk beklenmiştir. Daha sonra 3000xg'de 15 dk santrifüj edilerek ayrıştırılmış olan serum örnekleri 1,5 ml olacak şekilde eppendorf tüpüne aktarılmış ve -80 °C'de saklanmıştır. -80 °C'de saklanan serum örnekleri bütün hastalar tamamlandıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında Human placental protein 13 (PP13) ELISA Kit kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim bağlı immün assay; ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır. Standart eğrinin lineer aralığından daha yüksek düzeyde pp13 düzeyi saptanan serum örnekleri ikinci kez çalışılmıştır.

### 3.3. İstatistik

Verilerin analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama±standart sapma [ortanca (minimum-maximum)], sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde), tanımlayıcı istatistik olarak kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilen değişkenler açısından bağımsız grup karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. HCG, Progesteron ve PP13 sonuçlarının abortus imminens grubunda yer alan bireylerin düşük yapma olasılıklarını belirlemede kullanılıp kullanılmayacağıının belirlenmesinde ROC analizinden yararlanılmıştır. Bu analiz kapsamında eğri altında kalan alan ve istatistiksel anlamlılığı değerlendirilerek ilgili parametreler için bir kesim noktası hesaplanıp hesaplanamayacağına karar verilmiştir. Uygun olan parametreler için Youden Index kullanılarak kesim noktası belirlenmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamız A.Ü. Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 12-217).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya ekim 2010 ve ekim 2011 arasında 68 normal gebe ve 42 abortus imminens dahil edilmiştir. Abortus imminens devam eden gebeliği bulunup vajinal kanama hikayesi olan gebeler olarak tanımlanmıştır. Abortus imminens grubundaki hastaların 6'sında spontan abortus gerçekleşmiştir. Her iki grupta demografik özellikler, hCG, progesteron, ve PP13 düzeyleri karşılaştırılmıştır ve abortus gerçekleşen hastalarda bu hormonların düzeylerine bakılarak abortus gelişme olasılığını belirlemede kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

### 4.1. Demografik Özellikler

Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, canlı doğum, abortus hikayesi, vücut kitle indeksi, ve kan grubu değerlendirilmiştir. Yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, canlı doğum, abortus hikayesi, ve vücut kitle indeksi için istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1). Fakat normal grup ve abortus imminens grupları arasında kan grupları için istatistiksel açıdan fark saptanmıştır (p:0.015). Özellikle A ile B kan gruplarının dağılımı gruplarda farklılık göstermektedir (p:0.001). Normal grupta %51,7 ile A kan grubu oranı daha yüksek iken abortus imminens grubunda %29,7 ile B kan grubu oranı daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

<b>Karakteristik özellikler</b>	<b>Normal grup (n=68)</b>	<b>Abortus İmminens (n=42)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (yıl)	26.7±4.18	28.3±5.75	0.106
Gravida*	2 (0-5)	2 (1-4)	0.479
Gestasyonel gün*	60 (42-91)	70 (42-96)	0.058
Parite*	1 (0-3)	0.5 (0-3)	0.628
Canlı doğum*	1 (0-3)	0 (0-3)	0.759
Abortus hikayesi*	0 (0-2)	0 (0-2)	0.057
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>+</sup>	24.48±4.33	25.08±3.38	0.286
Kan grubu	30 (%51.7)	9 (%24.3)	
A	5 (%8.6)	11 (%29.7)	

<sup>+</sup>:Ortalama±Standart sapma, \*: Ortanca (Minimum-Maksimum)

## 4.2. HCG, Progesteron, ve PP13 Düzeyleri

Her iki grupta da progesteron ve PP13 düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0.653 ve p:0.062). Serum hCG düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p:0.018). Abortus imminens grubunda median serum hCG konsantrasyonu 84507 IU/L iken normal gebe kontrol grubunda bu değer 107561 IU/L ile daha yüksektir.

**Tablo 4.2.** Her iki grup için hCG, Progesteron, ve PP13 değerleri

	<b>Normal grup (n=68)</b>	<b>Abortus</b>	<b>İmminens</b>	<b>p-değeri</b>
hCG, IU/L	107561	84507		0.018
Progesteron, ng/ml	21,14	22,56		0.653
PP13, pg/ml	84,36	105,3		0.062

Median değerler kullanılmıştır

### 4.3. ABO kan grupları ve PP13 Düzeyleri

Her bir ABO kan grubu için maternal serum PP13 düzeylerine bakılmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.849).

**Tablo 4.3.** ABO kan grupları ve PP13 Düzeyleri

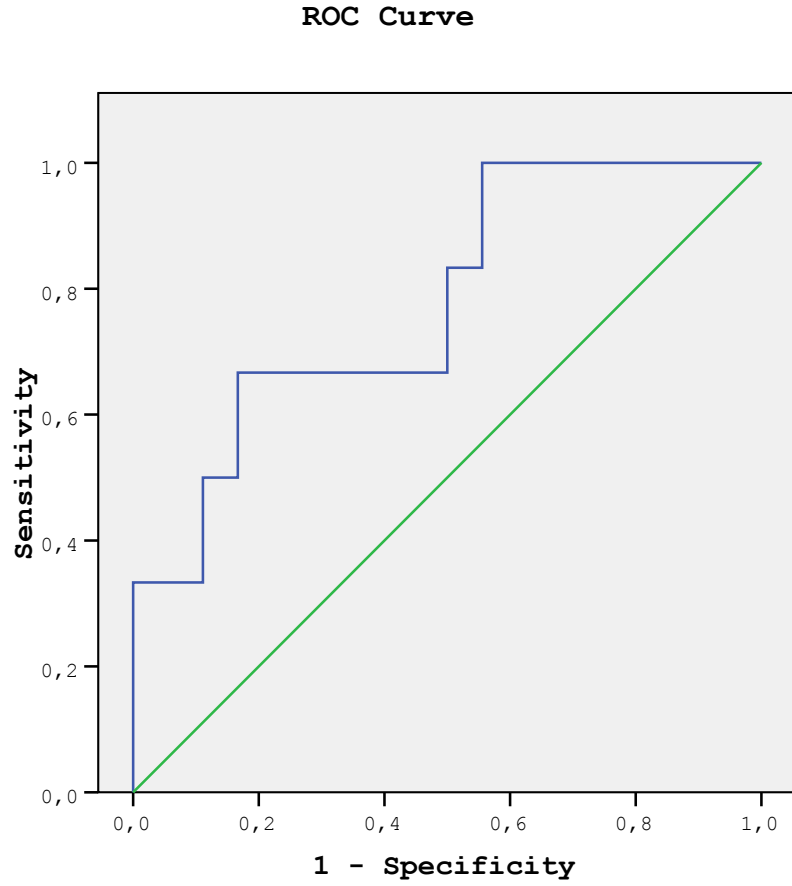
	<b>O</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>AB</b>	<b>Toplam</b>
n	34	39	16	6	95
PP13 konsantrasyonları	104,20	115,78	116,46	87,75	109,98

Median değerler kullanılmıştır

#### 4.4. Abortusların Ayırıcı Tanısında hCG, Progesteron ve PP13

##### 4.4.1. hCG İçin ROC Analizi

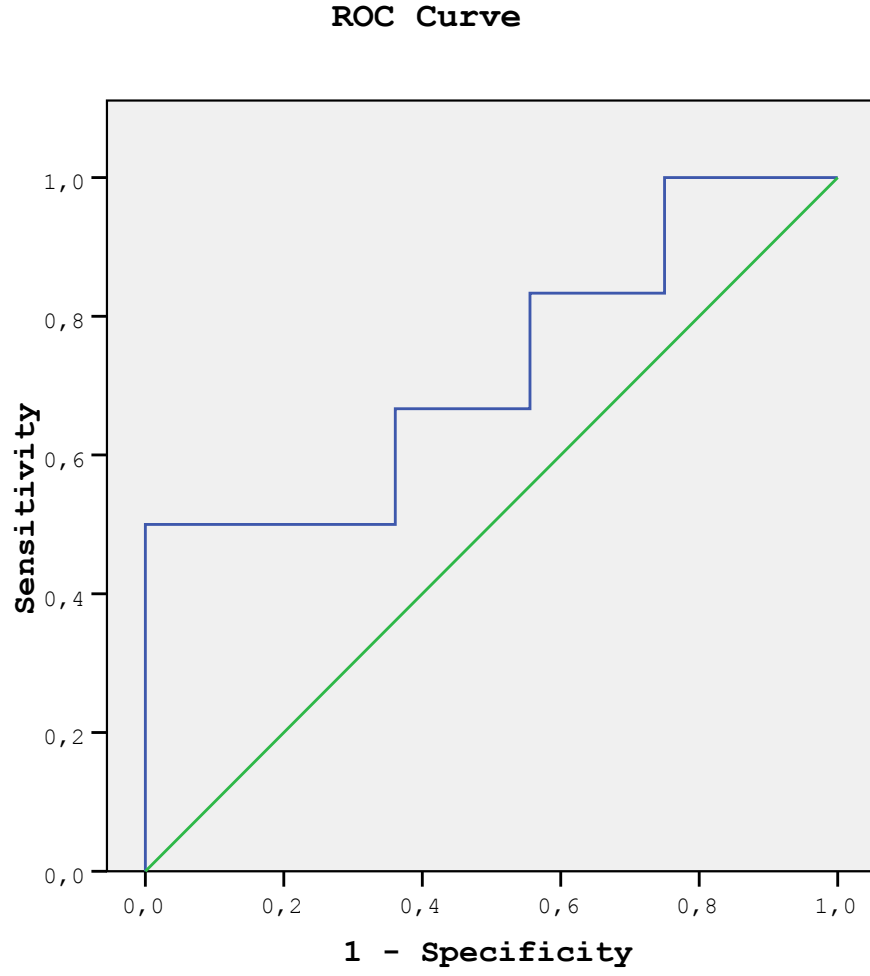
ROC analizi, hCG değerlerinin abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede kullanılabileceğini göstermiştir (p:0.031). Eşik değer olarak  $hCG \leq 61178$  olarak alındığında sensitivite %66,667, spesifite ise %77,778'dir (%95 CI 0.580-0.976).



**şekil 4.1.** hCG için ROC analiz eğrisi

#### 4.4.2. Progesteron İçin ROC Analizi

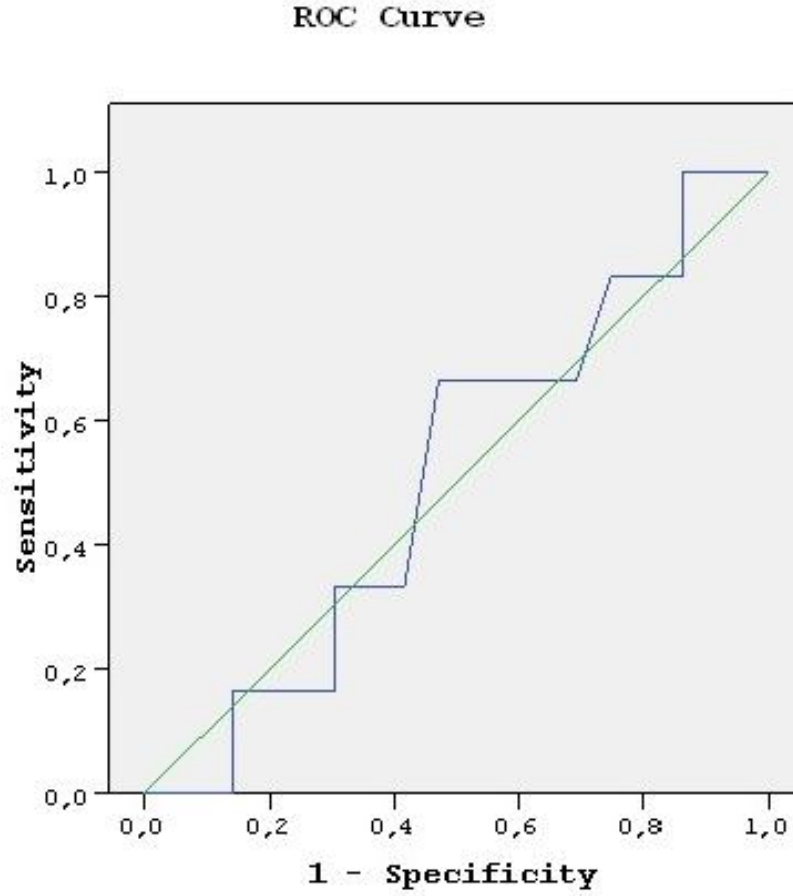
ROC analiz eğrilerinde, abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede progesteron değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p:0.084$ ).



**Şekil 4.2.** Progesteron için ROC analiz eğrisi

#### 4.4.3. PP13 İçin ROC Analizi

ROC analiz eğrilerinde, abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede PP13 değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p:0.914$ ).



**Şekil 4.3.** PP13 için ROC analiz eğrisi



## 5. TARTIŞMA

Abortus imminens en sık görülen obstetrik acillerden birisidir, ve bu hastalar hem spontan abortus hemde daha sonraki gebelik komplikasyonları açısından artmış riske sahiptirler. Düşük tehditlerinin prediksyonu için birçok maternal serum belirteci incelenmekle beraber bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili bir serum belirteci bulunmamaktadır. Birinci trimester human koryonik gonadotropin (HCG) ve progesteron düşük tehditlerinin tek tutarlı belirteci olmayı sürdürmekle beraber bunların prediktif değerleri düşüktür. Plasental protein 13 son zamanlarda erken başlangıçlı preeklampsi tanısında kullanılan yeni bir serum belirtecidir (58-62), ve implantasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda yeni bir serum belirteci olan PP13'ü, hCG ve progesteron ile birlikte abortus imminenslerdeki prediktif rolünün varlığı açısından araştırdık. Öncelikle normal gebe grubu ile abortus imminens grubu arasındaki maternal serum hCG, progesteron ve PP13 düzeyleri karşılaştırıldı. Daha sonra bu hormon düzeyleri abortusların ayırıcı tanısı için incelendi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız PP13'ün abortus imminenslerde prediktif bir belirteç olarak araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışma başlangıcından önce yapılan değerlendirmede vajinal kanaması bulunan bütün hastaların hemodinamik olarak stabil olduğu belirlenmiştir. Abortusların yaşla olan ilişkisine bakacak olursak maternal yaşın yanı sıra pariteyle de birlikte abortus oranının arttığı gösterilmiştir. Abortus insidansı 20 yaşın altındaki kadınlarda %12 iken, 40 yaşın üstündeki kadınlarda %26'ya yükselerek ikiye katlanmaktadır (17). Çalışmamızda gruplar arasında yaş, gravida, gestasyonel gün, parite, canlı doğum, abortus hikayesi, vücut kitle indeksi gibi demografik özellikler açısından bir fark bulunmamıştır. Kan grupları açısından abortus imminens grubunda %29.7 ile B kan grubu daha fazla iken, normal kontrol grubunda ise %51.7 ile A kan grubu daha fazladır. Abortus imminens grubundaki 42 hastanın altısının gebeliği abortus ile sonuçlanırken kalan diğer 36 hastanın gebeliği devam etmektedir ve ya canlı doğum ile sonuçlanmıştır.

hCG  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak adlandırılan iki subünitten oluşan glikoprotein bir hormondur. HCG neredeyse tamamen sinsityotrofoblastlardan sentezlenmektedir. HCG biyosentezi  $\beta$  subününün miktarıyla regüle edilmektedir ve üretiminin sitotrofoblastlardan salgılanan GnRH, aktivin ve inhibin ile kontrol edildiği düşünülmektedir (17). Preovulatuvar luteinize hormon artışından 8 gün sonra siklusların %5'inde, 9 gün sonra %16'sında, 10 gün sonra %53'ünde ve 11 gün sonra %100'ünde hCG saptanabilir. Kandaki hCG seviyesi hızlıca artarak 8-10 gebelik haftalarında 50000-100000 mIU/ml' ye ulaşır. Abortus imminensin prognozunun saptanmasında hCG tek başına ve ya farklı serum belirteçleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada abortus ile düşük  $\beta$ -hCG seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir (7-9, 40, 71). Fakat viable bir gebelik saptandıktan sonra daha sonraki bir kaybın prediksyonunda kullanımı hala değerlendirilmektedir. Florio ve ark. abortus imminens olup 3 hafta içerisinde abortus gelişen olgularda düşük hCG seviyeleri göstermişlerdir ve bu düşüşün erken trofoblast disfonksiyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (35). Johns ve ark. abortus imminens grubunda normal kontrol grubuna göre daha yüksek hCG değerleri bulurken, abortus imminens olup abortus ile sonlanan gebeliklerde daha düşük hCG seviyeleri bulmuşlardır (44). Bu düşüşün sebebini, azalmış plasental kitle sonucu maternal oksijene kanın plasentaya aşırı akımı ve bu yüzden plasentada geri dönüşsüz hasar meydana gelerek plasental hormon üretiminin azalması olarak açıklamışlardır. Bu hasar plasentanın büyük çoğunluğunu etkilerse komplet abortusun gerçekleşebileceği, sınırlı bir hasar mevcudiyetinde ve hCG gen ekspresyonu etkilenmediyse reaktif artmış hCG üretimi olabileceği düşünülmüştür. Al-Sebai ve ark. tek bir hCG ölçümünün viable ve non-viable gebeliklerin ayırımında %88 sensitiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Osmanağaoğlu ve ark. abortusların saptanmasında 20 ng/ml  $\beta$ -hCG tahmini eşik değeri için %91 sensitivite, %82 spesifite bulmuşlardır (72). Yine yeni bir çalışmada ortalama serum hCG seviyeleri düşük gerçekleşen gebeliklerde devam edenlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (34). Bu çalışmada eşik değer olarak hCG 7236 IU/L olarak alındığında sensitivite %64.1, spesifite %81.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının ortalama 5 gebelik haftasında bulunmasından ve hCG seviyesinin erken gebelikteki dalgalanmasından dolayı, çalışmacılar bu eşik değerini daha fazla araştırılması gerektiğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda da benzer olarak serum hCG düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0.018). Abortus imminens grubunda median serum hCG konsantrasyonu 84507 IU/L iken normal gebe kontrol grubunda bu değer 107561 IU/L ile daha yüksektir. Ayrıca ROC analizi, abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede hCG değerlerinin kullanılabilceğini göstermiştir (p:0.031). Eşik değer olarak hCG  $\leq$  61178 olarak alındığında sensitiviteyi %66,6, spesifiteyi ise %77,7 olarak bulduk. Bu eşik değerinin bizim çalışmamızda Duan ve ark. çalışmasına göre daha yüksek bulunmasının sebebi bizim çalışmamızda katılımcıların ortalama gebelik haftası 10 iken diğer çalışmada 5 idi. Bu tür farklılıklar oluşmaması için Johns ve ark. birinci trimester hormon düzeylerindeki gestasyon haftasına bağlı değişiklikleri kontrol etmek için kendi popülasyonlarındaki median değerleri kullanarak analiz için MoM değerlerini hesaplamışlardır (44). Çalışmamız ve literatüre baktığımızda görülmüştür ki hCG seviyelerinin çeşitli çalışmalarda farklı düzeylerde saptanmasından dolayı bu eşik değerinin klinik anlamı için daha fazla sayıda hasta grupları içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hCG değerlerindeki bu farklılıkların giderilmesi için analizlerde MoM değerleri incelenmelidir.

Progesteron oksitosin aracılı myometrial aktivite inhibisyonu ve prostaglandin eksitasyon inhibisyonu yaparak gebeliğin devamında önemli bir role sahiptir. Kan progesteron seviyesi 7. ve 10. haftalarda hafif olarak düşmektedir. Bu haftalar arasında progesteron sentezi hem korpus luteum hem de plasentadan olmaktadır. Bu haftalardan sonra progesteron tamamen plasentadan üretilmektedir ve gebeliğin sonuna kadar seviyeleri artmaktadır. Erken gebeliğin prognozunda progesteron düzeylerinin ölçümünün çok önemli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (33, 44, 73, 74). Stovall ve ark. göre devam eden canlı birinci trimester gebeliğiyle ilişkili en düşük serum progesteron konsantrasyonu 5.1 ng/ml'dir, ve en az 25 ng/ml'lik tek bir serum progesteron ölçümü %97 olasılıkla devam eden canlı intrauterin gebelik ihtimali taşır, bu da iki artarda hCG ölçümünden daha sensitiftir (32). Hatta bazı çalışmalar yerleşimi bilinmeyen gebeliklerin saptanmasında progesteronun kullanılabilirliğini değerlendirmişlerdir (75,76). Fakat bu çalışmalar, abortus imminensin prognozunun prediksyonunda ayrıca bir analiz sağlamamıştır. Cowan ve ark. normal gebeliğin saptanması için en iyi serum progesteron ayırım

değerini 10 ng/ml olarak saptarken (77), McCord ve ark. serum progesteron değeri < 15 ng/ml olan olgularda %62 gibi yüksek spontan abortus oranı saptamışlar, ayrıca serum progesteron değeri < 15 ng/ml olan %22 olgunun sağlıklı gebelik grubunda olduğunu bulmuşlardır (78). Yine yeni bir çalışmada 15 ng/ml eşik değer için %60 abortus oranı ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (72). Duan ve ark. ortalama serum progesteron seviyelerini düşük gelişen hastalarda düşük riski olup devam eden gebeliklere göre belirgin olarak düşük saptamışlardır. Ve düşük riski olup devam eden gebeliklerde de normal intrauterin gebeliklere göre progesteron seviyelerini belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Progesteron için 16 ng/ml eşik değer olarak alınmış ve tek bir progesteron ölçümünün prognozu belirlemede %76.1 sensitiviteye ve %70.4 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (34). Daily ve ark. 8 haftaya kadar olan gebelikleri incelemişler ve progesteronun normal gebelikleri anormal gebeliklerden ayırt etmede kullanılabileceğini göstermişlerdir (79). Anormal gebeliklerdeki azalmış progesteron, plasentanın düşük kan akımlı relatif anoksik bir organdan daha yüksek kan akımlı bol oksijenli bir organ haline gelişiyle kolesterol sentezi için gerekli olan oksijen düzeylerindeki değişiklik ile açıklanabilir (80). Hipoksik çevreden dolayı anormal gebeliklerde progesteron sentezinde bir defekt olabilir. Çalışmamızda kontrol grubu ve abortus imminens grubu arasında progesteron düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.653). Abortus imminens grubunda spontan abortusların prediksyonu için yapılan ROC analizlerine bakınca da progesteron değerlerinin kullanılmasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p:0.084). Spontan abortus gerçekleşen hastaların sayısındaki azlığa bağlı bu sonucun oluştuğu düşünülmüştür.

PP13 sinsityotrofoblastlar tarafınca ortaya çıkartılan bir galektindir, şeker rezidülerine olan yüksek afinitesinden dolayı konformasyonel değişikliklere gidebilen bir homo-dimerdir. PP13 sadece plasentada tanımlanmıştır. Plasentanın uterusu tutunmasında ve maternal arterlerin uterusu doğru şekillenmesinde gerekmektedir. PP13 ilk olarak 1983 yılında Bohn ve ark. tarafından izole edilerek gösterilmiştir (81). PP13'ün moleküler biyolojik yapısı abortus imminens patogenezindeki potansiyel rolü hakkında ipucu sağlayabilir, abortus imminens anormal plasantasyon ve implantasyon sonucu ortaya çıkabilmektedir. PP13 galektin ailesiyle ortak homolojiye sahiptir, galektinlerin karbonhidrat bağlanma/tanım

bölgesini oluşturan 16 değişmez rezidünün 8'i PP13'de korunmuştur (13,14) PP13'ün endozomlarda paketlenerek kalsiyum mobilizasyonu aracılığıyla salınımı gerçekleşmektedir. (13). Salgılanan PP13 endometriuma plasental implantasyon için moleküler köprü sağlayan ekstraselüler matriks moleküllerinin şeker rezidülerine (annexin II gibi) bağlanmaktadır (14). PP13 ayrıca plazma mebranından yağ asidi (özellikle normal implantasyona katkıda bulunduğu düşünülen linoleik asit) ortaya çıkaran lizofosfolipaz-A aktivitesine orta derecede sahiptir. Ayrıca, PP13 özellikle prostasiklin olmak üzere prostaglandin salınımı arttırmaktadır ve bu da erken plasental gelişimde maternal spiral arterlerin trofoblast stimüle yeniden yapılanmasında önemlidir (11,13,14). PP13'ün azalmış transkripsiyon ve ya artmış katabolizmasından dolayı gebeliğin birinci trimesterinde yokluğu ve ya azlığı normal implantasyon ve maternal vasküler yeniden yapılanma için gereken çeşitli kritik fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu potansiyel rolünden ötürü ilk olarak çeşitli çalışmalarda PP13 preeklampsinin prediksyonu için araştırılmıştır (15,16,60,62,82-84). Çalışmacılar sonradan preeklampsi gelişen olgularda birinci trimester maternal serum PP13 düzeylerini düşük saptamışlardır. Ayrıca preeklampsi gelişen olguların plasentalarında azalmış PP13 messenger RNA seviyeleri bildirilmiştir (12). Son yapılan bir çalışmada da PP13'ün hem maternal hem de fetal vücut sıvılarında dağılımı incelenmiştir (85). Özellikle preeklampside araştırılması ile birlikte gebelik komplikasyonları (SGA, makrozomi) açısından ve anöploidi taramasındaki rolü açısından da değerlendirilmiştir (15,63-66).

Bizim çalışmamızda, normal gebelikler ve abortus immines gebelikleri arasında PP13 seviyeleri arasındaki farka baktığımız zaman abortus imminens grubunda PP13 seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.062). ROC analiz eğrilerine baktığımızda da abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede PP13 değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.914). Çalışmamızda ikincil bir sonuç olarak ABO kan gruplarının PP13 düzeylerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Than ve ark. AB kan grubu olguların en düşük PP13 değerlerine sahip olduğunu bulurken, B kan grubu olguların en yüksek PP13 değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır (70). Bizimde çalışmamızda AB kan grubu olgularda düşük PP13 değerleri, B kan grubu olgularda yüksek PP13 değerleri

bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.849). Diğer çalışmanın sonucunun istatistiksel olarak anlamlı, bizim çalışmamızın ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmasının sebebi ilk çalışmanın 1006 hasta gibi daha geniş bir popülasyonda yapılması olabilir. İstatistiksel olarak gösterilemese de abortus imminens grubunda saptanan yüksek PP13 düzeyleri, bizim çalışmamız ve Than ve ark. çalışmasında B kan grubu olgularda daha yüksek PP13 düzeylerinin gösterilmesiyle açıklanabilir. Abortus imminens grubunda %29,7 ile B kan grubu (normal grupta ise %8.6) daha yüksek oranda bulunmaktadır. Her iki grupta da AB kan grubuna sahip olgular istatistiksel olarak karşılaştırılmayacak kadar az sayıdadır. Çalışmamız PP13 seviyelerini abortus imminensli gebelerde ve abortus imminenslerde prediktif bir belirteç olarak araştıran ilk çalışmadır. Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha geniş hasta gruplarıyla birlikte PP13 seviyelerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamız normal hiçbir risk faktörüne sahip olmayıp gebeliği devam eden sağlıklı gebeler ile vajinal kanaması olup gebeliği devam eden düşük riskine sahip olan (abortus imminens) gebeler arasında maternal serum human koryonik gonadotropin, progesteron ve plasental protein 13 düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Ayrıca abortus imminens grubunda ileride abortus gelişecek olguları öngörmede bu hormonların kullanılmasının yararlı olup olmayacağını belirlenmesini incelenmiştir.

Çalışma sonucunda serum hCG düzeyleri abortus imminens grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu düşüşün sebebi muhtemelen meydana gelen plasental hasara bağlı plasentanın azalmış hormon üretimidir. Ayrıca yine hCG'nin spontan abortus gerçekleşen olguları belirleyebileceği gösterilmiştir. Diğer çalışmalar da göz önüne alındığında hCG'nin abortus imminenslerin prognozunu belirlenmesinde kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca eşik değer belirlenirken farklı yorumlara yol açmamak için MoM değerleri kullanılmalıdır. Her iki grupta da progesteron düzeyleri için anlamlı bir fark bulunmamasıyla birlikte aynı zamanda abortus imminenslerin prognozunda kullanılmayacağı gösterilmiştir. Progesteron düzeyleri arasında herhangi bir fark saptanmamasının spontan abortus gerçekleşen olguların sayısındaki azlığa bağlı olduğu düşünülmüştür.

PP13 sinsityotrofoblastlardan salgılanan, implantasyonda rolü olan bir hormondur. Çalışmamız PP13'ün abortus imminenslerdeki düzeylerini ve bunların prognozunu öngörmedeki rolünü inceleyen ilk çalışmadır. Hem her iki grup arasında hem de prognozu öngörmede PP13 düzeylerinde belirgin bir fark olmamasına rağmen ileride gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı çalışmalar PP13'ün abortus imminensdeki rolü hakkında avantaj sağlayabilir. Bunun yanında serum PP13 seviyelerinin kan gruplarıyla olan ilişkisinden ötürü bundan sonraki çalışmalarda hastaların kan grupları da dikkate alınmalıdır.

## ÖZET

### ABORTUS İMMİNENSLERDE PREDİKTİF BİR MARKER OLARAK HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN, PROGESTERON, PLASENTAL PROTEİN 13

**Amaç:** Abortus imminensli hastalarda maternal serum hCG, progesteron, PP13 seviyelerini araştırmak ve bu hormonların abortus imminensli olgularda gerçekleşebilecek abortusları belirlemede kullanıp kullanılamayacağını incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Normal kontrol gebe grubuna 68, abortus imminens grubuna 42 olmak üzere toplam < 14 gebelik haftasında 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Abortus imminens grubundan 6 hastada abortus gerçekleşti. HCG, progesteron ve PP13'ün abortusu öngörmedeki değerleri ROC analizi kullanılarak hesaplandı.

**Sonuçlar:** Abortus imminens grubunda normal gebe kontrol grubuna göre hCG düzeyleri belirgin olarak düşüktür (p:0.018). Abortus imminens grubunda median serum hCG konsantrasyonu 84507 IU/L iken normal gebe kontrol grubunda bu değer 107561 IU/L ile daha yüksektir. Abortus imminens grubunda normal gebe kontrol grubuna göre progesteron (sırasıyla 22,56 ng/ml ve 21,14 ng/ml; p:0.653) ve PP13 (sırasıyla 105,3 ve 84,36; p:0.062) düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ROC analizi, hCG değerlerinin abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede kullanılabileceğini göstermiştir (p:0.031). Eşik değer olarak  $hCG \leq 61178$  olarak alındığında sensitivite %66,6, spesifite ise %77,7 olarak bulunmuştur. ROC analiz eğrilerinde, abortus imminens grubundan abortusları ayırt etmede progesteron ve PP13 değerlerinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p:0.084 ve p:0.914).

**Yorum:** Abortus imminenslerde prediktif bir belirteç olarak hCG kullanışlı olabilir. Progesteron ve PP13 prediktif bir belirteç olarak kullanılamamakla birlikte bu hormonların düzeylerinin etkileyen faktörlerde göz önünde bulundurularak daha fazla sayıda hasta içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Abortus İminens, hCG, progesteron, PP13



## SUMMARY

### **PLACENTAL PROTEIN 13, PROGESTERONE AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AS PREDICTIVE MARKERS IN THREATENED MISCARRIAGE**

**Aim:** To investigate the levels of maternal serum hCG, progesterone, PP13 in threatened miscarriage patients and study the probable role of these hormones in predicting abortions that can occur in threatened miscarriage cases.

**Materials and Method:** A total of 110 patients with a gestational age less than 14 weeks were included in the study. 68 patients included in the normal control group and 42 in the threatened miscarriage group respectively. Abortion occurred in 6 patients in the incipient abortion group. The predictive values of hCG, progesterone and PP13 in abortion were calculated using the ROC analysis.

**Results:** HCG levels in the threatened miscarriage group were significantly lower compared to the normal control group ( $p:0.018$ ). The median serum hCG level in the normal pregnant control group (107561 IU/L) was higher comparing to the median level in the threatened miscarriage group (84507 IU/L). Progesterone and PP13 levels in the threatened miscarriage group and the normal pregnant control group (22.56 mg/ml vs. 21,14 ng/ml;  $p:0.653$  for progesterone) (105,3 vs. 84,36;  $p:0.062$  for PP13) did not show any significant statistical difference. ROC analysis showed that hCG levels could be used in differentiating abortions from the threatened miscarriage group ( $p:0.031$ ). Taking the threshold limit value of hCG as  $hCG \leq 61178$  the sensitivity and specificity were found to be 66.6% and 77.7% respectively. Using PP13 and progesterone values from the ROC analysis curves in differentiating abortions in the threatened miscarriage group was not found statistically significant. ( $p:0.084$  and  $p:0.914$  respectively).

**Conclusion:** HCG could be useful as a predictive marker in threatened miscarriage. Even though progesterone and PP13 was not seemed to be feasible to be used as predictive markers, factors affecting the levels of these hormones should be considered and the need for comprehensive studies including larger patient populations addressed.

**Key words:** threatened miscarriage, hCG, progesterone, PP13

## KAYNAKLAR

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

- 9) Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S et al. 2002b First trimester maternal serum free human chorionic gonadotrophin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 17, 352–356
- 10) Csapo, A.I. and Pulkkinen, M. (1978) Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Lutectomy evidence. *Obs. Gyn. Surv.*, 33, 69–81
- 11) Than NG, Sumegi B, Than GN, Berente Z, Bohn H. 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(8): 703–710
- 12) Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, et al. 2009. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod Sci* 16(4): 408–413
- 13) 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
- 14) Than NG, Pick E, Bellyei S, et al. 2004. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur J Biochem* 271: 1065–1078
- 15) 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
- 16) Romero R, Kusanovic JP, Than NG, et al. 2008. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 199(2): 122.e1–122.11
- 17) F. Gray Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III, John C. Hayth, Katharine D. Wenstrom, MacGraw-Hill. *Williams Obstetrics* 2010

- 18) Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, et al: Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: A cohort study. *J Obstet Gynaecol* 21:331, 1995
- 19) Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004;329:152-155.
- 20) Falco P, Milano V, Pilu G, et al. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:165.
- 21) Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46:297
- 22) Doubilet PM, Benson CB, Chow JS. Long-term prognosis of pregnancies complicated by slow embryonic heart rates in the early first trimester. *J Ultrasound Med* 1999; 18:537
- 23) Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR. First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *J Ultrasound Med* 1989; 8:561.
- 24) Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6-7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology* 2005; 236:643.
- 25) Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology* 1991; 178:375
- 26) Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1205
- 27) Aleman A, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD003576

- 28) Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD005943
- 29) Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD007422.
- 30) La Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotrophin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1998;92:206-11
- 31) Camejo MI, Proverbio F, Febres F, Casart YC. Bioactive to immunoreactive ratio of circulating human chorionic gonadotropin as possible evaluation for the prognosis of threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:181-4
- 32) Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7:723-5
- 33) Al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, McFadyen IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:364-9
- 34) Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Mar;283(3):431-5. Epub 2010 Jan 28.
- 35) Florio P, Luisi S, D'Antona D, Severi FM, Rago G, Petraglia F. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril* 2004;81:468-70

- 36) Phupong V, Hanprasertpong T. Combined maternal serum inhibin A and embryonic/ fetal heart rate for the prediction of pregnancy outcome in a first-trimester threatened abortion. *J Med Assoc Thai.* 2011 May;94(5):529-34.
- 37) Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168-73.
- 38) Fiegler P, Katz M, Kaminski K, Rudol G. Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med* 2003;48:982-8
- 39) Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:589-95
- 40) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1446-51
- 41) Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1657-61. Epub 2008 Apr 9.
- 42) Ho HH, O'Connor JF, Nakajima ST, Tieu J, Overstreet JW, Lasley BL. Characterization of human chorionic gonadotropin in normal and abnormal pregnancies. *Early Pregnancy* 1997;3(3):213–24.

- 43) Stewart BK, Stewart NV, Toivda B. Biochemical discrimination of pathologic pregnancy from early, normal intrauterine gestation in symptomatic patients. *Am J Clin Pathol* 1995;103:386–90
- 44) Johns J, Muttukrishna S, Lygnos M, Groome N, Jauniaux E. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2007 Oct;15(4):413-21.
- 45) Cooper, D.N. (2002) Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta* 1572, 209-231
- 46) Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008 Jun 13;10:e17
- 47) Liu, F.T., Patterson, R.J. and Wang, J.L. (2002) Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 263-273
- 48) 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.
- 49) Than NG, Abdul Rahman O, Magenheim R et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch*. 2008 Oct;453(4):387-400. Epub 2008 Sep 13.
- 50) 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.
- 51) Barondes SH. Soluble lectins: a new class of extracellular proteins. *Science* 1984;223:1259–64
- 52) Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med* 1998;76:402–12.

- 53) 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.
- 54) Robertson WB, Brosens I, Landells WN. 1985. Abnormal placentation. *Obstet Gynecol Annu* 14: 411–426
- 55) Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. 1994. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 669–674.
- 56) 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
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, Nicolaides KH. 2000. Histomorphological features of chorionic villi at 10–14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. *Placenta* 21(7): 678–683.
- 65) Koster MP, Wortelboer EJ, Cuckle HS, et al. Placental protein 13 as a first trimester screening marker for aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(13):1237-41.
- 66) Akolekar R, Pérez Penco JM, Skyfta E, et al. 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.
- 67) Watkins WM (2001) The ABO blood group system: historical background. *Transfus Med* 11: 243–265.
- 68) Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, et al. (1994) Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 88: 601–607.
- 69) O'Donnell J, Laffan MA (2001) The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med* 11: 343–351.
- 70) Than NG, Romero R, Meiri H, et al. PP13, maternal ABO blood groups and the risk assessment of pregnancy complications. *PLoS One.* 2011;6(7):e21564. Epub 2011 Jul 25.
- 71) De Leon J, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T, et al. 2004. Maternal serum free b-HCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th–

15th week of gestation and the development of obstetric complications. *Journal of Reproductive Medicine* 49:89–92.

- 72) Osmanağaoğlu MA, Erdoğan I, Eminağaoğlu S et al. The diagnostic value of beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, CA125 in the prediction of abortions. *J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;30(3):288-93
- 73) Day A, Sawyer E, Mavrelou D, Taylor A, Helmy S, Jurkovic D (2009) Use of serum progesterone measurements to reduce need for follow-up in women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:704–710
- 74) Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti Kandarakis E, Panidis D (2006) Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 125:226–233
- 75) El Bishry G, Ganta S (2008) The role of single serum progesterone measurement in conjunction with hCG in the management of suspected ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 28:413–417
- 76) Phipps MG, Hogan JW, Peipert JF, Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Seifer DB (2000) Progesterone, inhibin, and hCG multiple marker strategy to differentiate viable from nonviable pregnancies. *Obstet Gynecol* 95:227–231
- 77) Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, Whitworth NS (1992) Receiver–operator characteristic, efficiency analysis and predictive value of serum progesterone as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 166:1729–1737
- 78) McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. 1996. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertility and Sterility* 66:513–516.

- 79) Daily CA, Laurent SL, Nunley WC. 1994. The prognostic value of serum progesterone at quantitative HCG in early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171:1380–1384
- 80) Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta* 2005;26:273–81
- 81) Bohn H, Kraus W, Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncotarget Biol Med.* 1983;4(5):343-50.
- 82) Cowans NJ, Stamatopoulou A, Khalil A, Spencer K. PP13 as a marker of pre-eclampsia: a two platform comparison study. *Placenta* 2011 Feb;32-(Suppl.):S37e41.
- 83) 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 Oct;117(11):1384-9
- 84) Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29(12):1103e8
- 85) Sammar M, Nisemblat S, Fleischfarb Z, et al. Placenta-bound and body fluid PP13 and its mRNA in normal pregnancy compared to preeclampsia, HELLP and preterm delivery. *Placenta.* 2011 Feb;32 Suppl:S30-6.

## **EKLER**

### **EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol-Sağlıklı Grup)**

Çalışmanın Adı: Abortus imminenslerde prediktif bir marker olarak maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron

Çalışmanın Kolay Anlaşılabilir Dilde Adı: Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak plasental protein 13, human koryonik gonadotropin, progesteron

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Feride Söylemez

Sayın Gönüllü.....

“Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak plasental protein 13, human koryonik gonadotropin, progesteron” başlıklı çalışmaya davet edilmektesiniz. Bu çalışmada, normal devam eden gebeliği bulunanlar ile düşük riskine sahip olan gebeliklerde plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmaktadır. Abortus imminens (düşük riski bulunan gebelik) en yaygın obstetrik acillerdendir (kadın doğum acili) ve gebelerde %15-20 sıklığında görülmektedir. Gebelerde düşük riskine bağlı kanama sık rastlanılan bir klinik durumdur. Hastalar ve doktorları gebeliğin devamı konusunda endişe içerisindedirler, fakat bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Düşük tehditlerinde kullanılan human koryonik gonadotropin ve progesteron gibi belirteçler plasental (bebeğin eşi) kaynaklıdır. Plasental protein 13 plasental kaynaklı olduğundan bu proteinin düzeyleri düşük riski olan gebeliklerde değişebilir. Böylece bu hormon değerlerine bakarak düşük riski bulunan anne adaylarına gebeliklerinin devamının olup olmayacağı hakkında fikir vericek bir değer sunabiliriz. Çalışmaya 60 sağlıklı gebe, 60 düşük riskine sahip gebe dahil edilecektir. Sağlıklı grup kontrol grubunu oluşturacaktır. Siz sağlıklı grupta(kontrol grubu) yer almaktasınız. Sağlıklı gebelerden, yani sizden gebe takip polikliniğine ilk başvuru esnasında alınan rutin ilk ziyaret tam kan tıpünden (EDTA’lı

tüp 5 ml yani 2 çay kaşığı) maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron ölçümü çalışılacaktır. Rutin gebelik takiplerinize devam edilecektir. Çalışma sonucunda elde edilen değerler size bildirilecektir. Çalışmaya katılım tamamen kendi rızanıza bağlıdır ve istediğiniz takdirde istediğiniz zaman tek taraflı olarak çalışmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu veya çalışmacının sizi çalışma dışı bırakabileceğini bilmelisiniz. Bu çalışma için sizden ve sağlık kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD: 312 595 6405

Sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Feride Söylemez: 312 595 6405

Dr. İbrahim Yalçın: 5052656024

### **Onam Formu**

“Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak anne kanında plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Doktor Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

## Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta Grubu)

Çalışmanın Adı: Abortus imminenslerde prediktif bir marker olarak maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron

Çalışmanın Kolay Anlaşılabilir Dilde Adı: Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak plasental protein 13, human koryonik gonadotropin, progesteron

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Feride Söylemez

Sayın Gönüllü.....

“Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak plasental protein 13, human koryonik gonadotropin, progesteron” başlıklı çalışmaya davet edilmektesiniz. Bu çalışmada, normal devam eden gebeliği bulunanlar ile düşük riskine sahip olan gebeliklerde plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmaktadır. Abortus imminens (düşük riski bulunan gebelik) en yaygın obstetrik acillerdendir (kadın doğum acili) ve gebelerde %15-20 sıklığında görülmektedir. Gebelerde düşük riskine bağlı kanama sık rastlanılan bir klinik durumdur. Hastalar ve doktorları gebeliğin devamı konusunda endişe içerisindedirler, fakat bu gebeliklerin sonucu hakkında yol gösteren etkili laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Düşük tehditlerinde kullanılan human koryonik gonadotropin ve progesteron gibi belirteçler plasental (bebeğin eşi) kaynaklıdır. Plasental protein 13 plasental kaynaklı olduğundan bu proteinin düzeyleri düşük riski olan gebeliklerde değişebilir. Böylece bu hormon değerlerine bakarak düşük riski bulunan anne adaylarına gebeliklerinin devamının olup olmayacağı hakkında fikir vericek bir değer sunabiliriz. Çalışmaya 60 sağlıklı gebe, 60 düşük riskine sahip gebe dahil edilecektir. Vajinal kanaması olan abortus imminens grubundan (düşük riskine sahip gebe), yani sizden kanaması olan hastalardan yapılan hemoglobin (kan sayımı) kontrolü için alınan tam kan tüpünden (EDTA’lı tüp 5 ml yani 2 çay kaşığı) maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron ölçümü çalışılacaktır. Hastaların rutin gebelik takiplerine devam edilecektir. Çalışma sonucunda elde edilen değerler size bildirilecektir. Çalışmaya katılım tamamen kendi

rızanıza bağıdır ve istediğiniz takdirde istediğiniz zaman tek taraflı olarak çalışmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu veya çalışmacının sizi çalışma dışı bırakabileceğini bilmelisiniz. Bu alışma için sizden ve sağlık kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD: 312 595 6405

Sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Feride Söylemez: 312 595 6405

Dr. İbrahim Yalçın: 5052656024

### **Onam Formu**

“Düşük riski olan gebeliklerde tanısal bir araç olarak anne kanında plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Doktor Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

**Ek-2. Hasta İzlem Formu**

(Abortus imminenslerde prediktif bir marker olarak maternal serum plasental protein 13, human koryonik gonadotropin ve progesteron)

Adı Soyadı:

Yaşı:

Protokol:

Çalışmaya alınma tarihi: KG:

Adres/Tel:

Grup: normal sağlıklı gebelik ()

abortus imminens ()

Kilo: Boy: BMI:

EK HASTALIK:

ŞİGARA KULLANIMI:

SAT:

DGA:

G P A D&C Y

Önceki Abortlar: Hafta: Tip:

Kullanılan ilaçlar:

VK: + / - miktarı:

USG: CRL mm (hft) Hematom:

FHR ()

LAB:

PP 13: hcg: progesteron: