



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PLASENTAL YETMEZLİKLE KOMPLİKE GEBELİKLERDE
BİR BİYOMARKER OLARAK KİSSPEPTİNİN ROLÜNÜN
KESİTSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlknur Saide KINGİR

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PLASENTAL YETMEZLİKLE KOMPLİKE GEBELİKLERDE
BİR BİYOMARKER OLARAK KİSSPEPTİNİN ROLÜNÜN
KESİTSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlknur Saide KINGİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. PLASENTA.....	4
2. PLASENTAL PATOLOJİLER İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR.....	7
2.1 PREEKLAMPSİ.....	8
2.1.1 Preeklampsi Etyopatogenezi.....	13
2.1.1.1 Anormal Plasental İmplantasyon	13
2.1.1.2 Endotelyal Disfonksiyon.....	16
2.1.1.3 Anjiyojenik Faktörler.....	17
2.1.1.4 İmmünolojik Faktörler	19
2.1.1.5 Genetik ve Çevresel Faktörler	20
2.1.2 Patogenez	21
2.1.2.1 Generalize Vazospazm.....	21
2.1.2.2 Endotelyal Hücre Aktivasyonu	21
2.1.3 Preeklampside Klinik Bulgular.....	24
2.1.4 Preeklampsinin Öngörülmesi.....	27
2.1.5 Preeklampsiden Korunma	28
2.2 FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI	29
2.2.1 Fetal Gelişim Kısıtlılığı Tanısı	30
2.2.2 Fetal Gelişim Kısıtlılığı Etiyolojisi	31
2.2.3 Perinatal Mortalite ve Morbidite	32
2.2.4 Fetal Gelişim Kısıtlılığı için Tarama	33
2.2.5 Fetal Gelişim Kısıtlılığında Korunma	33
3. KISSPEPTİN	34
3.1 Kisspeptin ve Kisspeptin Reseptörü (Kiss1R).....	34
3.2 Kisspeptin, Puberte ve Üreme	36
3.3 Kisspeptin, Plasenta ve Gebelik	38
GEREÇ VE YÖNTEM	45
1. Hasta Seçimi	45

2. Kissseptin Düzeylerinin Belirlenmesi.....	46
2.1 Materyallerin Toplanması	46
2.2 Kissseptin Düzey Ölçümü	46
3 İstatistiksel Analiz	46
BULGULAR	48
TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR.....	69
TABLolar	89
ŞEKİLLER	90

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma; Prof. Dr. Gürkan UNCU, Prof. Dr. Hakan OZAN, Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN ve Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimi hazırlama sürecimde verdiği katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, tezimin fikir aşamasında desteğini aldığım Dr. Pınar TÜRK'e, immunoassay ölçüm aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL ve Ass. İzel YILMAZ'a, istatistiksel analizlere katkılarından dolayı Doç. Dr. Deniz SİĞİRLİ'ya ayrıca teşekkürlerimi sunmak isterim.

Hayatım boyunca en büyük desteğim olan ve varlıklarıyla hayatımı kolaylaştıran ve güzelleştiren değerli aileme, eğitim ve çalışma hayatım süresince her zaman örnek aldığım ve her zaman desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Başar CANDER ve Doç. Dr. Soner CANDER'e sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. İlkur Saide KINGİR

BURSA 2019

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı sağlıklı gebe ve plasental yetmezliğin preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı gibi sonuçlarının gelişmiş olduğu gebelerdeki kisspeptin-10 serum konsantrasyonlarını karşılaştırarak plasental yetmezlik ile komplike olan gebeliklerle ilişkisini ortaya koymak ve bu sonuçları öngörmeye faydalı bir marker olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışma kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmada olgular Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran gebeler arasından seçilmiştir. Çalışma grubu 40 adet preeklampsi ve/veya FGK bulunan gebeden ve 40 adet izleminde herhangi bir sorun görülmeyen toplam 80 gebeden oluşmaktadır. Kisspeptin düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. İstatistik çalışmaları SPSS 21.0 ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Kisspeptin düzeyleri hasta grubunda 37.45 (5.80 – 1087.59) ng/L, kontrol grubunda 46.79 (1.10 – 1075.77) ng/L olarak bulundu. Hasta grubunda ortalama kisspeptin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ancak hasta ve kontrol grupları arasında serum kisspeptin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,358$). Korelasyon analizi ile yapılan değerlendirmede hasta grubunda Kisspeptin düzeyi ile 1. ve 5. dk Apgar skorları arasında pozitif korelasyon (sırasıyla; $r 0,412^{**}$, $r 0,372^{**}$) tespit edildi. 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarının düşük (Apgar<7) olmasına göre bebekler ayrıca değerlendirildiğinde; 1.dakika düşük Apgar skoru için serum Kisspeptin düzeyinin eşik değeri 30,64 ng/L seçildiğinde testin özgüllüğü % 76.9 ve duyarlılığı % 74.63 olarak saptandı ($p=0,0006$). Benzer şekilde 5.dakika düşük Apgar skoru için serum Kisspeptin düzeyinin eşik değeri 30,64 ng/L seçildiğinde testin özgüllüğü % 63.1 ve duyarlılığı % 75.4 bulundu ($p=0,0144$).

SONUÇ: Gebelikte ölçülen kisspeptin seviyelerinin, fetal gelişme kısıtlılığı veya preeklampsi gibi zayıf plasantasyonla ilişkili gebeliklerin öngörülmesinde bir belirteç

olarak yararlı olup olmadığının belirlenmesi için, daha fazla sayıda olgu içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study was to compare the serum concentrations of kisspeptin-10 in healthy pregnant women and pregnant women in whom placental insufficiency results in preeclampsia or fetal growth restriction, and to determine its relationship with pregnancies complicated with placental insufficiency and to determine whether there is a marker useful in predicting these results.

MATERIAL AND METHODS: The study was designed as a cross-sectional study. Study group comprises 80 pregnant women. 40 has preeclampsia and/or FGR. Cases were selected from the pregnant women admitted to Uludağ University Medical Faculty Department of Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinics between January 2018 and January 2019. Kisspeptin levels were detected by ELISA method. Statistical studies were performed by using SPSS 21.0.

RESULTS: Kisspeptin levels were found to be 37.45 (5.80 - 1087.59) ng / L in the patient group and 46.79 (1.10 - 1075.77) ng / L in the control group. The mean kisspeptin level was lower in the patient group than the control group, but there was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of serum kisspeptin levels ($p = 0.358$). Correlation analysis revealed a positive correlation between Kisspeptin level and 1st and 5th minute Apgar scores (respectively; $r 0,412 **$, $r 0,372 **$) in the patient group. At the 1st minute and 5th minute Apgar scores were lower (Apgar <7) and babies were evaluated separately. Serum kisspeptin levels had a specificity of 76.9% and a sensitivity of 74.63% at the cut-off level of 30.64 ng / L for the 1st minute low Apgar score ($p = 0.0006$). Similarly, Serum kisspeptin levels had a specificity of 76.9% and a sensitivity of 74.63% at the cut-off level of 30.64 ng / L for the 5th minute low Apgar score ($p = 0.0144$).

CONCLUSION: Further studies with larger numbers of cases are needed to determine whether kisspeptin levels measured during pregnancy are useful as a marker for

predicting pregnancies associated with poor placentation, such as fetal growth restriction or preeclampsia.

GİRİŞ

İnsan plasentası, anne ile fetüs arasındaki arayüzü oluşturan, fetüse besin maddeleri tedarik eden ve fetüsten atık ürünleri salgılayan oldukça spesifik bir organdır. Placenta metabolik ürünleri maternal ve fetal dolaşımlara bırakır. Ek olarak, placenta metabolizma, fetal büyüme, doğum ve diğer gebelikle ilgili fonksiyonlar dahil olmak üzere birçok gebelik fonksiyonlarını modüle etmek için hem maternal hem de fetal dolaşımlara hormonlar salgılar (1). İmplantasyonun hemen ardından, trofoblast kök hücreleri çoğalır ve villöz ve ekstrasvillöz olarak tanımlanan iki ana hücre tipine ayrılır (1, 2). Non-migratuar villöz sitotrofoblast hücreleri (vCT'ler) koryonik villusun dış epitel tabakasını taşıyan çok çekirdekli villöz sinsityotrofoblast hücrelerini (vST'ler) oluşturur. Placenta'nın temel fonksiyonel birimi olan koryon villus, maternal ve fetal dolaşım arasındaki tüm besinsel atık değişimlerinden sorumludur; fetüsü korumak ve çeşitli endokrin fonksiyonları sergilemek için hareket eder (1, 2). Ekstrasvillöz trofoblast (EVT) hücreleri en sonunda plasental yatağa ve endovasküler trofoblastlara farklılaşır. Embriyonun desiduaaya migrasyonundan plasental yatak sorumludur ve endovasküler trofoblastlar uterin spiral arterin yeniden şekillenmesinden sorumludur (1). Bu yeniden yapılanma sonucunda ince lümenli musküler yapıda olan spiral arterioller, daha geniş lümenli ve fibrin duvarlı, düşük rezistanslı uteroplacental damarlara dönüşürler.

Başarılı gebelik süreci için etkili plasentasyon gereklidir. Plasentasyon sırasında spiral arterlerin yüksek dirençli düşük kapasiteli damarlardan düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüştürülmesi, konseptus ve fetüsün başarılı bir şekilde desteklenmesi için çok önemlidir. Bu spiral arterlerin transformasyonundaki eksiklik, preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir (3, 4). Bozulmuş implantasyon, anormal plasental gelişme ve plasental disfonksiyonu; abortus, preeklampsi, gestasyonel diyabet, fetal gelişim kısıtlılığı veya erken doğum gibi gebelik komplikasyonları için yüksek risk oluşturur (5).

Fetal gelişim kısıtlılığı birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olabilen ve sık görülen bir gebelik komplikasyonudur. Fetal gelişim kısıtlılığının prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmektedir. En sık kullanılan tanımlama, tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. Persentilin altında olmasıdır (6).

Fetal gelişim kısıtlılığı bir hastalık varlığı değil, birkaç fetal ve maternal hastalığın tezahürüdür. Fetal gelişim kısıtlılığı; kromozomal anomaliler, konjenital malformasyonlar ve enfeksiyonlar (7) gibi fetal büyümeyi etkileyen endojen fetal faktörlerden kaynaklanabilse de, preeklampsi olan veya olmayan gebelerde Fetal gelişim kısıtlılığının önde gelen nedeni, maternal spiral arterlerin yetersiz yeniden şekillendirilmesi (remodeling) ile endometriyumun yetersiz trofoblast invazyonundan dolayı endometriuma besin ve oksijenin yetersiz transferinden kaynaklanmaktadır (8 - 14).

Bir maternal sendrom olarak preeklampsi, gebeliklerin yaklaşık % 10'unda gelişir ve fetüste büyüme geriliği ve kronik hipoksisi gibi perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (15). Preeklampsi; normotansif bir kadında, 20. haftadan sonra oluşan hipertansiyona, ‘proteinüri veya end-organ hasarı’ nın eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (16). Tansiyonun aşırı yüksekliği ve end-organ hasarının belirti ve bulgularının olması hastalığın şiddetli karakterini oluşturur (16).

Preeklampsi ile ilişkili gebeliğin erken döneminde anormal trofoblastik invazyonu açıklığa kavuşturmak için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezlerin birçoğu; bozulmuş maternal immun cevap, semiallojenik fetüse karşı maternal tolerans bozukluğu gelişimi veya endometrial mezenkimal kök hücrelerin invaziv sürecinin düzensizliği ile aktive edilebileceğini öngörmüştür (17, 18). Uterin doku içine ekstravillöz trofoblast invazyonu, başarılı bir embriyogenez ve plasentasyonun kilit bir işlemidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plasentasyon süreçlerinde kisspeptinler ve reseptörlerinin (19) etkileri olduğu ileri sürülmüştür.

Kisspeptin, başlangıçta 1996 yılında bir metastaz tümör baskılayıcı gen olan KISS1 geninin ürünü olarak bulunmuş (20) ve bu nedenle metastin olarak adlandırılmıştır. Kisspeptinler, RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Kisspeptinlerin santral sinir sistemi ile birlikte testis, ovaryum,

pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (21, 22).

Kisspeptin baskın olarak uterus matrislerine invazyonu düzenleyen plasental sinsityotrofoblastta lokalizedir (23, 24). İnsanlarda, kisspeptinin plazma konsantrasyonu, gebelik boyunca çarpıcı bir şekilde artar, ilk trimesterde 900 kat artar ve gebe olmayan kadınlara kıyasla üçüncü trimesterde 7000 katın üzerine çıkar (25). Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeye döndüğü bildirilmiştir (25). Gebelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir (25, 26).

Bizim çalışmamızın amacı kisspeptinin bu etkilerinden yola çıkarak, sağlıklı gebe ve plasental yetmezliğin preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı gibi sonuçlarının gelişmiş olduğu gebelerdeki kisspeptin-10 serum konsantrasyonlarını karşılaştırarak plasental yetmezlik ile komplike olan gebeliklerle ilişkisini ortaya koymak ve bu sonuçları öngörmede faydalı bir marker olup olmadığını saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

1. PLASENTA

Plasentanın formasyonu ilk kez morula aşamasında farklılaşan ilk doku olan trofektoderm ile başlar. Bu farklılaşma sonucunda blastokisti çevreleyen trofoblastik tabaka meydana gelir. Trofoblastlar, blastokistin desiduaya tutunmasını ve gebelik ürününün beslenmesini sağlar. Fertilizasyonun 8.gününde trofoblastlar dışta multinükleer sinsityotrofoblastlar'a ve içte ise mononükleer sitotrofoblastlar'a farklılaşır (27).

İmplantasyonun tamamlanması ile birlikte bu trofoblastlar, villöz ve ekstravillöz trofoblastlara farklılaşırlar. Villöz trofoblastlar, plasentadaki korionik villusları oluştururlar ve anne ile fetüs arasındaki oksijen ve besin alışverişini sağlarlar. Ekstravillöz trofoblastlar, maternal desiduayı ve myometrimu invaze ederek, spiral arterielleri penetre ederler. Ekstravillöz trofoblastlar da iki gruba farklılaşır. İnterstisyel trofoblastlar spiral arteriellerin çevresini sararken, endovasküler trofoblastlar spiral arteriellerin lümenine penetre olurlar (28).

Fertilizasyonun 10.gününde blastokist derinlere doğru invaze olmuş ve endometriumla tamamen örtülü haldedir. Blastokistin uterus lümenine bakan yüzü tek kat düzleşmiş hücrelerden oluşurken, desiduaya gömülen yüzü iki katmandan oluşur; dışta trofoblastlar, içte ise iç hücre kitlesidir (embriyonik disk). Embriyonik disk ve trofoblastlar arasında bazı küçük hücreler görünmeye başlar ve bunlar amnion boşluğunu oluşturacak bir alan oluştururlar. Embriyonik mezenkim ilk olarak blastokist kavitesi içinde izole hücreler olarak ortaya çıkar. Kavitenin tamamı mezoderm ile kaplandığında koryon denilen trofoblast ve mezenşimden oluşan membran ortaya çıkar. Blastokist ve trofoblastlar büyüdükçe bu kitlenin bir kısmı uterus kavitesine ilerlerken diğer kutbu ise endometrium derinliklerine gömülür.

Fertilizasyonun 12.gününden itibaren sinsityotrofoblastlar birbiri ile bağlantılı lakün oluştururlar. Sinsityotrofoblast tabakası içinde oluşan laküner boşluklar birleştikçe özellikle embriyonel kutupta belirgin olan büyük laküner ağ şebekesini oluştururlar.

Böylelikle sinsityotrofoblast tabakası süngerimsi bir görünüm alır. Özellikle embriyonik kutup civarında göze çarpan laküner ağlar, plasentanın intervillöz alanlarının öncüsüdür. İmplant olmuş blastokistin etrafındaki endometrial kan damarları önce tıkanır ve sonra genişleyerek sinüzoidleri oluştururlar. Bu oluşan sinüzoid duvarlarının sinsityotrofoblastlar tarafından invazyonu ile maternal kan laküner ağ şebekesinin boşluklarına dökülür ve böylece ilkel uterosplasental dolaşım kurulmuş olur (29, 30).

Fertilizasyondan 12 gün sonra plasentada primer koryonik villuslar görülmeye başlar. Primer villuslar oluşuktan kısa süre sonra dallanmaya başlarlar. Primer villusların içine alttaki ekstraembriyonik somatik mesodermin girmesiyle sekonder villuslar oluşur. Sekonder villuslar, içlerinde kan kapillerlerinin oluşmasıyla üçüncül (tersiyer) villus adını alır (31). 15.gün ve sonrasında maternal arteryel kan intervillöz boşluğu doldurmaya başlar ve 17.günde ise fetal kan damarlarının fonksiyonel hale gelmesiyle gerçek plasental dolaşım başlar.

Desidua basalis invaze olan koryonik villuslar koryon frondosum'u oluştururlar. Embriyo büyüdükçe koryonik tabakanın endometrial kaviteye bakan yüzünde kan dolaşımı kısıtlanır. Bu nedenle desidua kapsullaris tarafındaki villusların büyümeleri durur ve dejenere olmaya başlarlar. Bunun sonucunda koryonun bu bölümü (koryon leave) avasküler fetal membranları oluşturmaya başlar. Plasental kotiledonlar; koryonik villuslardan oluşan ünitelerdir. Her birinin ayrı bir koryonik arter dalı ve veni vardır.

Gebeliğin 1.trimesterinde ekstravillöz trofoblastlar aşırı invaziv karakterdedir ve bu nedenle endometriumdan myometriyumun üçte birine kadar uzanabilirler. Trofoblastik invazyonda iki olay önemlidir; matriks yıkımı ve trofoblastik migrasyon ve adezyon. Trofoblastların invazyonu salgıladıkları proteolitik enzimler ve endometriumda aktive ettikleri proteinazlar aracılığı ile olmaktadır. Trofoblastlar ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü salgılayarak plazminojeni plazmine dönüştürürler ve bunun sonucunda matriks metalloproteinazları aktive olurlar (MMP-9) ve matriks proteinleri degradasyona uğrarlar (32, 33). İnvaze olan trofoblastları maternal desiduya bağlı tutan birçok adeziv molekül bulunmaktadır (integrinler, L-selektin vb.), ancak bunlar arasında en önemlisi trofoblast yapıştırıcısı olarak da bilinen fetal fibronektindir (34).

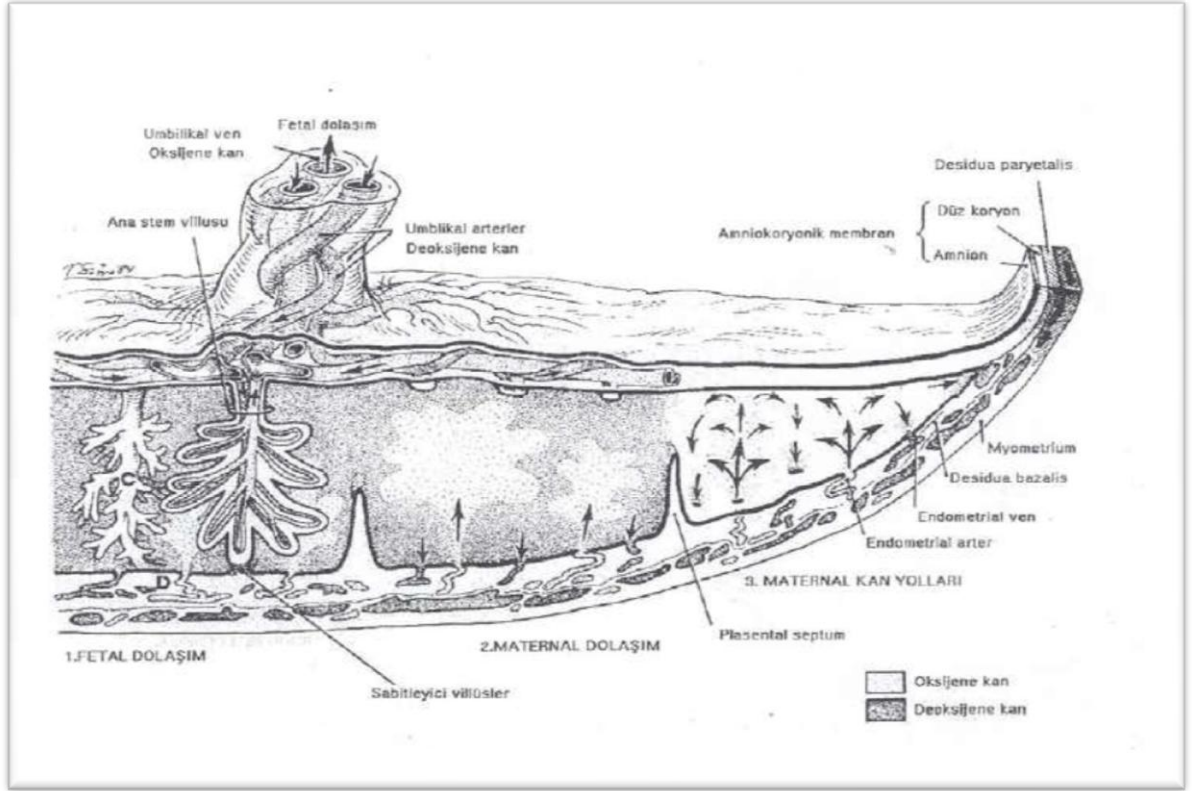
Trofoblast invazyon derecesi matriks parçalanmasını düzenleyen ve trofoblast göçüne neden olan regülatuar mekanizmaların sıkı kontrolü altındadır. Gebeliğin geç

döneminde azalmış invazyon yeteneği ile karşılaştırıldığında erken gebelik dönemindeki maternal dokuyu göreceli olarak invaze etme yeteneği trofoblastlardan salınan otokrin ve desiduadan salınan parakrin trofoblastik faktörler ile endometrial faktörler aracılığı ile kontrol edilir. İlk trimesterde desiduadan salınan faktörler ‘transforming growth faktör’ TGF- β 1’e etkir (35). TGF doku metalloproteaz inhibitörü (TIMP) sekresyonunu uyararak plasental invazyonu sınırlar, böylelikle sitotrofoblastların migrasyon yeteneğini inhibe eder (36). Bir diğer trofoblast invazyon modülatörü ise oksijendir. Kültür ortamında sitotrofoblastlar plasentanın erken zamanlarındaki ortamına benzeyen hipoksik ortamda (%2 oksijen) proliferer olurken, tümör benzeri invaziv hücreler uterustaki ortama benzeyen oksijenizasyonu iyi olan ortamda proliferer olur (37). İnvazyonun inhibisyonunda Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)’dan söz edilebilir. Desidual makrofajlardan ve plasental villöz dokudan salınan TNF- α trofoblast migrasyonunun potent inhibitörüdür (38).

İnsan plasentasının en dikkate değer özelliklerinden birisi olan spiral arteriollerin invazyonu ve modifikasyonunda ekstravillöz trofoblastlar görev alırlar. Bunlardan interstisyel trofoblastlar spiral arteriollerin çevresini sararak onları invazyona hazırlarken endovasküler trofoblastlar ise spiral arteriollerini penetre ederek lümenine girerler (39). Bunların sonucunda endovasküler yapıda ve vasküler kılıfta değişimler meydana gelir. Bu uteroplazental vasküler hareket 2 devrede ortaya çıkar. Fertilizasyondan sonraki ilk 12 hafta içinde desidua ile myometriyum arasındaki sınıra kadar olan spiral arteriollerde invazyon ve modifikasyon gerçekleşir. Sonrasında 12-16.haftlar arasında ise spiral arteriollerin intramyometrial segmentleri de tutulur (40). Bu iki yeniden yapılanma sonucunda ince lümenli musküler yapıda olan spiral arterioller, daha geniş lümenli ve fibrin duvarlı, düşük rezistanslı uteroplazental damarlara dönüşürler. Bu vasküler değişimdeki hataların preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğindeki temel patolojileri oluşturduğu düşünülmektedir (41).

Plasentada, matürleştikçe, artan fetal metabolik ihtiyaçların karşılanabilmesi için; Sinsityotrofoblast kalınlığı azalır, sitotrofoblast sayısında belirgin azalma görülür, stromada azalma ve sinsityal yüzeye yakın kapiller sayısında artış olur. 16.gebelik haftasında sitotrofoblast devamlılığı kaybolur. Termde villuslar ince bir sinsityum ve çok az bir konnektif doku ile çevrilmiş ince duvarlı fetal kapillerlerden oluşmaktadır. Gebelik haftası ilerledikçe olan bu değişiklikler fetomaternal alışverişi kolaylaştırır; bu

gibi değişikliklerin olmaması durumunda plasental fonksiyonlarda azalma görölmektedir.



Şekil 1. Plasentalın şematik görüntüsü

2. PLASENTAL PATOLOJİLER İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR

Trofoblast farklılaşmasındaki değişiklikler çeşitli patofizyolojik durumlarda ortaya çıkar ve preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi gebelik patolojile oluşturabilir.

Preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı, bazı spiral arterlerin hiç invaze edilmediği ve bazılarının yüzeysel olarak invaze edildiği endovasküler ekstravillöz trofoblast invazyonundaki kusurlarla ilişkilidir ve spiral arteriollerin gebeliğe normal fizyolojik adaptasyonunun olmamasına, intervillöz boşluğa kan akışında azalmaya ve relatif hipoksi / iskemiye yol açar. İnterstisyel ekstravillöz trofoblast yoğunluğu preeklamptik

gebelikte farklı değildir. Normal gebelikte minimal ekstravillöz trofoblast apoptozisi görülmekle birlikte, preeklampitik gebelikte hücrelerin % 15 ila 50'si apoptotiktir, bu spiral arteriollerin makrofajları ile ilişkili bir bulgudur (42).

Kusurlu invazyon mekanizması, protein ekspresyonunda defektleri içerebilir. Örneğin integrin ekspresyonu ve artmış TGF- β ekspresyonu, trofoblast invazyonunun inhibe edilmesinde rol oynuyor gibi görünmektedir (43, 44). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plasantasyon ve invazyon süreçlerinde plasentada eksprese edilen kisspeptinler ve reseptörlerinin de (19) etkileri olduğu ileri sürülmüştür.

2.1 PREEKLAMPSİ

Preeklampsi; gebeliklerin %2-7 sinde rastlanılan, nedeni tam olarak ortaya konamamış gebeliğe özgü bir hastalıktır (45). Maternal ve fetal mortalite ve morbitiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preeklampsi, multisistemik progresif bir hastalıktır ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (46).

Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mm Hg, diyastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak Levine ve ark. bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir (47)

ancak bu kadınların daha yakından takip edilmesini önermiştir (46). 2013 yılından itibaren preeklampsi; normotansif bir kadında, 20. haftadan sonra oluşan hipertansiyona, ‘proteinüri veya end-organ hasarı’ nın eşlik etmesi olarak belirtilmiştir (16). Tansiyonun aşırı yüksekliği ve end-organ hasarının belirti ve bulgularının olması hastalığın şiddetli karakterini oluşturur (16).

Tablo 1. Preeklampsi Tanı Kriterleri (16)

KAN BASINCI	<ul style="list-style-type: none">• Daha önce normal kan basıncı olan bir gebede, 20.gebelik haftasından sonra en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması;• Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ya da diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması durumunda antihipertansif tedaviye zamanında başlamak için kısa süre içerisinde (dakikalar) hipertansiyon tanısı doğrulanabilir.
VE	
PROTEİNÜRİ	<ul style="list-style-type: none">• 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri olması VEYA <ul style="list-style-type: none">• Protein/Kreatinin Oranı $\geq 0,3$ olması (her biri mg/dL cinsinden olmalı)• İdrar Çubuğu ile yapılan ölçümde 1+ proteinüri olması (diğer kantitatif ölçümlerin yapılamadığı durumlarda)
<i>Veya Proteinüri Yoksa, Yeni Başlayan Hipertansiyon ile Birlikte Aşağıdakilerden Birinin Yeni Başlaması Durumunda</i>	
Trombositopeni	Trombosit sayısı < 100.000 /mikrolitre
Böbrek Yetmezliği	Serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mg/dL ya da başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması
Bozulmuş Karaciğer Enzimleri	Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonun iki katına kadar artması
Akciğer Ödemi	
Serebral ve Görme ile ilgili Belirtiler	

Preeklampsi, önceleri hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrılrsa da “American Congress of Obstetrics and Gynecology” (ACOG) tarafından 2013 yılında önerilmiş olan yeni sınıflamada bu terminoloji terk edilmiş, onun yerine preeklampsi ve şiddetli preeklampsi olarak ikiye ayrılmıştır (16). Preeklampsinin ağır bulgularından herhangi birinin mevcut olması hastalığı şiddetli preeklampsi kategorisine sokmaktadır.

Son çalışmalar idrardaki protein miktarı ile preeklampsideki gebelik sonuçları arasında minimal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle masif proteinüri (24 saatte 5g'dan daha fazla) şiddetli preeklampsi kriterleri arasından çıkarılmıştır (Bkz. Tablo 2). Oligüri de şiddetli hastalık karakteristiği olmaktan çıkarılmıştır. (16)

Tablo 2. Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin var olması durumu) (16)

- Antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda, gebe yatak istirahatinde iken 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ya da diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması durumu;
- Trombositopeni olması (Trombosit sayısı < 100.000 /mikrolitre);
- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normal sınırların iki kat üzerine çıkması), Başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadranda ağrısının varlığı yada tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması;
- Progressif böbrek yetmezliğinin olması (Serum kreatinin konsantrasyonunun $>1,1$ mg/dL olması yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması);
- Pulmoner Ödem
- Yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması

HELLP sendromu (**H**emolysis, **E**levated **L**iver Enzymes and **L**ow **P**latelet); hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile prezente, maternal morbidite ve mortalite oranlarının artması ile ilişkili olduğu için preeklampsinin en ciddi formlarından biridir (48). Her ne kadar farklı tanı kriterleri önerilmiş olsa da (49), birçok klinisyenin tanı koymak için kullandığı kriterler; laktat dehidrogenaz (LDH) ≥ 600 IU / L, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmiş ve trombositler $<100,000 \times 10^9$ /L olması şeklindedir (50). HELLP sendromu çoğunlukla bir üçüncü trimester problemi olmasına rağmen, vakaların % 30'unda ilk defa postpartum ortaya çıkar veya ilerler. Ayrıca, HELLP sendromu, hastaların% 15'inde hipertansiyon veya proteinüri olmaksızın, sinsi ve atipik başlangıçlı olabilir (51). HELLP sendromunda ana semptomlar sağ üst kadranda

ağrısı ve olguların % 90'ında huzursuzluk, vakaların % 50'sinde bulantı ve kusmadır (50, 52).

Eklampsi ise, hastalığın daha ciddi tezahürleri arasındadır. Eklampsi, preeklampsili bir kadında, epilepsi, serebral arter iskemisi ve enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi nöbetten sorumlu olabilecek diğer nörolojik durumların yokluğunda yeni başlayan tonik klonik, fokal veya multifokal nöbetlerinin gelişimini ifade eder (16).

Gebelik, hipertansiyonun ortaya çıkmasının önemli bir nedenidir ve mevcut hipertansiyonu olumsuz yönde etkiler. Hipertansiyon oluşması için trofoblastik doku yeterli olup, fetüs olması şart değildir (53). Preeklampside risk faktörleri tablo 3'de gösterilmiştir. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, gelecekteki gebelikte preeklampsi gelişimi için kuvvetli bir risk faktörüdür. Erken başlangıçlı ve şiddetli preeklampsisi olan kadınlarda rekürrens oranı en fazla olup, %25-65 olarak rapor edilmektedir (54, 55). Bununla birlikte, çoğu preeklampsi vakasının, bariz risk faktörü olmayan sağlıklı nullipar kadınlarda meydana geldiğini hatırlamak önemlidir. Nulliparitenin risk faktöründeki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Bir teoriye göre bu kadınlar paternal antijenlere ilk kez ve sınırlı olarak maruz kalmışlardır. İmmunolojik faktörler suçlanmaktadır (56) .

Tablo 3. Preeklampside Risk Faktörleri (16)

1	Nulliparite
2	Çoğul gebelikler
3	Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü
4	Kronik hipertansiyon
5	Kronik renal hastalık
6	Antifosfolipid antikor sendromu
7	Anne yaşı ≥ 35
8	Pregestasyonel diyabet
9	Gestasyonel diyabet
10	Sistemik lupus eritematozis
11	Trombofili
12	Gebelik öncesi vücut kitle indeksi >30 kg
13	Yardımcı üreme teknolojisi
14	Obstrüktif uyku apnesi

Genetik-çevresel etkileşimlerin preeklampsi riski ve insidansı üzerindeki kesin rolü net olmasa da, ortaya çıkan veriler preeklampsi gelişiminde bazı genetik bileşenlerin rolü olabileceğini göstermektedir (57, 58). Son yayınlarda sigara kullanımının preeklampsi gelişim riskini azalttığına bildirilmesine rağmen (59) erken

doğum, erken membran rüptürü, fetal gelişim kısıtlılığı, ablasyo plasenta, plasenta previa, ani bebek ölümü vb. riskleri de gözardı edilemez. Preeklampsi anne vücudunun gebeliğe gösterdiği yanıtın aşırı şiddetli bir halidir. Dolayısıyla enfeksiyonlar veya romatizmal rahatsızlıklar gibi bu yanıtı güçlendiren her etkenin preeklampsi sıklığını artırabileceği de iddia edilmiştir (60, 61).

2.1.1 Preeklampsi Etyopatogenezi

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisiyle ilgili olarak J. Whitridge Williams yirminci yüzyıl başlarında, hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların küçük damarlarında tromboza yol açarak, organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür (59).

Preeklampsinin gebeliğe özgün olması ve plasentanın çıkarılması ile semptom ve bulguların gerilemesi göz önüne alındığında, hastalığın gelişiminde en önemli faktörün plasentaya ait olduğu kabul edilmiştir (62). Preeklampside (63, 64, 65) aşağıdakileri içeren çeşitli hastalık mekanizmaları önerilmiştir: kronik uteroplental iskemi (66), immun maladaptasyon (66), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VDRL) toksisitesi (66), genetik baskılama (66), artmış trofoblast apoptozisi veya nekrozu (67, 68) ve trofoblastlara karşı abartılı bir maternal enflamatuvar yanıt (69, 70). Daha yeni gözlemler, preeklampsinin patogenezinde anjiyojenik faktörlerin dengesizliğinde olası bir rol olduğunu göstermektedir (71). Bu iddia edilen mekanizmaların bazılarının bir kombinasyonunun preeklampsinin klinik spektrumunu tetiklemekten sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

En çok kabul gören patofizyoloji teorileri aşağıda sunulmuştur (72).

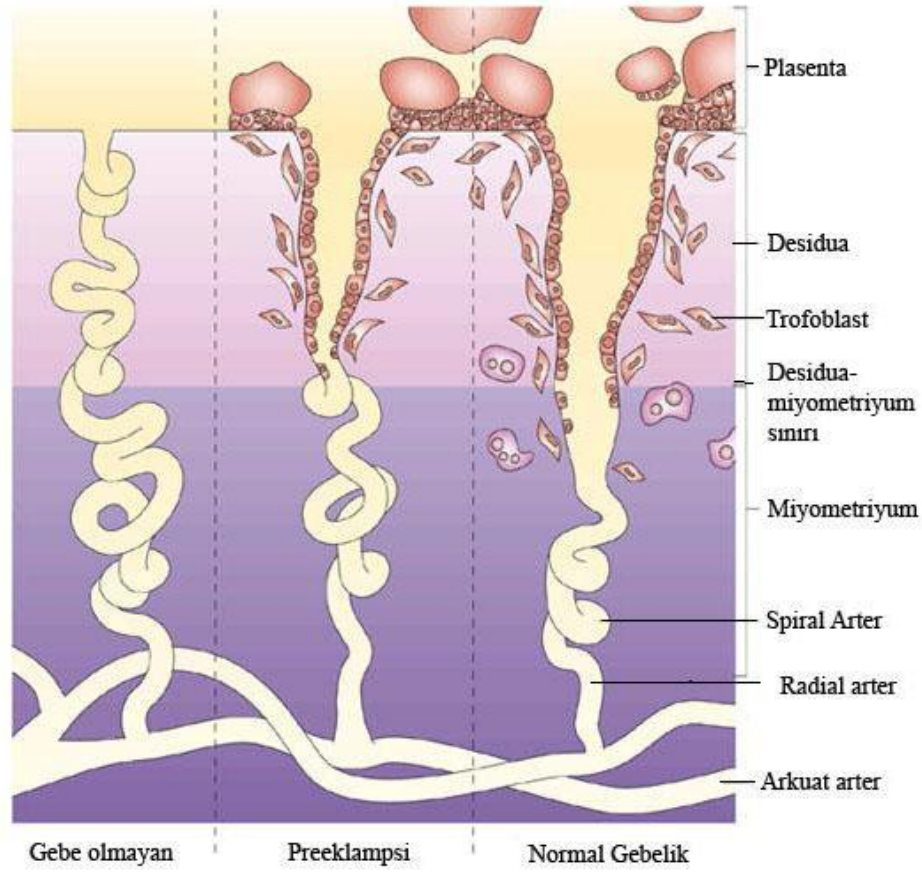
2.1.1.1 Anormal Plasental İmplantasyon

Gebelikle birlikte uterusu giden kan akımında artış olmasına rağmen intrauterin fetoplental dokuların artmış oksijen ve besin ihtiyacının uygun biçimde karşılanabilmesi için uterin uç vasküler yapıların uğradığı fizyolojik değişikliklere vasküler remodelling denir. Normal gebelerde plasenta gelişiminde, sitotrofoblastik hücreler desidua ve myometriumun bir kısmına göç ederek, uterin arterin terminal

dalı olan spiral arteriollerin endotelini ve tunika mediasını invaze ederler. Böylece, spiral arterler; yüksek dirençli düşük kapasiteli küçük arteriollerinden, düşük dirençli büyük kapasiteli damarlara dönüşür, bu yüzden uterusun diğer bölgeleri ile kıyaslandığında plasentanın beslenmesini kolaylaştırır. Preeklampsi patogenezinde suçlanan anormal plasantasyon, moleküler altyapısının daha iyi anlaşılması ile iki basamaklı bir teori olarak anılmakta olup, buna göre preeklampsi patogenezinde ilk basamağı remodelling sürecinin yetersiz olması oluşturur (73).

Remodelling, implantasyonla beraber başlamaktadır. Normal gebeliklerde ekstrasellöz sitotrofoblastlar, implantasyon bölgesinden göç ederek maternal spiral arterlerin tunika mediasını invaze eder ve arterlerde endotel ile yer değiştirirler. Bu sürece pseudovaskülarizasyon denir (41). Bu süreçte invaze olan trofoblastlar adhezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks metalloproteazları ve majör histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri gibi birçok molekülün ekspresyonunda değişikliklere yol açar (74). Örneğin trofoblastlar, epitelial hücrelere yönelik olan adhezyon moleküllerinin (integrin alfa 6/beta 1, integrin alfa V/beta 5 ve E-cadherin) ekspresyonu yerine, endotelial hücrelerde görülen adhezyon moleküllerini (integrin alfa 1/beta 1, alfa V/beta 3 ve VE-cadherin) ekspresyonunu gerçekleştirir. Preeklampside, trofoblastlarda yüzey adhezyon moleküllerinin dönüşümünün yetersiz olması nedeniyle başarılı arteriyal invazyon ve pseudovaskülarizasyon gerçekleştirilemez (41). Bu olaylar sonucunda preeklampside sitotrofoblastik hücreler spiral arterlerin desidual kısmına sızar, ancak myometrial kısma invaze olamazlar. Spiral arterler, kas-elastik duvarın fibrinoid materyal ile değiştirilmesiyle oluşan büyük, düşük dirençli vasküler yapılar dönüşemez; bu sebeple, bu damarlar küçük ve dar kalır ve plasental hipoperfüzyona sebep olur. Placenta gelişimindeki bu ciddi defekt, sadece preeklampsi patogenezi ile alakalı değildir. İntrauterin fetüs ölümü, plasental infarkt, placenta dekolmanı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, prematür membran rüptürü, preterm doğum gibi birçok olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkisi bulunmuştur (75). Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin gebeliğe özgü yeniden oluşumunda sıkıntı vardır. Fakat bu durum yalnız başına maternal sendromun gelişmesi için yeterli değildir. Vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin tümünün birlikte rol oynadığı öngörülmektedir.

Spiral arterlerin remodellingi desidua ve myometriyumun bileşke zonunda, plasental oksijen düzeylerinde ani artışın görüldüğü 10-12. haftalarda gerçekleşir. Daha derin myometrial segmentlerin remodellingi ise yaklaşık 15. haftada (13-18. hafta), plasental oksijenizasyondaki ani artıştan daha sonra olur (76). Preeklampside derin myometrial spiral arterlerin yetersiz invazyonunun hastalığın nedeni olmaktan ziyade, defektif maternal kan akımının sonucu olabileceği ileri sürülmektedir (63). Spiral arterlerin derin myometrial segmentlerinin yetersiz remodellingi, uteroplazental arteriyal kan akımının azalmasına ve irregüler plasental perfüzyona neden olarak preeklampsi patofizyolojisindeki önemli bir aşamayı oluşturur. Bu hipoksi ve reoksijenizasyon atakları oksidatif stres ile sonuçlanır. Oluşan oksidatif stres, sinsityal yapıda nekrotik ve apoptotik bozulmaya ve enflamatuar sitokinlerin yapımını stimüle eden çeşitli maddelerin intervillöz alandan maternal kan dolaşımına salınmasına neden olur (77). Preeklampsi patogenezinin ikinci basamağı da preeklampsinin lokal bir patolojiden ziyade sistemik bir hastalık olmasına neden olan, sistemik dolaşıma geçen bu maddelerdir.



Şekil 2. Spiral arterlerin yeniden yapılanma bozuklukları.

Gebelik sürecinde plasentada spiral arterler fizyolojik olarak yeniden yapılandırılırlar. Bu yeniden yapılanma dilatasyondan ve internal elastik laminanın ve düz kasın kaybından oluşmaktadır. Yeniden yapılanma myometriumun 1/3'üne yani myometrial desidua junctiona yakın vasküler düz kas kaybına kadar devam etmektedir. Bu alan normal menstrüel siklus sırasında menstrüel endometrial doku kaybının terminal noktasıdır. Preeklampside bu yeniden yapılanma sona kadar devam etmemektedir. Sonuç olarak terminal dilatasyon desidua boyunca devam etmemekte ve vasküler fonksiyonel sfinkter intakt kalmaktadır (78).

2.1.1.2 Endotelial Disfonksiyon

Plasental hipoksi/iskemi sonucu maternal dolaşıma salınan birçok mediatör, maternal vasküler endotel hücrelerini etkilemektedir (79). Yapılmış olan çalışmalar, preeklampitik gebelerde maternal dolaşımda endotelial hücre aktivasyonuna bağlı olarak von Willebrand faktör, plazma hücresel fibronektin, trombomodulin ve endotelin-1 gibi mediatörlerin seviyesinde artış olduğunu göstermektedir (80).

Preeklampside, endotelial hücrelerin bazı fonksiyonlarında da bozulma olmaktadır. Bozulmuş endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2 (TXA2),

endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit (NO), gibi vasodilatatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (59, 81, 82). Preeklampitik ve normal gebelerden alınan doku örneklerinde endotel bağımlı vazodilatasyonun in vitro karşılaştırıldığı çalışmalarda, preeklampitik gebelerin dokularında azalmış endotel bağımlı dilatasyon tespit edilmiştir (83, 84). Ayrıca endotelial hücrelerin fonksiyon kaybı sonucunda antikoagülatör, anti-platelet ve fibrinolitik görevleri de etkilenir ve preeklampitik gebelerde koagülasyona yatkınlık izlenir (85).

Endotelial disfonksiyon plasental kaynaklı mediatörlerle başlatılmış olsa bile obezite, kronik hastalıklar gibi metabolik anormallikler ile oksidatif stres, enflamasyon ve kardiyovasküler sistemin anormal cevabı gibi maternal faktörler de bu tabloya katkıda bulunmaktadır.

2.1.1.3 Anjiyojenik Faktörler

Plasental hipokside, hipoksiye yanıt olarak plasentadan salınan ve endotelial disfonksiyon ve hipertansiyon ile proteinüri gibi hastalığın klinik bulgularından sorumlu olan bazı patojenik faktörler maternal dolaşıma geçer. Bu faktörlerden en çok incelenmiş olanları vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörüdür (PIGF). Normal plasenta gelişiminde, VEGF ve PIGF gibi proanjiogenik faktörler ve soluble fms-like tirozin kinaz 1 (sFlt-1) gibi antianjiogenik faktörler arasındaki denge önemli rol oynamaktadır. Artmış antianjiogenik faktörler bu dengeyi bozarak preeklampsinin karakteristik özelliği olan endotelyal disfonksiyona neden olmaktadır. sFlt-1; preeklampitik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır (86, 87, 88). Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan yaklaşık 5 hafta kadar önce sFlt-1 serum düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Normal gebeliklerde sFlt-1'deki bu belirgin artış gebeliğin 35. haftasından sonra görülürken preeklampside daha erken 20. gebelik haftasından sonra görülür. Normal ve preeklampitik gebelerin her ikisinde de doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmektedir ve bu da enzimin büyük oranda plasenta kökenli olduğunu göstermektedir. sFlt-1, hem VEGF'nün hem de PIGF'nün dolaşımdaki çözünebilir reseptörü olup, maternal plazmada artmış düzeyleri VEGF ve PIGF'nü bağlayarak serbest formlarının seviyelerinde azalmaya neden olur. Bu da VEGF ve PIGF'nün

anjyogenik stimülasyonunda ve endotelial hücrelerdeki regülatuar fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanır (89).

Hücre kültürlerinde ve plasental dokularda yapılmış olan in vitro çalışmalar, sFlt-1'in azalmış oksijenizasyona yanıt olarak plasental villus hücrelerinden ve trofoblastlardan salındığını göstermiştir (85). sFlt-1 üretimi, hipoksi uyarılabilir faktör-1 tarafından regüle ediliyor gibi görünse de tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve anjiyotensin II tip-1 reseptörüne (AT1-AA) karşı gelişen agonistik otoantikorlar da bu regülasyonda görev almaktadır.

Anjiyogenik faktörlerin preeklampsi gelişimindeki rolleri yapılan in vivo çalışmalarla da desteklenmiştir. Gebe ratlarda yapılan bir çalışmada, deneklere kronik olarak sFlt-1 enjeksiyonu yapılmış ve preeklampitik kadınlarda görülen yüksek serum seviyelerine benzer değerler sağlanmıştır. Bu ratlarda VEGF ve PlGF'nün serbest formlarının seviyelerinin azaldığı ve hipertansiyon ve proteinüri geliştiği tespit edilmiştir (90). Ayrıca yakın zamanda yapılmış olan umut verici bir pilot çalışmada, sFlt-1'in aferez ile preeklampitik hastaların dolaşımından temizlenebileceği ve bu tedavi ile kan basıncı yüksekliği ve proteinürinin azaltılabileceği gösterilmiştir (91).

Çözünabilir endoglin (sEng), TGF- β 1 ve TGF- β 3'ün koreseptörü olup sinsityotrofoblast ve vasküler endotel hücre membranlarında eksprese edilir. Preeklampside plasental endoglin up-regülasyonu olur ve normalden daha fazla miktarda sEng maternal sirkülasyona salınır. sEng antianjiyogenik bir protein olup TGF- β 1'in vaskülarizasyondaki sinyal iletimi görevinin inhibisyonuna neden olur (92). sFlt-1 gibi sEng'in de serum konsantrasyonu preeklampsinin şiddeti ile koreledir ve her iki mediatörün serum seviyeleri, preeklampsinin klinik tablosu ortaya çıkmadan maternal kanda yükselmeye başlar. Bu nedenle yakın zamanlı çalışmalar bu mediatörlerin preeklampsinin erken tanısındaki rolü üzerinde durmaktadır (93).

Anjiyogenik faktörlerden bir diğeri de anjiyotensin-II'dir. Anjiyotensin-II, peptid yapılı bir mediatör olup reseptörüne bağlandığında arteriyel vazokonstriksiyonu uyarak kan basıncının artmasına neden olur. Preeklampitik kadınlarda anjiyotensin-II seviyelerinin azalmasına rağmen sensitivitenin arttığı tespit edilmiş ve bunun sebebi olarak da anjiyotensin-II molekülüne karşı gelişen otoantikorların, anjiyotensin-II reseptörlerine bağlanarak molekülün fizyolojik etkilerini taklit ettikleri saptanmıştır

(94). Bunun yanında yapılan in vitro bir çalışmada, anjiyotensin-II'ye karşı gelişen otoantikörlerin trofoblast invazyonunu azalttığı gösterilmiştir (95).

2.1.1.4 İmmünolojik Faktörler

Preeklampside immun sistemin aktivasyonu söz konusudur. Aşağıdaki immünolojik faktörler anormal trofoblastik invazyona neden olabilmektedir.

- Maternal immun toleransın azalması
- Paternal antijen yükü artması
- Antianjiogenik faktörlerin azalması
- Anjiogenik faktörlerin artması
- HLA –G azalması
- T-helper 1 (Th1) / T-helper 2 (Th2) oranını artması

Plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immun toleransın ortadan kalkmasının veya olasılıkla düzensizliği, preeklampsi sendromuna yol açtığı düşünülmektedir (96).

Paternal antijen yükü arttığında, yani iki çift - "çift doz" - paternal kromozom olduğundaki risk artmaktadır. Örneğin, molar gebeliği olan gebelerde erken başlangıçlı preeklampsi insidansı artmıştır. Ayrıca, trizomi 13'lü bir fetüsü olan gebelerde antianjiogenik faktörlerin serum düzeyleri yükselmiştir ve preeklampsi insidansı %30 ile 40 arasındadır (97).

Preeklamptik gebelerin plasentalarında, erken dönemde, ekstravillöz trofoblastlarca eksprese edilen immuno-süpresif insan lökosit antijeni G'nin (HLA-G) miktarında azalma gösterilmiştir (98). Özellikle HLA-G ekspresyonunun, invazyon esnasında ekstravillöz trofoblastları NK hücreleri tarafından yok edilmekten koruduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle anne ve fetus arasında normalde rejeksiyon beklenmez. Fakat preeklampsi gibi HLA-G antijenin azaldığı durumlarda veya değişik HLA-G epitopları ile maruziyet, maternal immun cevabı aktive edebilir (99, 100).

Normal gebelikte T-helper 1 (Th1 / pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (Th2 / süpresör T-helper) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Th2 hücreleri humoral immüniteyi düzenlerken, Th1 hücreleri ise inflamatuvar sitokin sekresyonunu uyarır. Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerinin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik

maternal immun toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampsi gelişen gebelerde ikinci trimesterin erken dönemlerinden başlayarak, Th1 etkisi artar ve Th1/Th2 oranı değişir. Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinlerin plasentayı olumsuz etkilediği ve inflamatuvar reaksiyonları başlattığı düşünülmektedir (101, 102).

2.1.1.5 Genetik ve Çevresel Faktörler

Preeklampsinin patogeneğinde oldukça kompleks ve multifaktöriyel genetik süreçlerin yer aldığı düşünülmektedir. Günümüzde genetik çalışma ve araştırma imkânlarının artması ile birlikte bu mekanizmalar daha da iyi anlaşılmaktadır. Altta yatan patolojide genetik yatkınlık gibi kalıtsal geçişli mekanizmalar olduğu kadar genomik hipometilasyon, histon formasyon değişiklikleri ve mikroRNA gibi daha karmaşık epigenetik süreçler de sorumlu tutulmaktadır.

Her ne kadar preeklampsi olgularının çoğu nullipar, aile öyküsü olmayan kadınlar olsa da, birinci derece akrabalarında preeklampsi öyküsü olan kadınlarda hastalığın gelişme riskinin 2-4 kat arttığı gösterilmiştir (103). Bu veriler hastalığın ailesel geçişli genetik altyapısı olduğunu düşündürse de tek bir genin sorumlu olmasından ziyade multigenetik etkileşimler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ailesel olarak yatkın bireylerde genetik olmayan çevresel faktörlerin, nesiller arası birikerek kümelenmesinin de bu yatkınlıkta rolü olabileceği savunulmuştur (104).

Genetik predispozisyonda güncel olan bir başka konu ise paternal orijindir. Preeklamptik gebeliklerden doğan erkeklerin paternal rol aldığı gebeliklerde preeklampsi gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (105). Ayrıca daha önce preeklamptik bir gebelikte paternal olan erkeklerin yeni partnerlerinde de preeklampsi gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir (106). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada, preeklamptik gebelik öyküsü olan kadınların partner değiştirmeleri halinde preeklampsi gelişme riskinde azalma olduğu saptanmıştır (107). Preeklampsi patogeneğinde paternal genetik faktörler kadar, konsepsiyonla maternal immünite ile temasa geçen erkek reproduktif proteinlerin immünolojik etkisi de suçlanmaktadır (108).

Preeklampsinin patogenezinin anlaşılmasında son zamanlarda öne çıkan bir diğer mekanizma da epigenetik değişikliklerdir. Epigenetik, DNA zincirinde gen bazlı

değişiklik olmaksızın, genin kendisinde ya da gen tarafından kodlanmış olan proteinde hipometilasyon ya da hipermetilasyon gibi mekanizmalarla, genin olması gerekenden farklı okunması olarak özetlenebilir. Bu durumda proteinin genetik şifresi normal olmasına rağmen, gen tarafından oluşturulan protein normal işlevini yerine getirememektedir. Bu konseptte öne çıkan çalışmalar, histon proteinlerinin konfigürasyonunda sorumlu olan serin proteaz ailesinde yapılmaktadır. Chlebi ve ark., preeklampitik gebelerin plasentalarında, serin proteaz inhibitör promoteri olan SERPINA3'ün hipometile olduğunu göstermişlerdir (109). Bu hipometilasyonun, hipoksik çevreye sekonder gelişen mediatörler aracılığıyla gerçekleştiği ve hipometilasyon nedeniyle histonların kromatinlerden ayrılamadığı, bunun da trofoblastik invazyon için gerekli olan proteaz enzimlerinin transkripsiyon faktörlerinin kromatine ulaşamamasına neden olduğu ileri sürülmektedir (110).

Preeklampsisi, genetik, immünolojik, çevresel ve yapısal mekanizmaların birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Altta yatan sebep tam olarak anlaşılmasa da bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde umut vaat eden çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.

2.1.2 Patogenez

Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak bilinen tek nokta plasental anormallikler ne olursa olsun sonuçta generalize vazospazm ve endotel aktivasyonunun olduğudur.

2.1.2.1 Generalize Vazospazm

Vasküler kontraksiyon direncin artmasına ve daha sonra hipertansiyona neden olur. Aynı zamanda, endotelial hücre hasarı, trombosit ve fibrinojen gibi kan bileşenlerinin subendotel tabakaya sızarak birikmesine neden olur (111). Azalmış kan akımıyla birlikte çevre dokulardaki iskemi, nekroz, kanama ve sendroma özgül diğer son organ bozukluklarına yol açacaktır.

2.1.2.2 Endotelial Hücre Aktivasyonu

Yukarıda anlatıldığı gibi muhtemelen plasental kaynaklı faktörler maternal dolaşıma salgılanır. TNF –alfa ve interlökin gibi faktörler artarak vasküler endotel aktivasyonuna

ve disfonksiyonuna neden olur. Bunun sonucunda koagülasyonu ve vazopressörlere duyarlılığı artıran maddelerin miktarında değişiklikler oluşur.

- Prostosiklin(PGI₂) azalır
- Tromboksan A₂ artar
- Endotelin -1 artar
- NO azalır
- Antianjiogenik faktör(sEng ve sflt-1) salınımı artar

İntakt endotel, antikoagulan özelliklere sahiptir ve endotel hücreleri nitrik oksit salgılayarak damar düz kas hücrelerinin agonistlere karşı yanıtını azaltır. NO güçlü vazodilatördür, endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenir. Zarar görmüş ya da aktive olmuş endotel hücreleri daha az nitrik oksit üretir ve pıhtılaşmayı tetikleyen ve vazopressörlere duyarlılığı arttıran maddeler salgırlar (112). Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile ortalama kan basıncı artar, kalp atım hızı azalır ve vazopressörlere karşı gebeliğin neden olduğu duyarsızlık tersine döner.

Normalde gebelik sürecinde vazopressör infüzyonuna duyarsızlık gelişir (113). Ancak, preeklampsi gelişen gebelerde gebeliğin erken döneminde, norepinefrin ve anjiotensin II ' ye karşı direnç ortadan kalkar (114, 115). Ayrıca preeklamptik gebelerde endotelde prostasiklin (PGI₂) üretimi azalırken, trombositlerden tromboksan A₂ sekresyonu artar ve prostasiklin tromboksan A₂ oranı azalır. Net sonuç, anjiotensin II infüzyonuna duyarlılığın artışı ve en sonunda vazospazm gelişir (116). Plazma ET-1 düzeyleri normotansif gebelerde artmasına rağmen preeklamptik gebelerde çok daha yüksek düzeyde bulunur. Artmış ET-1 konsantrasyonlarının kaynağı plasenta değildir ve ET-1 olasılıkla sistemik endotelyal aktivasyondan kaynaklanmaktadır. Bu 21 amino asitten oluşan peptidler güçlü vazokonstriktörlerdir (117). İlginç olarak, magnezyum sülfat tedavisi preeklamptik gebelerde ET-1 konsantrasyonunu azaltır (118). Antianjiogenik faktörlerin salınımında artma gözlenir.

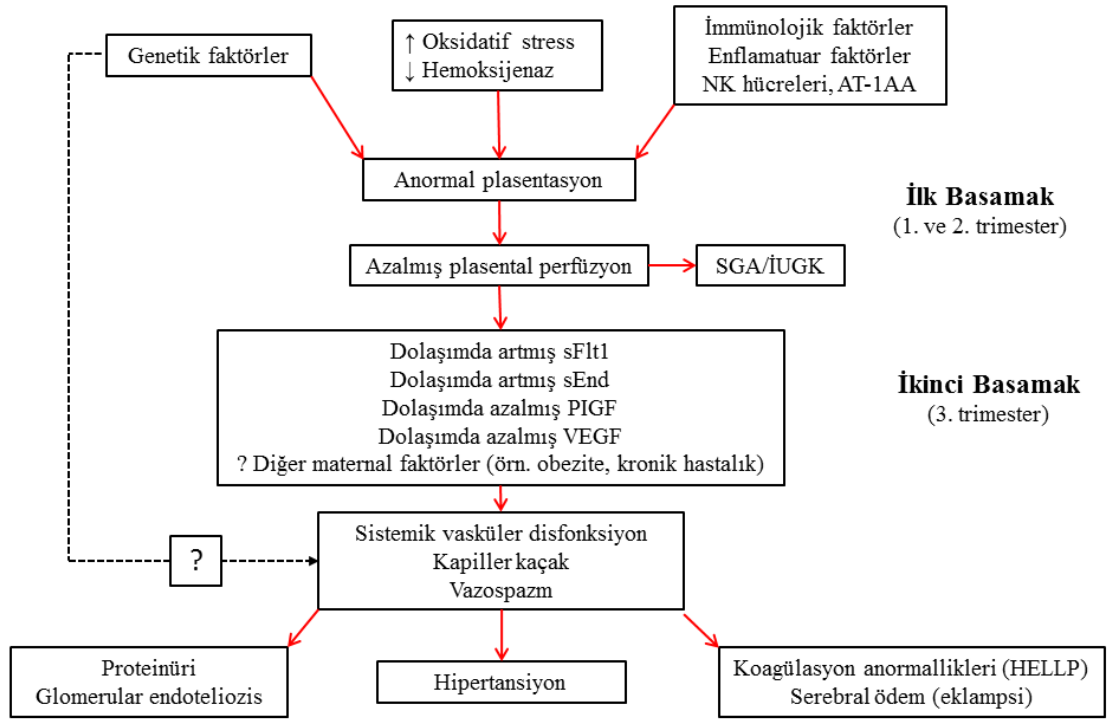
Plasental vaskülojenesis konsepsiyondan 21 gün sonra meydana gelir. Plasental damar gelişimini sağlayan proanjiogenik ve antianjiogenik maddelere örnek olarak VEGF ailesinin üyeleri ve anjiopietin (Ang) gen ürünleri verilebilir. Preeklamptik gebelerin trofoblastik dokularında saptanan, maternal dolaşıma giren ve en iyi bilinen iki antianjiogenik faktör; sFlt-1 ve sEng'dir.

1. Soluble (çözünür) Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1); plasental büyüme faktörü (PlGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü için Flt-1 reseptörünün bir varyantıdır. Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest PlGF ve VEGF konsantrasyonlarını azaltarak inaktive eder ve sonuçta endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar.

2. Soluble endoglin (sEng); TGF- β ailesinin yardımcı reseptörü olan endoglini (CD105) bloke eden plasenta kaynaklı bir moleküldür. Endoglin'in bu soluble formu endotel reseptörlerine bağlanarak çeşitli TGF- β izotoplarını bloke eder ve endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur.

Tablo 4'de, yukarıda anlatılmış olan preeklampsi patogenezinde rol alan faktörlerin özeti gösterilmiştir.

Tablo 4. Preeklampsi patogenezinin özeti



* sFlt-1, soluble fms-like tirozin kinaz-1; sEng, soluble endoglin; AT-1AA, anjiyotensin tip II reseptörü; HELLP, hemoliz, eleve karaciğer enzimleri ve düşük platelet sendromu; PIGF, plasental büyüme faktörü; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; NK, natural killer hücreleri; SGA, haftasına göre küçük fetus; İUGK, intrauterin gelişme kısıtlılığı

2.1.3 Preeklampside Klinik Bulgular

Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır ve klinik güçlüğüle fark edilen semptomlardan, anne ve bebeğin yaşamını tehdit eden multiorgan tutulumuna kadar değişebilen bir spektrumda olabilir. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren en sık ve olmazsa olmaz klinik bulgusu hipertansiyondur. Endotel disfonksiyonu ve sıvı kaçığına bağlı olarak ödem tablosu da kliniğe eklenebilir. En ciddi boyutlarda akciğer ödemi kliniği preeklamptik gebede gözlenebilir (119, 120).

Preeklamptik gebelerin neredeyse tamamında hipertansiyon gözlenir. Bazen HELLP sendromunda kan basıncı minimal yükseldiği için gözden kaçabilir. Preeklampsi kliniğinin en erken ve en yaygın bulgusudur hipertansiyon. Gebelerde kan basıncında yükselme 3.trimesterden sonra ara ara gözlenebilir. Kan basıncı yüksekliği genellikle 37. Haftadan itibaren preeklamptik aralığı (>140-90) mmHg düzeyine ulaşır (121).

Şiddetli preeklampsinin ana klinik bulgularından birisi de epigastrik ve sağ üst kadran ağrısıdır. Genellikle geceleri başlayan ağrı epigastrik bölgede veya retrosternumda olabilir. Skapulalara doğru da yansıyan ağrı şeklinde hissedilebilir. Hastaların muayenesinde hepatoseluler nekroz, iskemi ve ödem nedeniyle Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak karaciğerde hassasiyet bulgusu olabilir. Akut pankreatit kliniğine çok benzediği için, ayırıcı tanısının yapılması gerekir (122, 123). Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin, vasküler yatakta gelişen vazokonstriksiyona sekonder meydana geldiği öngörülmektedir. Kan basıncı yüksekliği, koagülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlara da bağlı olarak periportal alanda fibrin birikimi, kanama ya da nekroz mikroskopik; hematoma, yırtılma ya da enfarktüs alanları makroskopik gözlemlere örnektir (124, 125).

Hipertansiyona bağlı olarak, özellikle ağır preeklampside serebral kan akımında bozulmalar ve değişikliklere bağlı olarak Baş ağrısı, görme kayıpları, skotom, bulanık görme, diplopi gibi görme bozuklukları ön planda olmak üzere birçok kranial semptom meydana gelir. Bu komplikasyonlar aynı zamanda eklampsiye bağlı gelişecek olan konvülsiyonların da öncüsü olabilmektedir. Serebral kan akımı normal gebelerde son trimesterde %20 azalır. Ağır preeklampside ise beyin kan akımı ciddi bir artış gösterir. Serebral hipoperfüzyona beyinde var olan endotel hasarı nedeniyle perivasküler ödeme, bu da eklampsiye yol açabilir. Retinal patolojilere bağlı olarak (santral retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, retinal hemoraji) da en ciddi kliniklerden biri olan görme kaybı gelişebilir. Görme kaybının etiolojisinde nadir de olsa oksipital lob ödemeine bağlı bası bulgusu olabilmektedir. Etiolojisinde başta kan basıncı yüksekliği olmak üzere, birçok bilinmeyen mekanizmaya bağlı olarak gelişen posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) de görme kaybının sebeplerinden biri olabilir. Ağır preeklampsi, HELLP sendromu, eklampsi gibi şiddetli klinik gösteren preeklampitik gebelerde, bilinç değişiklikleri olduğunda ayırıcı tanıda mutlaka PRES sendromu bulundurulmalıdır. Çünkü PRES sendromu, herniasyon patogenezinin sebep olabilecek boyutta oldukça mortal kliniğe sebep olabilmektedir (126).

Preeklampsi kliniğinde ödem oldukça sık karşımıza çıkan bir klinik bulgudur. Çünkü preeklampside sıvı elektrolit dengesi bozulmuştur. Endotel hasarı, proteinüri ve plazma onkotik basıncının azalmasına bağlı olarak intravasküler sıvının interstisyel

aralığa geçişi artmıştır. Buna bağlı periferel ödem sıklıkla görülmektedir. Ayrıca çok korkulan ve mortal seyreden akciğer ödemi de, plazma onkotik basıncında azalma ve kapiller permeabilite artışına bağlı olarak nadir de olsa gözlenebilir. Akciğer ödemi gelişen ağır preeklampitik hastaların kliniğinde dispne, göğüs ağrısı ve oksijen saturasyonlarında azalma gözlenir (127).

Preeklampside sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına bağlı olarak pek çok klinik bulguyla karşılaşırız. Bu dengenin bozulmasında birçok fizyolojik etken rol oynar. Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron düzeylerinde artış meydana gelir. Ancak gebelikte bu hormonlara karşı duyarsızlaşma meydana geldiği için normal gebelik, normotansif veya hipotansif şekilde seyreder. Preeklampitik gebelerde ise özellikle anjiotensin-II'ye karşı artmış bir hassasiyet vardır; renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri, gebe olmayanlara kıyasla daha az olmasına rağmen hipertansiyon gözlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde, anjiotensin-II'nin AT-1 reseptörünü uyaran otoantikörler bulunmuştur. Preeklampitik gebelerde sıvı elektrolit dengesinde rol oynayan bir diğer mekanizma ise potent bir mineralokortikoid olan deoksikortikosteron düzeylerinin artışıdır. Bu artışın nedeni deoksikortikosteronun maternal adrenal üretiminin artması değil, artmış plazma progesteronunun deoksikortikosterona dönüşmesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Elektrolit düzeylerinde preeklampitik gebeler ve normotansif gebelerle yapılan çalışmalarda, anlamlı farklar bulunamamıştır. Bu yüzden elektrolit imbalansına bağlı klinik oluşmasını, preeklampsisi patogenezinde pek beklemeyiz (72, 128).

Sağlıklı gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artmıştır. Preeklampitik gebelerde ise bu durum tersinedir. Bunun sebebi renal afferent arteriolde direncin artmış olması ve glomerüler endotel yapısında bozulma olduğu tahmin edilmektedir. Preeklampitik gebelerin glomerülleri patolojik olarak incelendiğinde, endotel tabakasının kalınlaşmış olduğu ve üzerindeki pencerelerin ödemlenmeye bağlı daralmış olduğu, uzun yıllardır bilinmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında, podosit harabiyetinin de yapısal değişikliklerden biri olduğu fark edildi. Elektron mikroskopi incelemelerinde, podositlerde ya da glomerüler bazal membranda yapısal değişiklik göze çarpmamaktadır ancak idrar incelemelerinde podositüri olduğu gözlemlenmiştir. Buna sebep olacak en güçlü hipotezlerden biri sFLT-1 nedeniyle VEGF düzeylerinin azalması gösterilir. VEGF düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak

glomerüler endotelden üretilen endotelin-1 etkisiyle podositlerde hasarlanma meydana gelir. Böylece podositüri oluşur. Her ne kadar günümüzde proteüri mekanizması tam olarak çözülemese de sorumlu olarak glomerül endotel hasarı ve podositüri kabul görmektedir. Ağır preeklampitik gebelerde oligüri yani, 24 saatlik toplam idrar miktarının 500 ml'den az olması kliniği gözlenebilir. Preeklampitik gebelerde gözlenen renal patolojiler genellikle reversibledir. Ancak aşırı kanamaya bağlı gelişen hipovolemi sonucu oluşan böbrek yetmezliği, akut tubuler nekroz gibi patolojilerde hasar kalıcı boyutlara ulaşabilmektedir (120, 130).

Preeklampsi, eklampsi kliniğinin belki de en ciddi komplikasyonu stroke gelişimidir. Gebelikte meydana gelen inme vakalarının yaklaşık %36'sından preeklampsi patogenezi sorumlu tutulmaktadır. Preeklampitik gebelerde ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. İnmelerin çoğunluğu şiddetli preeklampside gözlenir ve aşırı tansiyon yüksekliğine bağlı hemorajik inme şeklindedir. Hastaların kliniğinde şiddetli baş ağrısı mevcuttur. Önlemek için tansiyon takibi ve kontrolü önemlidir (131).

2.1.4 Preeklampsinin Öngörülmesi

Bazı umut vaadeden bulguların olmasına karşılık, öngörü testleri henüz klinikte kullanılmamaktadır. Bağımsız olarak uterin arter doppler çalışmalarının tek başına erken başlangıçlı preeklampsi gelişimi için düşük bir öngörücü değere ve geç başlangıçlı preeklampsi için daha düşük bir değere sahip olduğu raporlanmıştır (132). Bir başka öngörücü değer olarak çalışmalarda yer edinen "Pregnancy-associated protein A" (PAPP-A), plasentadan salgılanan ve preeklampsi patofizyolojisindeki rolü yaklaşık 30 yıldır araştırılan bir glikoproteindir (133). Gebelerde maternal serum düzeyinin arttığı izlenmektedir. Normal kromozom yapısı olan fetüslerde birinci trimester düşük PAPP-A düzeyi preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı ve preterm doğum eylemi riskinin arttığını gösterdiği düşünülmektedir (134, 135). PAPP-A preeklampsi öngörüsünde prediktif ve biyokimyasal diagnostik marker olarak tek başına kullanıldığında tarama performansı yaklaşık %10-20' dir (136, 137). Doppler usg ile kombinasyonu bu oranı %70-lere kadar artırmaktadır (%5 yalancı pozitif). Sonuç olarak plazma PAPP-A düzeyi preeklampsi ve HELLP gibi gebelik komplikasyonlarının risk artışı gösterse de, hastalığın şiddetini göstermede prediktif değildir (138). Kapsamlı çalışmalar, ikinci trimesterde bazı anjiyojenik faktörleri (sFlt-1, PlGF ve sEng) erken

başlangıçlı preeklampsinin öngörülmesinde olası araçlar olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, tek bir test preeklampsiyi güvenilir bir şekilde öngöremez ve klinik yararı göstermek için ileriye yönelik araştırma yapılması gerekir (139). Tüm veriler değerlendirildiğinde uygun ve ayrıntılı anamnez alma ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi dışında preeklampsiyi öngörmek için tarama yapılması önerilmemektedir (16).

2.1.5 Preeklampsiden Korunma

Preeklampsiyi önleme stratejileri son 30 yılda yoğun bir şekilde incelenmiştir. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle bugüne kadar, preeklampsi riskini ortadan kaldırmak için hiçbir müdahalenin kesin olarak etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Nutrisyonel müdahalelerle ilgili olarak, C ve E vitaminleri, balık yağı, sarımsak takviyesi, D vitamini, folik asit veya sodyum kısıtlaması için preeklampsi riskini azaltmadaki etkinliği kanıtlamak için kanıtlar yetersizdir (16). 13 çalışmanın ele alındığı (15,730 kadın) bir meta-analiz, kalsiyum takviyesi ile preeklampside anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (140). Yine de, Amerika Birleşik Devletleri'nde veya diğer gelişmiş ülkelerde durum böyle değil. Aynı şekilde, veriler Preeklampsi ve komplikasyonlarından primer olarak korunmak amacı ile yatak istirahatinin etkinliğini veya diğer fiziksel aktivitelerin kısıtlanmasını desteklememektedir ve bu nedenle rutin olarak önerilmemelidir (141).

Araştırmacılar, prostasiklin ve tromboksan A2 metabolizmasında bir dengesizliğin, preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığını ve düşük dozlarda tromboksan A2'nin tercihli inhibisyonu ile preeklampsinin önlenmesi için aspirin çalışmalarına yol açtığını öne sürmüşlerdir (142, 143). Son zamanlarda yayınlanan, 45 randomize çalışmanın toplam veri meta analizinde, 16 haftalık gebelikten sonra düşük doz aspirin başladığında preeklampside bir düşüş kaydedildi; ancak düşük doz aspirin 16 haftadan önce başladığında şiddetli preeklampside ve fetal büyüme kısıtlamasında daha belirgin bir azalma görülmüştür (144). Buna karşılık, 31 yüksek kaliteli randomize çalışmanın toplanan bireysel verilerinde, düşük doz aspirinin faydalı etkileri, tedavinin 16 haftadan önce veya sonra mı başlatıldığına bakılmaksızın tutarlıydı (145). Preeklampsi için yüksek risk faktörlerinden (önceki gebeliğinde preeklampsi, multifetal gebelik, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus ve kronik

hipertansiyon) herhangi birine sahip olan ve orta derecede risk faktörlerinden birden fazlasına sahip kadınlar, 12 hafta ile 28 hafta arasında başlayan (optimal olarak 16 haftadan önce) ve doğuma kadar devam eden preeklampsi profilaksisi için günlük düşük doz (81 mg / gün) aspirin kullanmaları önerilmektedir (16).

Preeklampsinin önlenmesi için metformin kullanımı, sildenafil ve statin kullanımı gibi tedaviler araştırılmaya devam etmektedir (146, 147). Bu ilaçlar klinik çalışmaların kapsamı dışındaki bu endikasyon için henüz önerilmemektedir (16).

2.2 FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI

Fetal gelişim kısıtlılığı - intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olarak da bilinir – birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olabilen ve sık görülen bir gebelik komplikasyonudur. FGK fetüsün genetik olarak programlanmış gelişme potansiyeline patolojik nedenlerden dolayı ulaşamamasıdır (148). Tüm gebeliklerin %5-10'u intrauterin gelişme geriliği ile komplike olmaktadır (149).

Fetal gelişim kısıtlılığında terminoloji, etiyoloji ve tanısal kriterler açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır ve bu gebeliklerde optimal yönetim ve doğum zamanlamasının nasıl olacağı da tartışmalıdır. Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10.persantil ve altında olması FGK için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen başka değerler de kullanılmaktadır. Fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3-5-10. persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, doğum ağırlığının 2500 gr'ın altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2SD altında olması da kullanılan diğer tanımlardır (150, 151).

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ; FGK terimini, tahmini ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüsleri tarif etmek için tanımlar. Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) teriminin ise yalnızca doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan yenidoğanları tarif ettiğini belirtmiştir (6).

Dünya sağlık örgütü (WHO) ise FGK'nı tahmini fetal ağırlığın 3. persentilin altında olması olarak tanımlar.

The Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) de SGA ve IUGG terimlerini birbirinden farklı tanımlar. IUGG ve SGA ile eş anlamlı değildir. SGA tahmini doğum ağırlığının ve fetal abdominal çevrenin 10.persentilin altında olması

olarak tanımlanırken IUGG ise tahmini fetal ağırlık ve AC' nin 3.Persentilin altında olması olarak tanımlanır (152).

FGK klinik olarak iki grupta sınıflandırılır (153);

- Simetrik gelişme geriliği; erken fetal selüler hiperplazi aşamasındaki etkenlere bağlı hem hücre sayısı hem de hücre boyutunun azalması ile tüm fetal organlarda oransal olarak gerilik görülmesidir. Bu grup FGK olgularının %20-30'unu oluşturur.
- Asimetrik gelişme geriliği; baş çevresine göre abdominal çevrede geriliğin rölatif olarak daha fazla görülmesi ile karakterizedir ve FGK olgularının %70-80'ini oluşturur. Geç gebelikteki etkenlere bağlı olarak gelişen uteroplasental yetmezlik sonucunda hücre sayısı değil, hücre boyutunun etkilenmesi ile ortaya çıkan tablodur. Patogenezindeki mekanizmanın, fetüsün yeni gelişen kötü çevresel faktörler nedeni ile adaptasyon amacıyla kan akımını vital organlar lehine redistribüe etmesi olduğu düşünülmektedir.

2.2.1 Fetal Gelişim Kısıtlılığı Tanısı

Fetal gelişim kısıtlılığı tanısında son adet tarihi (SAT) , simfiz-fundus mesafesi (SF) ve seri ultrasonografi ölçümleri faydalı olabilir. Gebelik haftasının doğru bilinmesi için öncelikle son adet tarihi SAT kesin belirlenmelidir. Ancak SAT her zaman güvenilir değildir. Gebelik haftasının saptanmasında en etkili metod 1. trimesterde ölçülen baş-makat mesafesidir (CRL).

Simfiz-fundus mesafesi (SF) ölçümünün gelişim kısıtlılığı olan fetüsleri belirlemede bildirilen duyarlılığı % 27-86, özgüllüğü % 64-88, pozitif belirleyici değeri % 29-79 arasındadır (154). Düşük duyarlılığı, yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle tek başına FGK tanısı için yeterli değildir (155). Ancak maliyeti olmayan ve basit bir yöntem olması açısından doğum öncesi gebe takibinde kullanılmalıdır.

Tahmini fetal ağırlık (EFW) ve karın çevresi (AC) ölçümleri gelişim geriliği olan fetüsleri belirlemede en etkili yöntemlerdir (156). Gelişim zaman faktörünü de içine alan dinamik bir süreçtir. FGK tanısı konulurken, ölçümler sonucu elde edilen her bir AC ve EFW değeri haftalara göre beklenen büyümeye göre hazırlanmış grafiklerle karşılaştırılmalıdır. Fetal ağırlık üzerinde etkili olduğu bilinen anne ağırlığı, boy, etnik

köken ve parite dikkate alınarak hazırlanmış eğrilerin FGK olan fetüsleri belirlemedeki duyarlılık ve özgünlüğü daha fazladır (157). Gelişimin ilerleyen haftalar içinde sürekli değerlendirilmesi, haftasına göre normal ağırlıkta (AGA) olup aslında FGK olan fetüslerin de erken belirlenmesini sağlar.

Amniyos sıvısı miktarı fetüsün iyilik hali ile doğrudan ilişkilidir (91). Oligohidramniyos tanısı en derin amniyos cebinin 2 cm veya amniyotik sıvı endeksinin 5'in altında olması ile konur (158). Amniyos sıvısı miktarının değerlendirilmesinin FGK tanısı ve öngörüsünde tek başına yeterli olmasa da tanıyı destekleyen ve etiolojide plasenta yetmezliğini düşündüren bir bulgu olduğu belirtilmiştir (155). Dopler ultrasonografi de değerlendirmede kullanılır. Uterin arterde direnç artışını ifade eden PI (pulsatilité endeksi) yükselmesi ve/veya çentiklenme diyastolde akımın azaldığını dolayısıyla plasenta oluşumunda sorun olduğunu gösterir ve plasenta yetmezliğine bağlı FGK tanısını destekleyen bir bulgudur (159). Umbilikal arter doppleri ise plasenta içindeki fetal damarlardaki direncin bir göstergesidir ve direnç yükselmesi (PI artışı ve diyastol sonu akım kaybı) fetüsün oksijenlenmesinde azalmayı ifade eder (159).

2.2.2 Fetal Gelişim Kısıtlılığı Etiyolojisi

Fetal büyüme geriliğinin etiyolojisi maternal, fetal ve plasental olarak 3 kategoride değerlendirilir (Bkz. Tablo 1) (6). Bu sorunların altında yatan primer patofizyolojik mekanizmalar farklı olsa da, bu mekanizmaların son aşaması sıklıkla aynıdır: yetersiz uterin-plasental perfüzyon ve buna bağlı bozulmuş fetal beslenme.

Tablo 5. Fetal gelişim kısıtlılığı etiolojisinde rol alan faktörler

1. Maternal Nedenler

- a. Pregestasyonel diabetes mellitus
- b. Böbrek yetmezliği
- c. Otoimmün hastalıklar (örn. sistemik lupus eritematozus)
- d. Siyanotik kalp hastalıkları
- e. Gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar (örn. kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi)
- f. Antifosfolipid antikor sendromu

2. Madde Bağımlılığı ve Suistimali (örn. sigara, alkol, narkotik ilaçlar, uyuşturucu maddeler)

3. Çoğul Gebelik

4. Teratojen Maruziyeti (örn. siklofosfamid, valproik asit, antitrombotik ilaçlar)

5. Enfeksiyon Hastalıkları (örn. malarya, sitomegalovirüs, rubella, toksoplazma, sifiliz)

6. Genetik ve Yapısal Hastalıklar (örn. Trizomi 13, trizomi 18, konjenital kalp hastalıkları, gastroşizis)

7. Plasental Bozukluklar ve Umbilikal Kord Anomalileri

2.2.3 Perinatal Mortalite ve Morbidite

FGK, intrauterin ölüm, neonatal ölüm ve neonatal morbidite riskini arttırır (149). Epidemiyolojik çalışmalar büyümesi kısıtlanmış fetüslerin çocukluk çağında bilişsel gelişimde gecikmeye ve yetişkinlikte bazı kronik hastalıklara (Obezite, Tip 2 Diyabet, Koroner Arter Hastalığı ve İnme) yatkın olduklarını ortaya çıkarmıştır (170, 171). Fetal gelişim kısıtlılığı, ölü doğum riskinde ciddi artışla ilişkilidir. Gelişim kısıtlılığı en ciddi düzeyde olan fetüslerde ölü doğum riski de en yüksektir (172). Gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüslerde, fetal ölüm riski %1,5'tir, bu oran normal hızda büyüyen fetüslere ait riskin iki katıdır. Fetal ölüm riski, 5. persentilin altında ağırlığa sahip olgularda %2,5'e çıkmaktadır (173, 174). FGK olgularında umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı ya da ters akım varsa istenmeyen sonuçlar görülme riski

belirgin olarak artmıştır ve neonatal mortalite ve morbidite sıklığında da artış vardır(175).

Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) bebekler, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, ventrikül içi kanama, nekrotizan enterokolit, nöbet, sepsis, solunumsal distress sendromu ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlara yatkındır (176-178).

2.2.4 Fetal Gelişim Kısıtlılığı için Tarama

Tüm gebeler, tıbbi ve obstetrik öykünün değerlendirilmesi yolu ile fetal gelişim kısıtlılığı risk faktörleri açısından taranmalıdır. Gebeliğin 24. Haftasından sonra her kontrolde fundal yükseklik ölçümü yapılmalıdır. Gestasyonel yaş ile fundal yükseklik arasında 3 haftadan daha fazla fark saptanması, fetüste büyüme kısıtlılığı şüphesi oluşturmaktadır (179). Hekim, fundal yükseklik ölçümünün maternal obezite, çoğul gebelik, myom öyküsü gibi olası kısıtlılıklarını göz önüne almalıdır; çoğul gebelikte ya da fundusun palpe edilemediği olgularda ultrasonografik değerlendirme tercih edilen tarama aracı olmalıdır. FGK riskini arttıran maternal faktörlerin varlığında ultrasonografik tarama kullanılabilir.

FGK taraması için diğer bazı yaklaşımlar da (rutin üçüncü trimester ultrasonografisi, uterin arter doppler ölçümleri ve maternal serum PAPPa, IGF gibi belirteçlerin ölçülmesi) çalışmalara konu olmuştur, ancak bu tarama yöntemlerinin sonuçları iyileştirdiği kanıtlanamamıştır (136, 180-183).

2.2.5 Fetal Gelişim Kısıtlılığından Korunma

Fetüste gelişim kısıtlılığını önleyebilmek için birçok yaklaşım kullanılmıştır. Birçok beslenme destek stratejisi üzerine çalışmalar yapılmıştır; ancak hiçbiri etkili bulunmamıştır. Bu stratejiler arasında bireyselleştirilmiş beslenme danışmanlığı; balık, az yağlı et, tahıl, meyve ve sebze tüketimini arttırma; tuzdan fakir diyet; demir desteği; çinko desteği; kalsiyum desteği; protein desteği; magnezyum desteği ve vitamin D desteği bulunmaktadır. FGK'nın önlenmesi için beslenme desteği stratejileri etkili değildir ve önerilmemektedir. (6)

Benzer olarak, evde ya da hastanede yatak istirahati yapılmasının FGK gelişimini önlediği ya da SGA doğum insidansını azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur (184). SGA doğum öyküsü olan kadınlarda, bazı uzmanlar plasental yetmezliğin önlenmesi

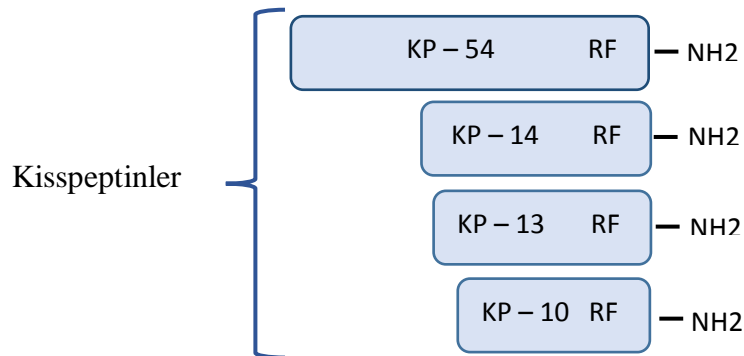
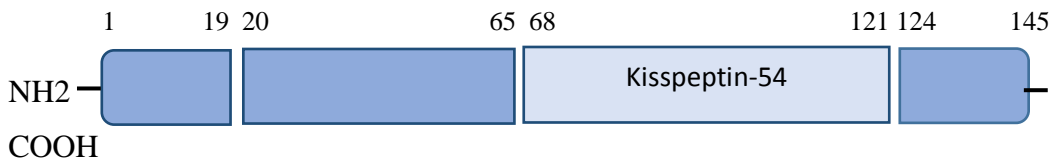
amacıyla aspirin kullanımını savunmuşlarsa da böyle bir tedavinin FGK gelişimini önlemek için rutin kullanımına dair kanıtlar yetersizdir (185).

3. KISSPEPTİN

3.1 Kisspeptin ve Kisspeptin Reseptörü (Kiss1R)

Kisspeptinler, KISS1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesidir. Başlangıçta metastaz baskılayıcıları olarak tanımlanan kisspeptinlerin, üreme üzerinde merkezi düzenleyici rol oynadığı daha sonra anlaşılmıştır (186). İnsan KISS1 geni, kromozom 1 üzerinde bulunur ve 4 ekzon içerir. Ekzon 3 ve 4, 145-amino asit dizisi olan (187) bir kisspeptin öncülünü (prekürsörünü) kodlar. Doğal olarak oluşan üç izoform, kisspeptin-13, kisspeptin-14 ve kisspeptin-54, kütle spektrometresi analizi kullanılarak tanımlanmıştır; ancak, bu onların fizyolojik koşullar altında bir arada bulunduğunu göstermez. Kisspeptin-54 genel olarak kisspeptin öncülünün proteolizinin doğrudan bir ürünü olarak kabul edilirken, kisspeptin-13 ve kisspeptin-14 muhtemelen kisspeptin-54'ün yıkımından kaynaklanır (188, 189). Tüm kisspeptin izoformları arasında ortak kalan yapısal özellik, C terminalindeki dekapeptid kisspeptin-10'dur (YNWNSFGLRF-NH₂); bunun kisspeptin aktivitesi için gerekli olduğuna inanılmaktadır (190). İn vitro deneyler, tüm kisspeptinlerin reseptörlerini eşit potansiyelde aktive edebileceğini göstermiştir (191).

Prepro-Kisspeptin



Şekil 3. 145 amino asit içeren öncül kisspeptin proteininin kesimi sonucunda aktif kisspeptinlerin oluşumu (195).

Eskiden GPR54 olarak bilinen Kisspeptin reseptörü (Kiss1R), kisspeptin keşfinden birkaç yıl sonra tanımlanmıştır. Kiss1R, KISS1 tarafından kodlanır ve 398 amino asitten oluşur (191). Bu reseptör, A sınıfı (Rodopsin benzeri) G protein bağlantılı reseptör (GPCR) ailesinin bir üyesidir ve galanin ve somatostatin reseptör ailesi ile bazı sekans homolojileri (benzerlik) gösterir. Kiss1R başlangıçta kisspeptinin konjuge (aynı kökten) reseptörü olarak tanınmadan önce öksüz “orphan” bir reseptör olduğuna inanılıyordu (188, 189, 192, 193). Birçok GPCR'de olduğu gibi, kisspeptin / Kiss1R sinyal yolu ligand reseptörü bağlanması üzerine aktive edilir. Bu olay daha sonra fosfolipaz C'nin (PLC) bir Gαq aracılı yolu ile aktivasyonuna yol açar ve ayrıca diaçilgliserol (DAG) ve inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) üretimi ile sonuçlanır. IP3, kaba endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya kalsiyum salınımını uyarır. Bu arada DAG, protein kinaz C (PKC) 'yi aktive eder ve mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) / ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) sinyal yolunu başlatır (194).

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir (195). Lee ve ark. (20) tarafından ilk olarak 1996 yılında metastaz tümör supresör geni KISS-1 tarafından sentezlenen metastin keşfedilmiştir. 2001 yılında ise ilk olarak insan plasentasında tespit edilmiştir (188). Araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri (196), papiller tiroid kanseri (197), özefagus kanseri (198), mesane kanseri (199) ve malign melanomalarda (195) tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan KISS1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. Kiss sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya’da keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss çikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek Kiss-1 geni adı verilmiştir (196). KISS1 geninin ürünlerinin ilk çalışmalarda meme kanseri ve melanoma metastazını baskılaması nedeniyle, KISS1 geninin 54 amino asitlik ürünü “metastin” olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları kisspeptin-54’ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden “kisspeptinler” adı verilmiştir (189).

Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal'inde Arg-Phe-NH₂ motifi bulunur. C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir. Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (200).

Kisspeptin ve Kiss1R ekspresyonu çeşitli dokularda bildirilmiştir. KISS1 ve Kiss1R'nin doku dağılımı sıklıkla aynı hücrelere yerleşir. Kemirgenlerde KISS1 ve Kiss1R ekspresyonu, plasentada ve merkezi sinir sisteminde en yüksektir, burada en yüksek seviyeler hipotalamusta ve hipofizde, aynı zamanda beyin sapı, korteks ve serebellumda tespit edilmiştir (188, 191, 196). Hem KISS1 hem de Kiss1R'nin ekspresyonu, kemirgen adipoz dokusunda, pankreasta, karaciğerde, ince bağırsakta, periferik kan lenfositlerinde, testislerde, lenf düğümlerinde, insan aortunda, koroner arterde ve umbilikal vendede bildirilmiştir (188, 191, 201). Bu çalışmaların bazılarında kullanılan reaktiflerin özgüllüğü, C-terminaline amidlenmiş bir motif (RF-amid peptidleri) ile çok sayıda peptit ile çapraz reaksiyona girebileceği için bu raporların dikkatli incelenmesi gerekir.

3.2 Kisspeptin, Puberte ve Üreme

Metastaz baskılayıcı olarak yapılan ilk gözlemlerden kısa bir süre sonra, kisspeptinin biyolojik yolculuğu kanser biyolojisinden tamamen farklı bir yola geçti. Geçtiğimiz birkaç on yılda, çalışmalar kisspeptinlerin ve reseptörlerinin Kiss1R'nin nöroendokrin üreme ekseninde, sonrasında üreme fizyolojisi alanında bir devrim yaratan (202, 203) fizyolojik rolünü göstermiştir.

Kisspeptin / Kiss1R sistemi ile pubertal gelişim arasındaki bağlantı; iki çalışma grubu, bağımsız olarak hipogonadotropik hipogonadizm, seksüel olgunlaşma eksikliği ve seks hormon ve gonadotropin seviyelerinin azalması ile karakterize bir durum olan Kiss1R inaktive edici mutasyonların varlığını bildirdiğinde, 2003 yılında ortaya çıkmıştır (202, 203). Çok sayıda ve kapsamlı araştırmalar, kisspeptinin hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin gelişiminde, puberte ve yetişkinlerde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (204, 205, 206).

Gottsch ve ark. (207) 2004 yılında hipotalamusun GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler arkuat nükleus (Arc), periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur

Kisspeptin, GnRH nöronları tarafından eksprese edilen Kiss1R'nin aktivasyonundan sonra GnRH'nin hipotalamusdan salınmasını uyararak, gonadotropinlerin hipofizden salgılanmasını uyarır. Kisspeptin, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (Arc) ve anteroventral periventriküler çekirdeğinde (AVPV) bol miktarda bulunur. Hem estradiol hem de testosteron, Arc ve AVPV'deki Kiss1 gen ekspresyonunu düzenler. Bu düzenlemede estradiol ve testosteronun, Ark içindeki Kiss1 mRNA' da down-regülasyon, AVPV'de Kiss1 ekspresyonunda up-regülasyon sağladıkları gözlenmiştir. Bu nedenle, Arc'daki kisspeptin nöronları gonadotropin sekresyonunun negatif feedback düzenlemesine katılabilir, oysa AVPV'deki kisspeptin nöronları, kadınlarda preovulatar gonadotropin dalgalanmasının oluşmasına katkıda bulunabilir.

Kiss1 ve GPR54 (Kiss1R) mRNA'nın hipotalamik seviyeleri pubertede çarpıcı şekilde artmaktadır, bu da kisspeptin sinyalinin pubertenin başlangıcını tetikleyen nöroendokrin olaylara aracılık ettiğini göstermektedir (194). Kiss1R'nin puberte ve fertilitiyi düzenlediği ve Kiss1R'deki inaktive edici mutasyonların, fertilitenin azalması veya yokluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (202, 203). Daha sonra, KISS1'deki inaktive edici mutasyonların, bir subfertil fenotiple (210) ilişkili olduğu da tarif edildi. Ayrıca, fonksiyonel olarak aktive edici Kiss1R mutasyonları, erken puberteye eşlik etmektedir (213, 214). Seminara ve ark. farelerdeki GPR54 (Kiss1R) geninin delesyonu sonucunda farelerin puberteye geçemediğini göstermişlerdir (209). De Roux ve ark. (202) ve Seminara ve ark. (203) eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 (Kiss1R) mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hayvan çalışmalarında, Kiss1R reseptörüne sahip olmayan fareler, hipogonadotropik hipogonadizm ve puberteye geçememenin dışında sağlıklıdır. Bunlardan çok kısa bir süre sonra Funes ve ark. (208) kendi Kiss1R reseptörüne sahip olmayan farelerinde de aynı fenotipik özellikleri gözlediklerini bildirmişlerdir.

Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 (Kiss1R) reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve puberteye geçişte moleküler bir koridor gibi davrandığını göstermektedir. Son zamanlarda yapılan bir dizi inceleme, kisspeptinin üremenin düzenlenmesi üzerine heyecan verici yeni bulguları vurgulamaktadır (194, 211, 212).

3.3 Kisspeptin, Plasenta ve Gebelik

Kisspeptinler, çeşitli dokular üzerinde, otokrin veya parakrin etkilerle çeşitli farklı fizyolojik eylemlerde rol alabilirler. İmplantasyon ve yerleştirme işlemleri sırasında birçok çalışma, kisspeptin / Kiss1R sisteminin işlevsel biçiminin, insanlar dahil olmak üzere çeşitli türlerin endometrial ve plasental dokularında, maternal-fetal arayüzde eksprese edildiğini göstermiştir (215, 216, 217). Ayrıca, yakın zamanda yapılan çalışmalar, lokal olarak eksprese edilen kisspeptin / Kiss1R'nin, maternal-fetal arayüzde çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik aktivitelere doğrudan katıldığını göstermiştir.

Önceki çalışmalar, overyan hücrelerde kisspeptin / Kiss1R sisteminin ekspresyonunun, menstrüel siklustan etkilendiğini göstermiştir (218, 219, 220, 221). Endometriumda kisspeptin / Kiss1R sisteminin ekspresyonunun, farklı türlerde siklusa bağlı değişiklikler içermesi muhtemeldir. Bir çalışmada, insan endometriumunda, kisspeptin peptidlerinin ve Kiss1R'nin immünohistokimyasal boyamasının, stromal hücrelerde tespit edilmezken, epitel hücrelerinde güçlü ve sınırlı boyandığı gösterilmiştir (216). Ek olarak, başka bir çalışma, kisspeptin ve Kiss1R ekspresyonunun, proliferatif ve erken sekretuar fazlarda endometrial stromal hücrelerde bulunmadığını ancak, geç sekretuar evredeki endometrial stromal hücrelerde belirgin olduğunu göstermiştir (222). Bu bulgular, kisspeptinin, yeterli plasentasyon için hazırlığında desidualize endometriumda fonksiyon gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hemokorial plasentasyon oluşumu, kanser invazyonuna çarpıcı bir benzerlik gösterir. İnvaziv trofoblastlar ve invaziv tümör hücreleri arasındaki benzerlikler dikkat çekicidir, ancak metastazın aksine, trofoblastların invazyonu hem geçicidir hem de mekânsal olarak iyi kontrol edilir; plasental gelişim iyi organize olmuş ve fizyolojik iken, kanser invazyonu kaotik ve patolojiktir (223). İlk olarak 2002 yılında, lazer yakalama mikrodisseksiyon örneklerinin kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu analizi ile tespit edilen KISS1 ve Kiss1R ekspresyon seviyelerinin, insan plasentasında büyük

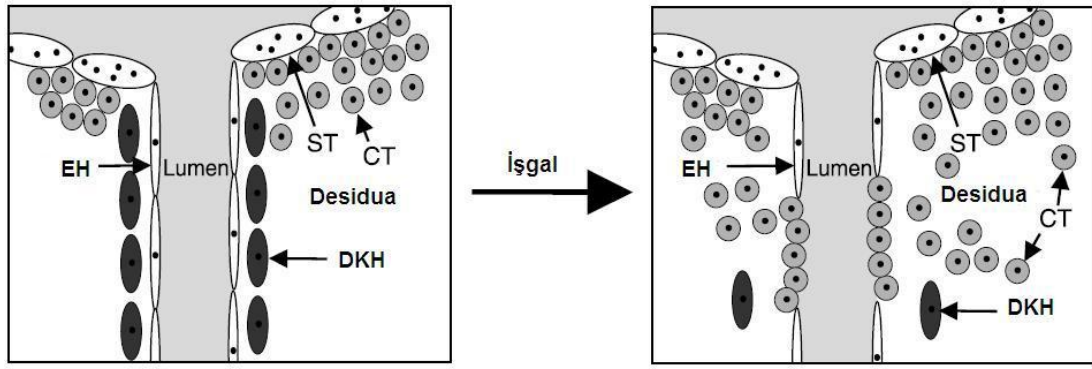
ölçüde arttığı bildirilmiştir (224). Ek olarak, plasentanın invaziv potansiyelinin maksimum olduğu ve trofoblastların invazyon kapasitesinin term plasentaya kıyasla sıkı bir şekilde kontrol edilmesinin gerektiği erken plasentada, yüksek Kiss1R ekspresyon seviyeleri bulunmuştur (224). Bu, kisspeptin / Kiss1R sisteminin trofoblast hücrelerinin invazyon ve migrasyon özelliklerinde potansiyel rolünü ortaya koyan ilk kanıt olmuştur. Bir yıl sonra, bir çalışmada KISS1 mRNA'nın ve kisspeptin peptid immünoreaktivitesinin, insanların placentasinsityotrofoblastlarında lokalizasyonu ve gebelik sırasında plazma kisspeptin seviyelerindeki dramatik artışın plasentadan kaynaklandığı gösterilmiştir (25).

Dolaşımda bulunan kisspeptin düzeyleri erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda düşük olduğu halde (<2 pmol/l), gebelik boyunca artış gösterir (25). Yayımlanan ilk çalışma 10 gebe ve 12 gebe olmayan kadın üzerinde yapılmış olup, dolaşımdaki kisspeptin düzeyleri ilk trimesterde 940 kat artarken, son trimesterde 7000 kat artış göstermiştir. Dolaşımdaki kisspeptin düzeyleri doğumdan 5 gün sonra gebelikten önceki benzer değerlere dönmüş ve ana kisspeptin kaynağının placentada olduğu düşünölmeye başlanmıştır (25). Plazma kisspeptinlerini (insan kisspeptin-54, kisspeptin-14 ve kisspeptin-10 da dahil olmak üzere, bir tür kisspeptin dahil) tespit etmek için daha spesifik ve duyarlı bir antikor kullanan yakın tarihli bir başka çalışma da, plazma kisspeptin düzeylerinin gebelik yaşı ile anlamlı şekilde korele olduğunu öne sürmüştür (229). Gestasyonel trofoblastik neoplazi hastalarında kisspeptin düzeylerinin yüksek iken, kemoterapi sırasında ve sonrasında bu değerlerin düşmesi plasentanın ana kaynak olduğu öngörüsünü destekleyen başka bir bulgudur (225). Gebelikteki serum kisspeptin seviyeleri, LH'yi kuvvetle uyardığı gösterilen eksojen uygulamadan sonra elde edilen kisspeptin seviyelerinden oldukça yüksektir (225). Buna rağmen gebelik sırasında LH düzeyi artmaz. Bu belirgin tutarsızlık için bazı varsayımlar öne sürölmüştür. Örneğin rhesus maymunlarında gösterildiği gibi, GNRH1 nöronlarında bulunan Kiss1R reseptörü duyarsızlaştırılmış olabilir (226). Alternatif olarak, artmış progesteron gibi gebelikteki diğer faktörler GNRH1 nöronlarının kisspeptine tepki vermesini engellemiş olabilir. Ayrıca, kemirgenlerde gebelik sırasında LH düzeyleri baskılanmış olmasına rağmen yüksek kisspeptin dozlarına (1 nmol) karşı LH'nin yükselişinin görülmesi, türler arasında değişikliklerin söz konusu olabileceğini akla getirmektedir (226).

Dikkat çekici bir başka konu da; insanlarda yapılan önceki çalışmalar, KISS1 ekspresyon seviyelerinin erken plasentada ve term plasentada anlamlı farklılık göstermediğini (224) veya erken plasentada çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (227, 230). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, insan plasentasında KISS1'in ekspresyon seviyelerinin mutlaka kisspeptin plazma seviyelerini yansıtmayabileceği görülmektedir. Gebelik süresince toplam trofoblast hücrelerinin sayısındaki artışın, incelenen serum kisspeptin düzeylerindeki dramatik artıştan sorumlu olması muhtemeldir. İlginç bir şekilde, periferik kisspeptin seviyelerinin; koyun, inek, domuz, tavşan, at ve al yanaklı maymunlarda çok düşük olduğu ve gebelikte artış göstermemesi, gebelik sırasında plazma kisspeptin düzeyindeki artışın insanlara özgü olabileceğini düşündürür (231).

Sonuç olarak gebelikte plazmada ölçülen kisspeptin immünoaktivitesi aslında kisspeptine karşı değil çapraz etkileşim bulunan başka bir peptide karşı gelişmiş de olabileceğinden, dolaşımda bulunan kisspeptinin gebelik sırasındaki fizyolojik rolü belirsizliğini korumaktadır. Gelecekteki çalışmaların, insanlarda gebelik sırasında plazma kisspeptin seviyelerindeki artış ve plasental KISS1 ekspresyon seviyelerindeki düşüşle ilgili ilginç fenomeni de ele alması gerekmektedir.

Kisspeptin, insanda hem normal gebeliklerde hem de mol gebeliklerinde, fetomaternal yüzde, en fazla plasentanin sınırsız trofoblastlarında olmak üzere, özgün bir yerleşime sahiptir (224, 227). Dışta bulunan sınırsız trofoblastların kan damarlarına çok yakın yerleşimde olmaları kisspeptinin maternal kana kolayca geçişini sağlar (Şekil 4) (228).



Şekil 4. Maternal kan damarlarının trofoblast hücreleri tarafından işgal edilmesinin şematik gösterimi. Kisspeptin ve reseptörünün feto-maternal yüzdeki yerleşimi. Şekilde dışta bulunan sinsityotrofoblastların (ST) kisspeptinin maternal kana kolayca geçişini sağlayacak biçimde kan damarlarına çok yakın yerleşimde olmaları gösterilmektedir. KISS1 ST'de bulunmaktayken, hem villöz hem de invaziv sitotrofoblastlarda (CT) KISS1 ve Kiss1R saptanmıştır (111). EH, endotelial hücreler; DKH, düz kas hücreleri. (228).

İnsanlarda gebeliğin erken döneminde, KISS1 geni esas olarak villöz sinsityotrofoblastlarda ifade edilir (23, 25, 224, 232, 233). Plasenta olgunlaştıkça, KISS1'in ekspresyonu villöz trofoblastlarda ve plasental yatakta tespit edilir (23, 25, 234). Ek olarak, sıçanlarda yapılan bazı çalışmalar KISS1'in çoğunlukla trofoblast dev hücrelerinde (insanlarda villöz sinsityotrofoblastlara benzer şekilde) ifade edildiğini ve plasenta olgunlaştıkça yavaş yavaş azaldığını göstermiştir (26, 235). Bununla birlikte, birçok tutarsızlığın ele alınması gerekir. İnsanlarda ilk olarak plasentada KISS1 ekspresyonunda erken gebelik ile term gebelik arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (235). Bununla birlikte, daha sonra yapılan çalışmalar KISS1 ekspresyonunun birinci trimester plasental trofoblast hücrelerinde term gebelikten çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (227, 230). Bu bulgu, maksimum ekstravillöz sitotrofoblast invazyon zamanı ile çakışmaktadır ve bu nedenle plasenta gelişimini düzenleyen önemli bir kontrol mekanizmasını temsil ettiği öne sürülmüştür (227). Bir başka çalışma da plasentadaki KISS1 ekspresyonunun preterm gebelikte term gebelik dönemine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (236), bu bulgular KISS1 ekspresyonunun plasenta olgunlaştıkça giderek azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde, KISS1 ekspresyonu sıçanlarda plasentanın olgunlaşması sırasında kademeli

olarak azalır (26). İnsanlarda KISS1 geninin ekspresyonuna benzer şekilde, Kiss1R aynı zamanda gebeliğin erken dönemlerinde (224) villöz sinsityotrofoblastlarda ve plasenta olgunlaşması sırasında villöz sitotrofoblastlarda da eksprese edilir (23, 227, 232, 233). Bununla birlikte, Kiss1R, KISS1 ekspresyonunun tespit edilmediği yerler olan ekstravillöz trofoblastlarda da bulunur (23, 227). Plasentada Kiss1R'nin ekspresyon seviyesi birinci trimesterde term gebelik döneminden daha yüksektir, bu da Kiss1R ekspresyonunun plasenta olgunlaştıkça giderek azaldığını göstermektedir (224, 227, 230). Ek olarak, Kiss1R ekspresyonu plasental yatakta saptanmamıştır (23) ve insan term gebeliğinde minimal bir ekspresyon seviyesi gösterir (234).

KISS-1 geninin protein ürünü olan Kisspeptin-10'un, erken plasentadaki trofoblast migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir, ancak proliferasyon üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (227). Aynı çalışma, kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesinde bir azalmayı tetiklediğini ve MMP-2'nin aktivitesini doza bağlı bir şekilde azaltarak trofoblast migrasyonunun zayıflamasına neden olduğunu göstermiştir (227). Yakın zamanda yapılan bir çalışma kisspeptin-10 tedavisinin primer trofoblast hücrelerinde MMP-2 ekspresyonunu azalttığını ve ardından bir scratch-migrasyon testi kullanarak değerlendirilen trofoblast hücrelerinin migrasyon kapasitesinin azaldığını göstermiştir (24). Aynı çalışma, kisspeptin-10'un, MMP-1, 3, 7, 9, 10 ve 14'ün yanı sıra Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) ekspresyonunu inhibe ettiğini ve primer trofoblast hücrelerinde metalloproteinaz 1 ve 3'ün doku inhibitörlerinin ekspresyonunu arttırdığını gösterdi (24). Bu etkilere muhtemelen ERK1 / 2 sinyal yolunun aracılık ettiği düşünüldü, çünkü kisspeptin-10 tedavisi ile ERK1 / 2 fosforilasyon önemli ölçüde indüklenirken, hücreleri bir kisspeptin antagonisti ile tedavi etmek, ERK1 / 2'nin aktivasyonunu neredeyse tamamen bloke etti (24). İlginç bir şekilde, kisspeptinin ayrıca EVT'ler üzerinde anti-invaziv bir etki yarattığı gösterildi.

Kisspeptin, metalloproteaz aktivitesinin inhibe edilmesine ek olarak, VEGF ve Prokineticin-1 (PROK1) gibi faktörlerle anjiyogenezin baskılanması yoluyla anti-metastaz etkilerini gerçekleştirebilir. Kisspeptinin HUVEC (İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri) migrasyonunu, invazyonunu ve tüp formasyonunu Specificity Protein-1 (SP1) aracılı VEGF ekspresyonunun baskılanması yoluyla azalttığı gösterilmiştir (238). Kisspeptinin daha sonra HUVEC'lerde hem yeni damar

filizlenmesini hem de tüp yapı formasyonunu doza bağılı bir şekilde inhibe ettiğı gösterilmiştir (239). Bu şekilde plasental yatak anjiyogenezini inhibe ederek fetal invazyonu sınırlayabilir.

Bu verileri bir araya getirerek, kisspeptin / KISS1R sinyalinin ERK1 / 2 aktivasyonunu ve MMP ekspresyon ve aktivitesini baskılaması yoluyla hem trofoblast hücrelerinin hem de EVT'lerin migrasyonunu engellediğı ve migrasyon özelliklerinin kontrolü ile trofoblast hücrelerinin invazyonunu sınırlandırabileceğı ve bunun da insan trofoblast invazyonundaki önemli bir düzenleme fonksiyonunu gösterdiği sonucuna varabiliriz. Normal trofoblast invazyon süreçleri, myometrial segmentlerdeki spiral arterlerin normal transformasyonunu yönlendirir ve preeklampitik hastalarda bu transformasyonun bozulduğu bildirilmiştir (12). Spiral arterlerin trofoblast invazyonunun gebeliğın sonuna kadar sürekli bir süreç olduğu (237) ileri sürülmektedir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, KISS1 ve / veya KISS1R'nin değıştirilmiş plasental ekspresyonunun zayıf plasantasyon ve ilişkili preeklampsi (PE) bozukluğu gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceğı ileri sürülmektedir (234, 240, 241, 242). Placenta anjiyogenez defektinin preeklampsiye neden olabileceğı (243, 244) ve hastalığın ciddiyeti ve perinatal sonuçlarla ilgili (345, 346) olduğu düşünölmüştür. Kisspeptin ile plasental damarlardan filizlenen yeni damarların inhibisyonunun, preeklampsinin patogenezinde rol oynaması muhtemeldir (24, 239). Bu varsayımı sınamak amacıyla, yetersiz placenta oluşumu ile ilgili sorunları bulunan gebelerde plazma ve serumda kisspeptin düzeyleri ölçölmüştür. Gerçekten de, klinik bir çalışma preeklampsili kadınlarda plazma kisspeptin-10 seviyelerinin düşük olduğunu ve preeklampsinin ciddiyeti ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (242). Aynı çalışma, maternal plazma kisspeptin-10 seviyelerinin, ikinci ve üçüncü trimesterlerde uterusu bulunan tahmini fetal ağırlık ile korele olduğunu göstermiştir (242). Az sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilen yapılan bir başka çalışmada, gebeliğın sonraki haftalarında gebelik haftasına göre küçük bebekler doğuran kadınlarda, erken haftalardaki (8–14 hafta) dolaşımdaki kisspeptin değerleri normalden düşük bulunmuştur (247). Ayrıca, bu çalışmada maternal plazmada kisspeptin düzeyleri komplike olmayan gebeliklerde fetüslerin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (247, 248). Benzer şekilde, ikinci trimesterin erken dönemlerinde (16 hafta) yapılan ölçümlerde, daha sonraki takiplerinde preeklampsi gelişen ve/veya gelişmesi geri bebekler doğuran

kadınlarda da serum kisspeptin düzeyleri düşük bulunmuştur (349). Bu çalışmalar, plazma kisspeptin seviyelerinin, bozulmuş uteroplental perfüzyon ve intrauterin büyüme kısıtlaması için ortaya çıkan bir biyomarker olduğunu ileri sürmüştür.

Bu bulgular, kisspeptinin invazyon sürecini baskıladığına dair edinilen bulgularla çelişkili görünmektedir. Düşük invazyon yeteneği görülmesi beklenen bu gebeliklerde, dolaşımdaki kisspeptin düzeylerinin düşük olmasına getirilen bir açıklama, plasentadaki azalmış kisspeptin üretiminin yetersiz invazyon yeteneğine işaret ettiği şeklindedir (247). Alternatif olarak, daha küçük, daha az invaziv plasentaların gelişimi ilk önce meydana gelir ve bunlar daha az kisspeptin üretir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preeklampsili kadınların daha yüksek KISS1 mRNA ve protein ekspresyonu ile trofoblastlarda daha düşük MMP9 mRNA ve protein ekspresyonu ilişkili olarak bildirilmiştir ve KISS1 mRNA ekspresyon seviyelerinin doğum ağırlığı ile ters korelasyonu olduğu bildirilmiştir (250).

Bugüne kadar dolaşımdaki kisspeptin, KISS1 ekspresyonu ve preeklampsisi ile ilgili elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde değişen kisspeptin düzeylerinin neden mi yoksa sonuç mu olduğuna dair kesin yargıya varmak için yeterli veri mevcut değildir. Kisspeptinin dış gebelik ve doğum eyleminin başlatılmasında da rolü olduğuna ilişkin çalışmalar vardır ancak tüm bu varsayımlar ek bulguların desteğine gereksinim duymaktadır (250, 266). Gebelikte ölçülen kisspeptin düzeylerinin bozulmuş plasenta oluşumu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen intrauterin gelişme geriliği veya preeklampsisi gibi sorunlar için öngörü amaçlı olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorusu cevaplanmayı beklemektedir, var olan ve açıklanamayan çok sayıda çözülmemiş sorun vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmada olgular Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji ve Gebe izlem polikliniklerine başvuran gebeler arasından seçilmiştir. Taranan hastalar içinde yapılan değerlendirme ve takiplerinde plasental yetmezlik bulguları (Preeklampsi, IUGR, Oligo/anhidroamnios) saptanan 40 gebe çalışma grubu kapsamında, olumsuz gebelik sonuçları olmayan 40 sağlıklı gebe de kontrol grubu kapsamında çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP Proje No: HDP(T)-2918/7). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

1. Hasta Seçimi

18-40 yaş aralığında, primipar veya multipar, tekil gebeliği olan ve doğum sonuna kadar takipte kalacak olan 27.gestasyonel haftadan büyük gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri; <18 yaş veya >40 yaş, pregestasyonel diyabeti olan gebeler, kronik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, konnektif doku hastalığı, antifosfolipid sendromu gibi plasental yetmezlik veya patoloji ile ilişkili olabilecek kronik hastalığı olan gebeler, çoğul gebeliği olanlar ve kromozomal ya da yapısal anomalilerden etkilenmiş gebelikler olarak belirlendi.

Preeklampsi tanısında 20.gebelik haftasından sonra en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg yada diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması; ve proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri olması veya idrar çubuğu ile yapılan ölçümde 1+ proteinüri olması) varlığı kriter olarak alındı (54). İntrauterin gelişme geriliği (fetal gelişim kısıtlılığı), tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. persantil değerinin altında olması olarak kabul edildi (6). Amnion sıvı indeksinin <5 cm olması oligohidramnios olarak tanımlandı.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut kitle indeksi “body mass index” (BMI), gebelik sayısı, son adet tarihine (SAT) göre veya ilk ultrasonografiye (USG)

göre gebelik haftası, gebede sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, amnion sıvı indeksi (AFİ), dopler ultrasonografi değerlendirmesinde sistol / diyastol oranı (S/D oranı), bebeğin doğum ağırlığı, Apgar skorları, laboratuvar sonuçları dosyalarından kaydedildi.

2. Kisspeptin Düzeylerinin Belirlenmesi

2.1 Materyallerin Toplanması

Üçüncü trimesterdaki olgulardan (27. gestasyonel haftadan sonra) rutin tetkikleri için kan alındığı esnada, serum kisspeptin düzeyinin daha sonra çalışılması amacıyla 3 cc periferik kan örneği EDTA içeren tüplere alınarak 3000 rpm hıza sahip cihazda 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorf tüpleri içine alınarak KP-10 hormonu analiz gününe kadar dik pozisyonda -20 ± 6 ° C'de bir dondurucuda saklandı.

2.2 Kisspeptin Düzey Ölçümü

Kisspeptin seviyelerinin değerlendirilmesi için; numuneler, oda sıcaklığında 2 saat süreyle eritildi. Kisspeptin seviyeleri üreticinin talimatlarına göre enzim immunoassay ile ölçüldü. Üretici talimatının belirttiği şekilde; plakalar, insan KISS-1 antikoruna ile önceden kaplanmıştı. Örnekte mevcut olan KISS-1 eklendi ve talimatta da belirtildiği üzere oyuklar için kaplanmış antikorlara bağlanır. Ve sonra biyotinlenmiş insan KISS-1 Antikoru eklendi; bu antikor numunedeki KISS-1'e bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş KISS-1 antikoruna bağlanacak olan Streptavidin-HRP eklendi. Sonrasında $37 \square C$ ' de 60 dakika İnkubasyon uygulandı. İnkubasyon işleminden sonra 5 kez yıkama işlemi yapılarak bağlanmamış Streptavidin-HRP' nin bu işlem sırasında yıkanması sağlandı. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edildi ve insan KISS-1 miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği gelişmesi beklendi. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 programı kullanıldı. Hastalar önce kontrol ve hasta grupları olarak değerlendirildi. Sürekli verilere ait tanımlayıcı istatistikler, verilerin normal dağılım testlerine göre belirlenen parametrik ve non-parametrik olmasına göre ortalama (\pm standart sapma)

veya ortanca (en küçük-en büyük değer) şeklinde verilmiştir. Parametrik verilerin varyans analizinde t-test, non-parametrik olanlarda Mann-Whitney testi uygulanmıştır. Kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve frekans (% oran) olarak verilmiş ve istatistiksel analizinde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Daha sonra hasta grubu oligohidramnios olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı ve 3 grup arasında yapılan değerlendirmelerde Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. İkili alt grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. Ölçümler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelendi ve Spearman (rs) korelasyon katsayısı hesaplandı. Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile beklenen duyarlılık ve özgülük değerleri için eşik değerleri belirlendi. Yüzde 95 güven aralığında, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 51 hasta ve 47 kontrol olmak üzere 98 gebe alındı. Doğumun başka merkezde gerçekleşmesi nedeniyle toplam 18 gebenin çalışma dışında bırakılmasından sonra toplam 80 olgu ile çalışmaya devam edildi. Çalışmaya alınan olgular 'hasta' (grup I) ve 'kontrol' (grup II) grupları olmak üzere iki ayrı grup halinde incelendi. Hasta grubunda 40, kontrol grubunda 40 olgu yer almaktadır. Hasta grubunda bulunan 40 olgunun 22'inde preeklampsi, 28 olguda fetal gelişme geriliği ve bunların içinden 10 gebede hem preeklampsi hem de fetal gelişme geriliği bulunmaktaydı. 14 olguya oligohidramnios eşlik etmekteydi.

Her iki grubun yaş ortalaması, vücut kitle indeksi (BMI), doğum haftası, gravida, parite, abortus, yaşayan ve küretaj sayıları, sigara kullanımı ilgili genel demografik bilgileri Tablo 6' de verilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 29.9, kontrol grubunun ise 28.3 idi ($p=0.219$). Hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (BMI) 28.0, kontrol grubunda ise 27.5 idi ($p=0.987$). Hasta ve kontrol grupları arasında gravida, parite, yaşayan, abortus ve küretaj sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışmaya alınan olgular içinde sigara kullananların sıklığı hasta grubunda % 2.5, kontrol grubunda ise % 5 olarak belirlendi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamsız olduğu saptandı ($p=1.00$). Olguların doğum sırasındaki gebelik haftası değerlendirildiğinde, ortalama gebelik haftası Grup I' de 35.0 (28-38) hafta, Grup II' de ise 38.0 (34-40) hafta olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel açıdan önemliydi ($p<0.001$). Buna karşın, hastaların daha sonra kisspeptin düzeylerinin ölçülmesi amacıyla kan örneklerinin alındığı ortalama ölçüm haftası her iki grup için benzerdi, istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 6. Kontrol ve Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I (Hasta grubu) (n=40)	Grup II (Kontrol grubu) (n=40)	p-DEĞERİ
YAŞ (yıl) *	29,92 ± 5,95	28,38 ± 5,21	0,219
BMI (kg/m ²) #	28,00 (21 – 49)	27,50 (21 – 37)	0,987
ÖLÇÜM HAFTASI #	33,50 (28 – 36)	32,5 (29 – 38)	0,954
DOĞUM HAFTASI #	35 (28 – 38)	38 (34 – 40)	< 0,001
GRAVİDA #	2 (1 – 6)	2 (1 – 5)	0,824
PARİTE #	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)	0,863
ABORTUS #	0 (0 – 4)	0 (0 – 4)	0,796
KÜRETAJ #	0 (0 – 3)	0 (0 – 2)	0,402
YAŞAYAN #	0 (0 – 3)	1 (0 – 3)	0,192
SİĞARA □	1 (% 2,5)	2 (% 5)	1,00

* ort ± ss # medyan (min – max) □ n (%)

ölçüm haftası= kisseptin ölçümü için kan örneği alındığı sıradaki gebelik haftası

doğum haftası= doğum sırasındaki gebelik haftası

Tablo 7' de olguların gebelik sürecindeki klinik durumlarını etkileyebilecek faktörler değerlendirilmiştir. Her iki grupta ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerine bakıldığında hasta grubunda sırasıyla 130 mmHg ve 87.5 mmHg, kontrol grubunda ise 110 mmHg ve 70 mmHg idi. Gruplar arasında sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (her ikisi için de p<0.001). Amniotik sıvı indeksi değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu. (p<0,01). Hasta grubunda toplam 14 olguda oligohidramnios tespit edildi ve ortalama amniotik sıvı indeksi 8 cm idi, kontrol grubunda ise bu değer 11 cm olarak hesaplandı.

Renkli doppler ultrasonografide umbilikal arter'e ait akım paternlerini değerlendirmek için; sistol / diyastol (S / D) oran ölçümleri değerlendirildi. Hasta grubundaki olguların umbilikal arter S / D değerleri, kontrol grubu olgularının umbilikal arter S / D değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hasta grubundaki olguların %12,5'inde end-diyastolik akım kaybı (EDAK) saptandı. Preeklampsi öyküsü olan hasta oranı da %12,5 olarak saptandı.

Gebelerin birinci trimester tarama testinde değerlendirilen β hcg ve PAPP-A MOM değerleri her iki grup için değerlendirildi. Gruplar arasında β hcg MOM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, PAPP-A MOM değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,017$).

Tablo 7. Gebelik sürecindeki klinik durumlarını etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması

	Grup I (Hasta grubu) (n=40)	Grup II (Kontrol grubu) (n=40)	p-DEĞERİ
SİSTOLİK TA(mmHg) #	130 (100 – 180)	110 (90 – 120)	< 0,001
DİASTOLİK TA(mmHg)#	87,5 (60 – 110)	70 (60 – 85)	< 0,001
AFİ (cm) #	8 (2 – 20)	11 (6 – 17)	< 0,001
UASD #	2,9 (1,8 – 4,5)	2,3 (1,9 – 2,9)	< 0,001
EDAK □	5 (%12,5)	0 (%0)	0,022
PREEKLAMPSİ ÖYKÜSÜ □	5 (%12,5)	0 (%0)	0,055
β hcg (MOM) #	0,68 (0,30 – 2,80)	0,90 (0,39 – 3,72)	0,104
PAPP-A (MOM) #	0,68 (0,20 – 2,10)	0,99 (0,38 – 3,11)	0,017

* ort \pm ss # medyan (min – max) □ n (%)

Birinci ve beşinci dakika Apgar skorlarına göre gruplar arasında her iki değer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (sırasıyla; $p=0.001$ ve $p<0,001$). Hasta grubunun ortalama apgar değerleri kontrol grubu olgulardan anlamlı şekilde düşüktür. Hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı $1938,62 \pm 665,56$ gr, kontrol grubunda ise $3385 \pm 300,85$ g olarak belirlendi ($p<0.001$). Her iki grup arasında doğum sırasında kan örneği alınan umbilikal arterin PH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.097$). (Tablo 8.)

Tablo 8. Hasta ve Kontrol gruplarında perinatal sonuçların karşılaştırılması

	Grup I (Hasta grubu) (n=40)	Grup II (Kontrol grubu) (n=40)	p-DEĞERİ
APGAR 1.dk [#]	8 (1 – 10)	9 (6 – 10)	0,001
APGAR 5.dk [#]	9 (3 – 10)	10 (8 – 10)	< 0,001
YD AĞIRLIĞI (gr) *	$1938,62 \pm 665,56$	$3385,75 \pm 300,85$	< 0,001
UA – PH [#]	7,3 (7 – 7)	7,2 (7 – 7)	0,097

* ort \pm ss [#] medyan (min – max)

Çalışma ve kontrol grupları hemogram değerleri ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında glukoz, AST, ALT ve üre değerleri dışındaki parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. Hemogram değerleri ve biyokimyasal parametreler Tablo 9’ de özetlenmiştir.

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Grup I (Hasta grubu) (n=40)	Grup II (Kontrol grubu) (n=40)	p-DEĞERİ
WBC (K/ μ l) #	9,35 (5 – 29)	10,2 (6 – 19)	0,547
Hemoglobin (g/dl) *	11,57 \pm 1,42	11,73 \pm 1,48	0,624
Hemotokrit(%) #	35,75 (25 – 42)	34,10 (22 – 41)	0,802
Trombosit (K/ μ l) #	192,0 (72 – 363)	212,5 (131 – 406)	0,050
Glukoz (mg/dL) *	90,87 \pm 13,84	82,33 \pm 11,64	0,007
AST (IU/L) #	12,5 (6 – 78)	16,0 (7 – 28)	0,045
ALT (IU/L) #	17,5 (6 – 44)	13,0 (6 – 31)	0,013
Üre (mg/dL) #	20,0 (9 – 44)	15,0 (9 – 32)	0,014
Kreatin (mg/dL) #	0,575 (0,41 – 0,87)	0,570 (0,46 – 0,83)	0,257
Na ⁺ (mmol/L) #	136,0 (129 – 140)	136,5 (133 – 142)	0,094
K ⁺ (meq/L) #	4,2 (3,6 – 5,1)	4,0 (3,5 – 4,7)	0,055
Ca ⁺ (mg/dL) *	8,73 \pm 0,69	8,89 \pm 0,47	0,256

* ort \pm ss # medyan (min – max)

Hasta ve kontrol gruplarına ait kisspeptin serum düzeylerinin ölçümlerine ait sonuçlar Tablo 10’da verilmiştir. Ortalama maternal serum kisspeptin düzeyleri hasta grubunda 37,45 (5,80 – 1087,59) ng/L, kontrol grubunda 46,79 (1,10 – 1075,77) ng/L olarak bulundu. Hasta grubuyla kontrol grubu arasında serum kisspeptin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,358).

Tablo 10. Çalışma ve Kontrol gruplarında ortalama Kisspeptin düzeylerinin istatistiksel analizi

	Grup I (Hasta grubu) (n=40)	Grup II (Kontrol grubu) (n=40)	p-DEĞERİ
Human Kisspeptin (ng/L) #	37,45 (5,80 – 1087,59)	46,79 (1,10 – 1075,77)	0,358

medyan (min. – max.)

Daha sonra hasta grubu oligohidramnios olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. 3 grup arasında yapılan değerlendirmeler Tablo 11’ de verilmiştir. FGK veya Preeklampsi varlığında oligohidramnios eşlik eden olgular Grup Ia, oligohidramnios eşlik etmeyen olgular Grup Ib ve kontrol grubu yine Grup II olarak sınıflandırıldı. Grup Ia ve Grup Ib arasında amnion sıvı indeksi ve AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, bunun dışındaki parametrelerde alt gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama serum Kisspeptin seviyeleri Grup Ia’ da 34,73 ng/L ve Grup Ib’ de 37,73 ng/L olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,528).

Tablo 11. Oligohidramnios varlığına göre yapılan alt grup analizi

	Grup Ia (n = 14)	Grup Ib (n = 26)	Grup II (n = 40)	Genel p- DEĞERİ	Ia - Ib	Ia - II	Ib - II
YAŞ (yıl) #	29 (21-37)	31 (20-40)	28 (19-40)	0,208	-	-	-
BMI (kg/m ²) #	30 (22-34)	27 (21-49)	27,5 (21-37)	0,709	-	-	-
GEBELİK HAFTASI #	34 (28-38)	35 (28-38)	38 (34-40)	< 0,001	0,566	< 0,001	< 0,001
GRAVİDA #	2 (1 - 5)	2 (1 - 6)	2 (1 - 5)	0,791	-	-	-
PARİTE #	0 (0 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	0,948	-	-	-
ABORTUS #	0 (0 - 1)	0 (0 - 4)	0 (0 - 4)	0,359	-	-	-
KÜRETAJ #	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,133	-	-	-
YAŞAYAN #	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	1 (0 - 3)	0,284	-	-	-
SİGARA □	0 (% 0)	1 (% 3,8)	2 (% 5)	1,00	-	-	-
SİSTOLİK TA (mmHg) #	140 (100 - 180)	130 (100 - 180)	110 (90 - 120)	< 0,001	0,790	< 0,001	< 0,001
DİASTOLİK TA (mmHg) #	90 (60 - 100)	83 (60 - 110)	70 (60 - 85)	< 0,001	0,967	< 0,001	< 0,001
AFİ #	4 (2 - 5)	9 (6 - 20)	11 (6 - 17)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003
UASD #	2,9 (2,2 - 4,5)	2,9 (1,8 - 4,3)	2,3 (1,9 - 2,9)	< 0,001	0,959	< 0,001	< 0,001
EDAK □	3 (%21,4)	2 (%7,7)	0 (%0)	0,010	-	-	-
β hcg (MOM) #	0,90 (0,30 - 1,52)	0,67 (0,38 - 2,80)	0,90 (0,39 - 3,72)	0,226	-	-	-
PAPP-A (MOM) #	0,60 (0,20 - 0,89)	0,73 (0,27 - 2,10)	0,99 (0,38 - 3,11)	0,030	0,364	0,007	0,167
APGAR 1.dk#	8 (6 - 10)	8 (1 - 10)	9 (6 - 10)	0,004	0,812	0,007	0,006
APGAR 5.dk#	9 (7 - 10)	9 (3 - 10)	10 (8 - 10)	< 0,001	0,585	0,001	< 0,001
YD AĞIRLIĞI	1990 (575 - 3040)	2035 (650 - 2950)	3375 (2950 -	< 0,001	0,812	<0,001	< 0,001

(gr) #			4080)				
UA – PH #	7,3 (7 – 7)	7,3 (7 – 7)	7,2 (7 – 7)	0,113	-	-	-
WBC (K/ μ l) #	9,3 (8 – 13)	9,5 (5 – 29)	10,2 (6 – 19)	0,831	-	-	-
Hemoglobin (g/dl) #	11,8 (10 -13)	11,7 (9 – 15)	11,9 (8 – 14)	0,730	-	-	-
Hemotokrit (%) #	35,8 (31 – 39)	35,7 (25 – 42)	34,1 (22 – 41)	0,927	-	-	-
Trombosit (K/ μ l) #	206 (109 – 363)	187 (72 – 336)	212,5 (131 – 406)	0,099	-	-	-
Glukoz (mg/dL) #	93,5 (74 – 118)	88 (70 – 120)	83 (60 – 111)	0,028	0,330	0,025	0,046
AST (IU/L) #	18 (8 – 78)	11,5 (6 – 55)	16 (7 – 28)	0,002	0,014	0,417	0,001
ALT (IU/L) #	21 (6 – 44)	16 (6 – 38)	13 (6 – 31)	0,019	0,138	0,010	0,090
Üre (mg/dL) #	20 (9 – 31)	20 (9 – 44)	15 (9 – 32)	0,045	0,769	0,125	0,019
Kreatin (mg/dL) #	0,56 (0,41 – 0,77)	0,58 (0,48 – 0,87)	0,57 (0,46 – 0,83)	0,372	-	-	-
Na ⁺ + (mmol/L) #	136,5 (133 – 138)	134,5 (129 – 140)	136,5 (133 – 142)	0,112	-	-	-
K ⁺ (meq/L) #	4,2 (3,8 – 4,9)	4,1 (3,6 – 5,1)	4,0 (3,5 – 4,7)	0,119	-	-	-
Ca ⁺ + (mg/dL) #	8,8 (8 – 10)	8,7 (7 – 10)	8,9 (8 – 10)	0,192	-	-	-
Human Kisspeptin (ng/L) #	34,73 (12,8 – 1016,75)	37,73 (5,80 – 1087,59)	46,79 (1,102 – 1075,77)	0,521	0,528	0,248	0,627

Grup Ia = Oligohidramnios + IUGR / Preeklampsi

Grup Ib = Preeklampsi / IUGR / Preeklampsi + IUGR

Grup II = Kontrol

□ n (%) # medyan (min – max)

Kisspeptin düzeyinin çalışılan diğer parametrelerle ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir, Tablo 12’de tüm gebeleri içeren korelasyon analizi sonuçları ve Tablo 13’ de sadece hasta grubundaki gebelere ait korelasyon analizi sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir. Tüm gebelerde Kisspeptin düzeyleriyle yaş, hemoglobin, hemotokrit ve β hcg MOM değerleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r = 0,451^{**}$, $r = 0,447^{**}$). Hasta grubunda ise Kisspeptin düzeyi ile 1. ve 5.

dk Apgar skorları arasında pozitif korelasyon, (sırasıyla; r 0,412** , r 0,372**); yaş ve β hcg MOM değerleri ile negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 12. Tüm gebelerde Kisspeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi sonuçları

Human KİSSPEPTİN	n = 80 (tüm gebeler)	
	r	p
YAŞ	- 0,415**	< 0,001
BMI	- 0,218	0,208
ÖLÇÜM HAFTASI	0,110	0,333
DOĞUM HAFTASI	0,199	0,077
GRAVİDA	- 0,237*	0,034
PARİTE	- 0,197	0,080
ABORTUS	- 0,165	0,144
KÜRETAJ	- 0,780	0,493
YAŞAYAN	- 0,760	0,504
SİSTOLİK TA	- 0,201	0,073
DİASTOLİK TA	- 0,168	0,137
AFİ	0,062	0,582
UASD	- 0,076	0,549
EDAK	- 0,183	0,103
APGAR 1.dk	0,177	0,115
APGAR 5.dk	0,134	0,237
YD AĞIRLIĞI	0,155	0,170
UAPH	- 0,039	0,760
WBC	- 0,029	0,800
Hemoglobin	- 0,235*	0,036
Hemotokrit	- 0,275*	0,013
Trombosit	0,160	0,156
Glukoz	- 0,161	0,186
AST	- 0,104	0,356
ALT	- 0,132	0,242
Üre	0,012	0,919
Kreatin	0,089	0,433
Na ⁺⁺	- 0,036	0,752
K ⁺	0,146	0,195
Ca ⁺⁺	0,221	0,054
β hcg (MOM)	- 0,447**	0,008
PAPP-A (MOM)	- 0,101	0,570

(r = spearman korelasyon katsayısı)

Tablo 13. Hasta grubunda Kisspeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi sonuçları

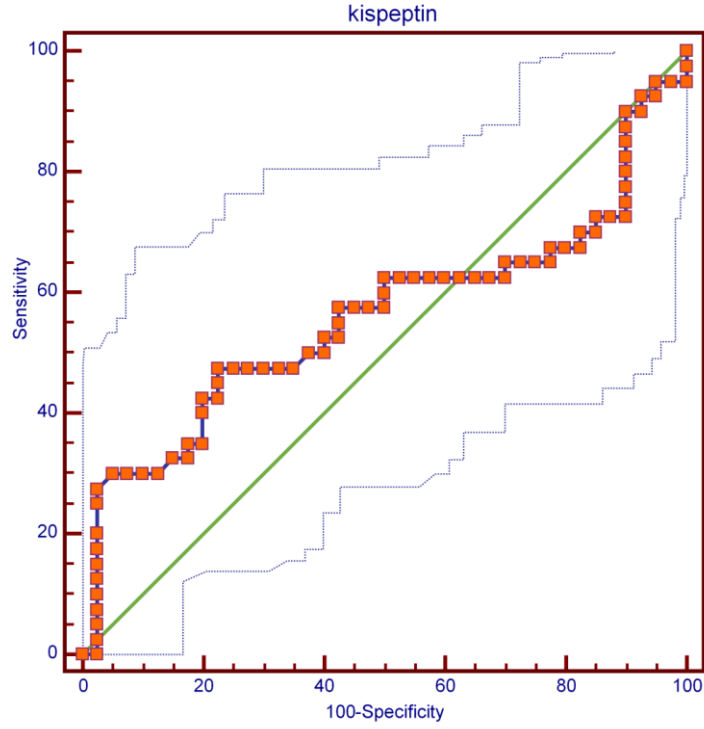
Human KİSSPEPTİN	n = 40 (Hasta grubu)	
	r	p
YAŞ	- 0,451**	0,004
BMI	- 0,301	0,241
ÖLÇÜM HAFTASI	0,156	0,336
DOĞUM HAFTASI	0,284	0,075
GRAVİDA	- 0,296	0,063
PARİTE	- 0,316*	0,047
ABORTUS	- 0,217	0,179
KÜRETAJ	- 0,076	0,640
YAŞAYAN	- 0,206	0,203
SİSTOLİK TA	- 0,156	0,337
DİASTOLİK TA	- 0,098	0,548
AFİ	0,049	0,764
UASD	- 0,053	0,763
EDAK	- 0,200	0,217
APGAR 1.dk	0,412**	0,008
APGAR 5.dk	0,372*	0,018
YD AĞIRLIĞI	0,290	0,070
UAPH	- 0,175	0,329
WBC	- 0,183	0,258
Hemoglobin	- 0,276	0,085
Hemotokrit	- 0,282	0,078
Trombosit	0,274	0,087
Glukoz	- 0,133	0,461
AST	- 0,044	0,786
ALT	- 0,020	0,902
Üre	0,055	0,736
Kreatin	0,101	0,536
Na ⁺⁺	0,041	0,799
K ⁺	0,342*	0,031
Ca ⁺⁺	0,267	0,105
β hcg (MOM)	- 0,570*	0,033
PAPP-A (MOM)	- 0,354	0,215

(r = spearman korelasyon katsayısı)

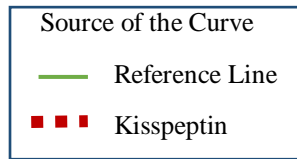
Receiver Operating Characteristic (ROC) analizine göre, serum Kisspeptin düzeyleri için 22,16 ng/L eşik değeri belirlendiğinde, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte bu eşik değerinin preeklampsi ve fetal gelişme geriliğini öngörmeye,

% 97.5 duyarlılık ve %27.5 özgüllük sağladığı tespit edildi (p=0,373) (AUC=0,560).
Bu verilere ait ROC eğrileri Şekil 5' de verilmiştir.

Şekil 5. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliğini öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi



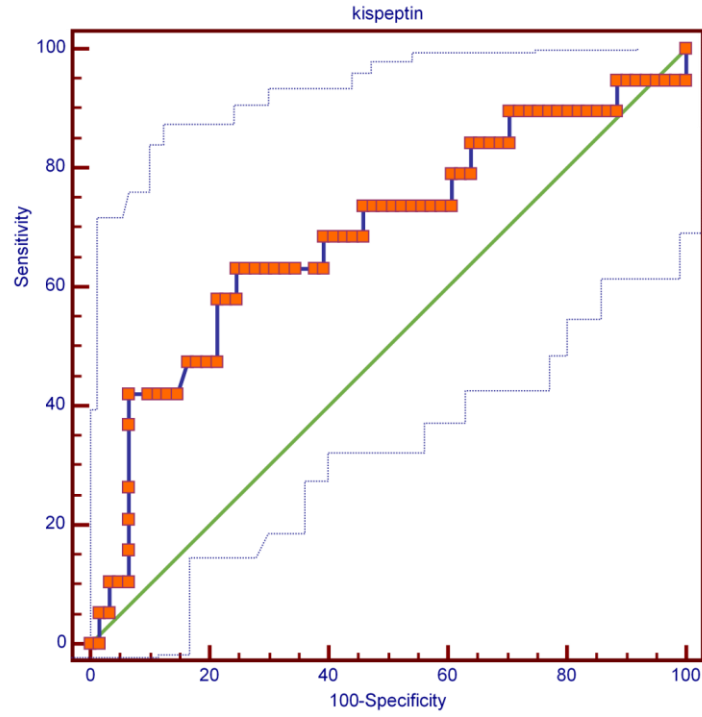
Diagonal segments are produced by ties.



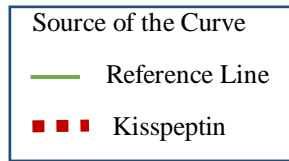
Tüm çalışma popülasyonda Apgar skoruna göre alt grup analizi yapıldığında; Apgar <7 ve Apgar \geq 7 olarak yapılan gruplamanın ROC analizinde; kisspeptin düzeyleri için 30,64 ng/L eşik değeri belirlendiğinde, bu eşik değer düşük 1.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye % 74.63 duyarlılık ve % 76.9 özgüllük sağladığı tespit edildi (p=0,0006) (AUC=0,763). Yine Kisspeptin düzeyleri için eşik değer 30,64 ng/L

seçildiğinde, bu eşik değerin düşük 5.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye % 75.4 duyarlılık ve % 63.1 özgülük sağladığı görüldü (p=0,0144) (AUC=0,686). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 6-7)

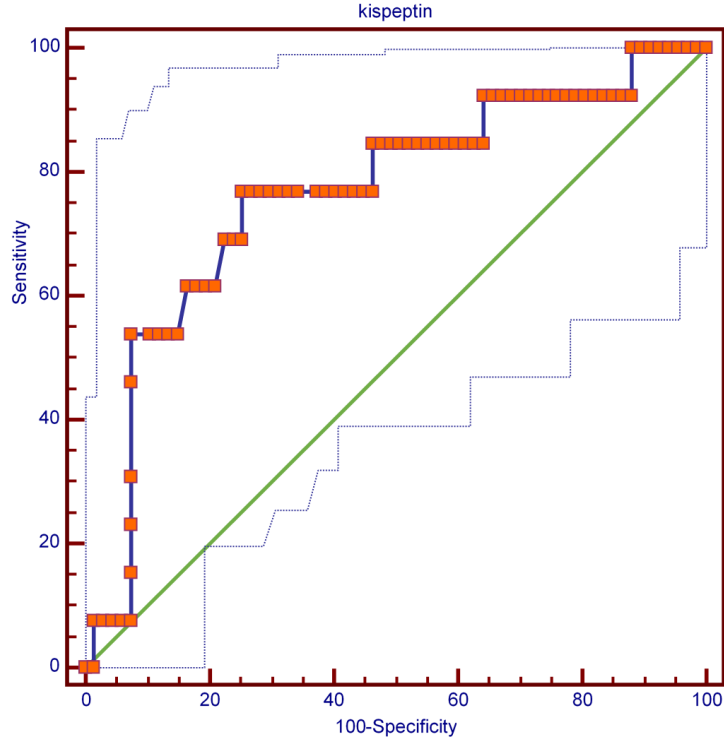
Şekil 6. Düşük 1.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi



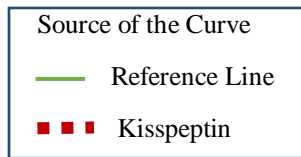
Diagonal segments are produced by ties.



Şekil 7. Düşük 5.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi



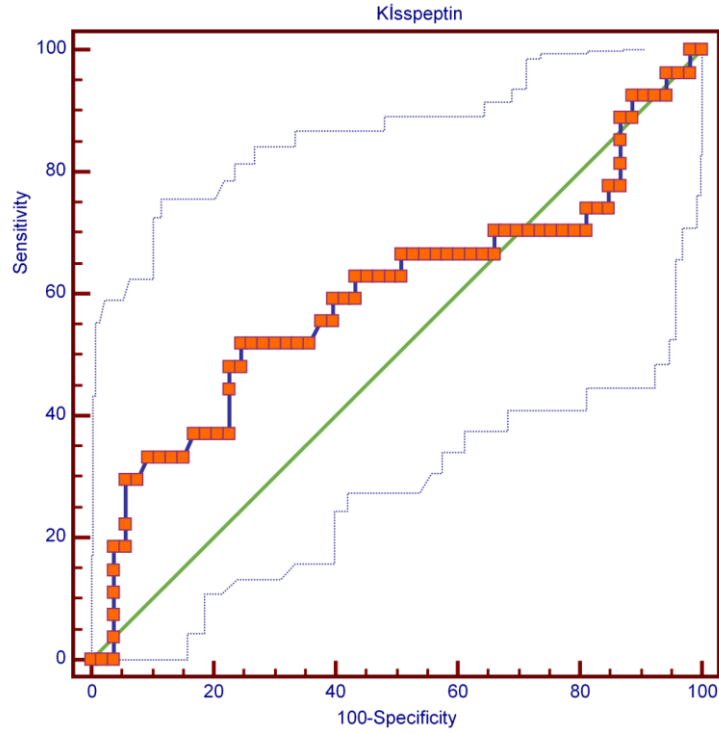
Diagonal segments are produced by ties.



YD doğum ağırlığının persantillerine göre alt grup analizi yapıldığında; YD Ağırlığı <10.persantil ve ≥10.persantil olarak yapılan gruplamanın ROC analizinde, Kisspeptin düzeylerinin 10.persantilin atındaki YD ağırlığını öngörmeye eşik değeri 30,64 ng/L seçildiğinde özgülüğünün % 51.8 ve duyarlılığının % 75.4 olduğu görüldü

(AUC=0,594); bu değer istatistiksel olarak yorum yapabilmek için anlamsızdı (p=0,204). Bu verilere ait ROC eğrisi Şekil 8' de verilmiştir.

Şekil 8. YD doğum ağırlığının persantilerine göre yapılan alt grup analizinde Kissseptin düzeylerine ait ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

TARTIŞMA

Başarılı gebelik süreci için etkili plasentasyon gereklidir. Plasentasyon sırasında spiral arterlerin yüksek dirençli düşük kapasiteli damarlardan düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüştürülmesi, konseptus ve fetüsün başarılı bir şekilde desteklenmesi için çok önemlidir. Bu spiral arterlerin transformasyonundaki eksiklik, preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir (3, 4). Son zamanlarda anormal plasenta oluşumunun ve azalmış plasenta kanlanması plasenta tarafından üretilen birtakım maddelerde meydana getirdiği değişiklikleri saptama eğilimi öncelik kazanmıştır.

Kisspeptin, orijinal olarak 1996'da bir metastaz baskılayıcı gen olan KISS1'den keşfedilen ve buna uygun şekilde metastin olarak adlandırılan bir nöropeptiddir. Daha yakın zamanlarda, kisspeptin için bir G protein-bağlı reseptör olan GPR54 (KISS1R)'deki inaktive edici mutasyonların, insanda puberte gelişiminde başarısızlıkla sonuçlandığı gösterilmiştir (202, 203). Bu bulgular kisspeptin / KISS1R sisteminin üreme fonksiyonunun temel bir bekçisi olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptinin, plasentasyon ve gebelik, enerji homeostazi ve kardiyovasküler fonksiyon dahil olmak üzere gonadotropik eksenin merkezi kontrolü dışında, başka rolleri olduğu ileri sürülmüştür. Kisspeptin / KISS1R sinyal yolağının insan fizyolojisinde potansiyel olarak bir çok farklı durumda etkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmalar, kisspeptin seviyelerinin gebelik ilerledikçe arttığını ve primer trofoblast hücrelerinin ve EVT hücre serilerinin in vitro invazyonunu sınırlandırabileceğini ve bunun da insan trofoblast invazyonundaki önemli bir düzenleme mekanizması olabileceğini göstermiştir (188). Ayrıca, Kiss1 ekspresyonunun up-regülasyonu ve MMP9 gen ekspresyonunun down-regülasyonu, preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı ile komplike olan gebeliklerle ilişkilendirilmiştir (196, 197).

Çalışmamızda gebeliğin 3. trimesterinde maternal plazmada, preeklampsi veya fetal gelişim kısıtlılığı veya her ikisi birden gelişen 40 gebe ve sağlıklı gebeliği olan 40 olguda kisspeptin düzeyi ölçüldü. Hasta ve kontrol grubundaki gebe kadınların toplanan demografik, obstetrik ve önemli klinik verileri; anne yaşı, BMI, gravida, parite, yaşayan sayıları ve sigara kullanımı açısından oldukça yüksek oranda homojendir.

Grup I'de gebelerin ortalama doğum haftası 35 (28 – 38) iken Grup II' de bulunan olguların ortalama doğum haftası 38 (34 – 40) olarak belirlendi ve aradaki fark istatistik açıdan önemliydi ($p<0.001$). Bu bulgu, plasental yetmezliğin neden olduğu preeklampsi ve FGK olgularında erken doğum sıklığının artmış olduğunu bildiren yayınlarla paraleldir.

İstatistiksel düzeyde anlamlı bir diğer farklılık, beklenildiği üzere hasta grubunda kan basıncı (KB) değerleri ortalamasının daha yüksek olmasıdır, çünkü hasta grubunda preeklampsi hastalar da yer almıştır ve preeklampsi $KB> 140/90$ mmHg ile karakterize edilen, gebeliğin hipertansif bozukluklarından biri olarak kabul edilir; benzer bulgular diğer araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (240, 198).

Çalışmamızda, hasta grubunda, kontrol grubuna oranla amnion sıvı indeksi (AFİ) daha düşüktü ($p<0.001$). Literatüre bakıldığında henüz oligohidramnios ile kisspeptin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır. Ancak intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi plasental yetmezlik görülen durumlarla oligohidramnios birlikteliğinin sık olması, oligohidramnios gelişiminde kisspeptinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Uteroplasental ve fetoplasental dolaşımın gelişimindeki bozukluğun da fetal büyümede rol oynadığı gösterilmiştir. Maternal plasental sirkülasyona baktığımızda trofoblastların invazyonuyla spiral endometrial arterler, dilate olmuş geniş uteroplasental arterlere dönüşür. Sonuç olarak uteroplasental damarlardaki akım direnci giderek azalır ve intervillöz boşluğa akan maternal kan akımı artar (199, 200). Trofoblastik invazyon ve sonrasında gerçekleşen uteroplasental vasküler remodeling mekanizmasında oluşan herhangi bir defekt vasküler yetmezlikle ve büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir. Vasküler remodeling sürecindeki defekt ile oluşan impedans artışı, umbilikal arter ve uterin arter Doppler velosimetresine de yansır (201, 202).

Çalışmamızda preeklampsi veya fetal büyüme kısıtlılığı gelişmiş olan olgularda umbilikal arter S / D değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Umbilikal arterlerde direnci ifade eden bu indeksteki artma preeklampsi veya intrauterin gelişme geriliği olan olgularda beklenen bir bulgu olmasına rağmen patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

Kisspeptin düzeyleri hasta grubunda 37.45 (5.80 – 1087.59) ng/L, kontrol grubunda 46.79 (1.10 – 1075.77) ng/L olarak bulundu. Hasta grubunda ortalama kisspeptin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ancak hasta ve kontrol grupları arasında serum kisspeptin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,358$).

Kisspeptin düzeyinin daha sonra çalışılması için olgulardan kan örneğinin alındığı ortalama gebelik haftası ise Grup I'de 33,5 (28 – 36) iken, Grup II'de 32,5 (29 – 38) olarak saptandı, istatistiksel bir fark saptanmadı. Kisspeptin seviyeleri de gebelik haftasıyla korelasyon göstermedi. Torricelli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da ortalama $32,3\pm 2$ gebelik haftasında preterm doğum yapan kadınlarla; termde ortalama $38,4\pm 0,9$ gebelik haftasında elektif sezeryan uygulanan ve $39,2\pm 0,7$ gebelik haftasında vajinal doğum gerçekleştiren kadınların plasma kisspeptin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı (236). Bu nedenle kisspeptin düzeylerinin değerlendirilmesinde gebelik haftasındaki küçük farklılıkların etkili olmadığı düşünüldü.

Yayınlanmış çalışmalarda, azalmış trofoblast invazyonu ile karakterize edilen preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi olumsuz gebelik koşullarında artmış plasental KISS-1 mRNA ve Kiss1R ekspresyonunun gösterilmiş olması KP-10'un plasental invazyonun düzenlenmesindeki anahtar rolünü desteklemektedir (196, 203). Az sayıda denekle yapılan bir araştırmada, Smets ve arkadaşları erken gebelik döneminde ölçülen maternal dolaşımındaki kisspeptin seviyelerinin (8. ve 14. haftalar arasında) SGA yenidoğanla sonuçlanan gebelerde daha düşük olduğunu bildirmiştir (193). Benzer şekilde, Armstrong ve arkadaşları (249), yetersiz plasenta invazyonu ile karakterize zayıf plasentasyonun bir sonucu olarak PE ile sona eren gebeliklerde, ikinci trimesterde (16 haftalık gebelik), maternal plazmada kisspeptin seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Farina tarafından yapılan; IUGR olan veya olmayan hafif veya şiddetli preeklampsili altı olgu ve eşleştirilmiş 30 kontrol olgusu

gibi az sayıda hastayla gerçekleştirilen çalışmada, üçüncü trimesterde maternal plasmada kisspeptin mRNA düzeylerini incelenmiş ve çalışmada preeklampsi hastalarında plazma kisspeptin konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (204). Bununla birlikte Nijher ve arkadaşlarının (259) yaptığı çalışmada, hipertansif ve trimester açısından eşleştirilmiş normotansif gebeler arasında dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinde herhangi bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Maternal serum kisspeptin seviyeleri ile plasental disfonksiyon parametreleri ve preeklampsi ile komplike gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edildiği çalışmalara örnek olarak, Cetkovi ve ark (241) ile Kavvasoglu ve ark (260) 'nin gözlemlerine göre serum kisspeptin-10 konsantrasyonları intrauterin fetal ağırlık ile korele bulunmuştur. Bu çalışmalarda fetoplasental dolaşımda advers sonuçların ve rahatsızlıkların görülme sıklığı düşük kisspeptin-10 seviyeleri ile korele bulunmuş olup ayrıca düşük kisspeptin seviyesi olan gebelerde fetal ve plasental ağırlıklar anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Buna karşın, Clare ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda ise düşük fetal ağırlık yüksek maternal KISS1 mRNA seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (261).

Kisspeptinin gebelikteki fizyolojik rolü açık değildir. Kisspeptin, trofoblastlar tarafından üretildiği ve trofoblast invazyonu, blastokist transplantasyonundan beş gün sonra (262) meydana geldiği için, peri-implantasyon periyodundaki plazma kisspeptin konsantrasyonları, gebelik sonucuyla ilişkili erken gelişimsel olayları yansıtabilir. İnsanlarda, kisspeptinin plazma konsantrasyonu, gebelik boyunca çarpıcı bir şekilde artar. Gebe olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin konsantrasyonu 1,3 pmol/L olarak saptanmışken; gebeliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L olarak saptanmıştır (25). Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin düzeyinin normal düzeye (7,6 pmol/L) döndüğü bildirilmiştir (25). Serum kisspeptin düzeyleri erken gebelikte, gebe olmayan kontrollere göre belirgin olarak artıyor olduğu bilinse de (25, 229, 263) , serum kisspeptin seviyelerinin gebelikte yükselmeye başladığı zaman aralığı araştırılmamıştır. İnsanlarda yapılan ilk çalışmalarda, KISS1 gen ekspresyon seviyelerinin erken plasentada ve term plasentada anlamlı farklılık göstermediği belirtiliyorken (224) daha sonra yapılan çalışmalarda ise şaşırtıcı bir şekilde KISS1 gen ekspresyonunun erken plasentada çok daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (227, 230). Bir başka çalışmada da plasentadaki KISS1 ekspresyonunun preterm gebelikte term gebelik dönemine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (236); bu KISS1 ekspresyonunun plasenta olgunlaştıkça giderek azaldığını göstermektedir, ancak maternal dolaşımdaki kisspeptin seviyeleri preterm gebelikte, term gebelik döneminden farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde, KISS1 ekspresyonu sıçanlarda plasentanın olgunlaşması sırasında kademeli olarak azalır (26). Yayınlanan bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, insan plasentasında KISS1 geni ekspresyon seviyelerinin kisspeptin plazma seviyelerini yansıtmayabileceği görünmektedir. Gebelik süresince toplam trofoblast hücrelerinin sayısındaki artışın, incelenen serum kisspeptin düzeylerindeki dramatik artıştan sorumlu olması daha muhtemeldir.

Ayrıca bu durumu açıklayabilecek başka bir durum da, Kisspeptinlerin kisspeptin-54, kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10 gibi farklı izoformlarının bulunmasıdır. Kisspeptin-10 tüm bu izoformların içindeki ortak peptid yapısını temsil etmektedir. (240, 243, 264). Yapılmış olan bazı çalışmalarda plazmada sadece bir kisspeptin izoformu ölçülmüş olup bu çalışmalarda kullanılan antikorun, Prolaktin salgılayan peptid, RFRP1, RFRP2, RFRP3, nöropeptid FF ve nöropeptid AF dahil olmak üzere diğer RF amid ile ilişkili peptidlerle (RFRP) çapraz reaksiyona girme olasılığı göz ardı edilmemelidir (229). Bu çalışmaların bazılarında kullanılan reaktifler, C-terminalinde mevcut olan RF-amid peptidleri nedeniyle çok sayıda peptit ile çapraz reaksiyona girebileceği için bu raporların dikkatli okunması gerekir.

İnsanlarda gebelik sırasında plasental dokuda KISS1 ekspresyonu ile serum kisspeptin seviyeleri arasındaki uyumsuzluk önceki çalışmalara dayanılarak açıklanamamıştır. Görünüşe göre, KISS1'in plasentadaki ekspresyonu, en azından insanlarda, kisspeptinin plazma seviyelerini yansıtmayabilir. Büyük olasılıkla, plasentadan türetilmiş kisspeptinler, plasentadaki hücreler içinde üretilip değiştirildikten sonra hemen kan dolaşımında salgılanmaz. Kandaki kisspeptinlerin gebeliğin geç dönemindeki diğer organlardan veya dokulardan türetilmiş olması da olasıdır. Doğumda plasentaların ayrılmasından hemen sonra alınan maternal kan örneklerinde plazma kisspeptin düzeyleri, gebe olmayan kadınlardan altı kat daha yüksek saptanmış olup, diğer dokulardan olası bir katkı olduğu ileri sürülmektedir (25). Bu konuda bu ilginç fenomeni aydınlatmak için insan ve hayvanlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gebelikte kisspeptin çalışmaları ile ilgili olarak dikkat edilmesi gereken diğer bir durum da yapılan ölçümlerde dolaşımdaki kisspeptin konsantrasyonlarının geniş bir dağılım paterni ile oldukça farklılıklar gösteriyor olması (25, 225) ve buna atfedilebilecek faktörlerden toplama tüpü tipi, işlem süreleri ve saklama koşulları (265) gibi pre-analitik değişkenlerdeki farklılıklar nedeniyle gebelikte dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinin ölçümünün dikkatli yorumlanması gerekliliğidir.

Çalışmamızda, yenidoğan (YD) değerlendirmesinde doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından ele alındığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı $1938,62 \pm 665,56$ gr ile kontrol grubundaki ortalama doğum ağırlığı $3385,75 \pm 300,85$ gr olarak hasta grubunda beklenildiği üzere anlamlı düzeyde daha düşüktü. Aynı zamanda hasta grubunda 1 ve 5. dakika Apgar skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Korelasyon analizi ile yapılan değerlendirmede hasta grubunda Kisspeptin düzeyi ile 1. ve 5. dk Apgar skorları arasında pozitif korelasyon (sırasıyla; $r 0,412^{**}$, $r 0,372^{**}$) tespit edildi.

YD doğum ağırlığının persantillerine göre alt grup analizi yapıldığında; YD Ağırlığı <10 .persantil ve ≥ 10 .persantil olarak yapılan gruplamanın ROC analizinde, Kisspeptin düzeylerinin 10.persantilin atındaki YD ağırlığını öngörmeye eşik değeri $30,64$ ng/L seçildiğinde özgüllüğünün % 51.8 ve duyarlılığının % 75.4 olduğu görüldü ($p=0,204$). Daha düşük bir serum kisspeptin değeri eşik değer kabul edildiğinde bu grupta duyarlılığın arttığını ancak özgüllüğün değişmediği görülmektedir. Çalışmadaki düşük olgu sayısı nedeniyle, bu durum, daha düşük serum kisspeptin düzeylerinin daha düşük YD ağırlığıyla korelasyon gösterdiğini söylemek için yeterli görünmemektedir.

1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarının düşük (Apgar <7) olmasına göre bebekler ayrı bir grup içinde incelendiğinde; 1.dakika düşük Apgar skorunun değerlendirildiği grupta serum Kisspeptin düzeyinin eşik değeri $30,64$ ng/L seçildiğinde testin özgüllüğü % 76.9 ve duyarlılığı % 74.63 olmaktadır ($p=0,0006$). Benzer şekilde 5.dakika düşük Apgar skorunun değerlendirildiği grupta serum Kisspeptin düzeyinin eşik değeri $30,64$ ng/L seçildiğinde testin özgüllüğü % 63.1 ve duyarlılığı % 75.4 bulunmuştur ($p=0,0144$). Plasental yetmezliğin varlığı, olumsuz gebelik sonuçları oluşturacak şekilde, bebeklerin Apgar skorunun düşük olmasına neden olması

beklenebilir. Özellikle, ortalama doğum haftası daha düşük (38 haftaya karşılık 35 hafta) olan bu gebeliklerde prematüriteye bağlı sorunların daha ağır olacağı, doğumdaki değerlendirmenin daha kritik olacağı açıktır. Plasental yetmezliğin olup olmadığının ve hangi şiddette olduğunun gebeliğin erken haftalarında ortaya konulması bu açılardan çok önemlidir ve bizim çalışmamızda incelediğimiz kisspeptin hormonu hem kendi başına hem de başka yöntemlerle birlikte, olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda incelenmeye değer görünmektedir.

Preeklampsili ve fetal gelişim kısıtlılığı olan kadınlarda ortalama kisspeptin düzeylerini daha düşük saptadık, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. Çalışmamızın etki büyüklüğü küçüktü ve kisspeptin değerlerinin dağılımının geniş ve standart sapmasının yüksek olmasının sonuçları etkilediğini düşündük. Kisspeptin değerlerinin dağılımındaki genişlikte ana faktörlerden biri yukarıda da belirttiğimiz gibi preanalitik faktörlerle ilişkili olabilir. Çalışmanın bir başka olası sınırlaması sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunun doğumdaki normal gebelik haftası ile hasta grubunun doğumdaki gebelik haftası arasındaki farktır. Preeklampsi veya fetal gelişim kısıtlılığı gelişmiş olan gebeler için obstetrik tedavi, doğum öncesidir ve sıklıkla erken doğumla sonuçlanır; bu durum hasta grubundan kontrol grubuyla eşitlenmiş gebelik yaşına uygun örneklerinin alınmasını zorlaştırır.

Aslında, kisspeptin ve plasental fonksiyon üzerine toplanan verilerin çoğu, gebelik sırasında gen ekspresyonu ve tanımlanmamış spesifitenin immüno-sitokimyasal ve immünoassaydaki korelasyonlarına dayanmaktadır. Ayrıca mevcut literatürdeki çalışmaların çoğu erken gebelik haftalarında gerçekleştirilmiştir.

Var olan ve açıklanamayan çok sayıda çözülmemiş sorun ve mevcut bilgiler ışığında çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde maternal serum Kisspeptin düzeylerini optimum değerlendirme zamanının doğumdan önceki dönemin olmadığı, prognostik belirteç olarak erken gebelik döneminde ölçülmesinin daha faydalı olacağı düşünülebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz üzere kisspeptin düzeylerinin düşük Apgar skorlarını öngörmedeki değeri dikkat çekicidir ve ileri incelemeyi gerektirir gibi görünmektedir. Gebelikte ölçülen kisspeptin seviyelerinin, fetal gelişme kısıtlılığı veya preeklampsi gibi zayıf plasentasyonla ilişkili gebeliklerin öngörülmesinde bir belirteç

olarak yararlı olup olmadığını görmek için daha geniş ve iyi dağılımlı olgu serileri ile daha iyi ölçüm metodlarının uygulanabileceği çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):397-407.
- 2- James JL, Carter AM, Chamley LW. Human placentation from nidation to 5 weeks of gestation. Part I: What do we know about formative placental development following implantation? *Placenta*. 2012; 33(5):327-34.
- 3- Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1967; 93(2):569-79.
- 4- Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1967; 93(2):581-92.
- 5- Söber S, Reiman M, Kikas T, Rull K, Inno R, Vaas P, Teesalu P, Marti JM, Mattila P, Laan M. Extensive shift in placental transcriptome profile in preeclampsia and placental origin of adverse pregnancy outcomes. *Scientific reports*. 2015; 13;5:13336.
- 6- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 121(5):1122.
- 7- Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993; 168(2):547-55.
- 8- Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1977; 84(9):656-63.
- 9- Sheppard BL, Bonnar J. Ultrastructural abnormalities of placental villi in placentae from pregnancies complicated by intrauterine fetal growth retardation: their relationship to decidual spiral arterial lesions. *Placenta*. 1980; 1(2):145-56.
- 10- Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placenta bed in relation to pre- eclampsia and fetal growth retardation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1981; 88(9):876-81.

- 11- Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero- placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1981; 88(7):695-705.
- 12- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre- eclampsia and by small- for- gestational age infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986; 93(10):1049-59.
- 13- Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. In *Seminars in thrombosis and hemostasis 1999* (Vol. 25, No. 05, pp. 443-446). Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc..
- 14- Matijevic R, Ward S, Bajoria R. Non-invasive method of evaluation of trophoblast invasion of spiral arteries in monochorionic twins with discordant birthweight. *Placenta*. 2002; 23(1):93-9.
- 15- Zahumensky J. Doppler flowmetry in preeclampsia. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(7):432-5.
- 16- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 122(5):1122.
- 17- Gorbunova OL, Shirshv SV. The role of kisspeptin in immune tolerance formation during pregnancy. In *Doklady Biological Sciences 2014* (Vol. 457, No. 1, p. 258). Springer Science & Business Media.
- 18- Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014; 10(1):37.
- 19- Vodneva DN, Dubova EA, Pavlov KA, Shmakov RG, Shchegolev AI. Role of kisspeptins in the development of early- and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014; 8:65-70.
- 20- Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88(23):1731-7.
- 21- Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2006; 7(4):257-63.
- 22- Durmaz A, Dikmen N. Kimyasal Öpücük: Kisspeptin. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.;16(3):172-84.
- 23- Matjila M, Millar R, Van der Spuy Z, Katz A. The differential expression of Kiss1, MMP9 and angiogenic regulators across the fetomaternal interface of healthy human pregnancies: implications for trophoblast invasion and vessel development. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63574.
- 24- Francis VA, Abera AB, Matjila M, Millar RP, Katz AA. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One*. 2014; 9(6):e99680.

- 25- Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, Fujino M. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(2):914-9.
- 26- Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, Shintani Y. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2004; 1678(2-3):102-10.
- 27- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Löhrs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Archiv B*. 1991; 60(1):365-72.
- 28- Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reproductive Medicine Review*. 1994; 3(1):53-73.
- 29- Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005; 8(2):157-67.
- 30- Gartner, Leslie P. ve Hiatt, James L. *Color Textbook of Histology*. 2nd. s.l.: Elsevier, 2001. 0-7216-8806-3.
- 31- Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erben T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Cells Tissues Organs*. 1989;136(3):190-203.
- 32- Bischof P, Meisser A, Campana A. Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface. *Journal of reproductive immunology*. 2002; 55(1-2):3-10.
- 33- Fitzgerald JS, Poehlmann TG, Schleussner E, Markert UR. Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Human reproduction update*. 2008; 14(4):335-44.
- 34- Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation?. *The American journal of pathology*. 1991; 138(3):537.
- 35- Graham CH, Lala PK. Mechanism of control of trophoblast invasion in situ. *Journal of cellular physiology*. 1991; 148(2):228-34.
- 36- Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF- β , IGF-II, and IGFBP-1. *Experimental cell research*. 1995; 217(2):419-27.
- 37- Genbacev O, Miller RK. Post-implantation differentiation and proliferation of cytotrophoblast cells: in vitro models—a review. *Placenta*. 2000; 21:S45-9.
- 38- fler M. Tumor necrosis factor- α inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(2):812-22.
- 39- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WA, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983; 4(4):397-413.

- 40- Ramsey EM, Donner MW. Placental vasculature and circulation in primates. In *Placental Vascularization and Blood Flow* 1988 (pp. 217-233). Springer, Boston, MA.
- 41- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?. *The Journal of clinical investigation*. 1997; 99(9):2152-64.
- 42- Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine*. 2002; 19(1):103-11.
- 43- Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF- β 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *The Journal of clinical investigation*. 1999; 103(12):1641-50.
- 44- Dokras A, Gardner LM, Seftor EA, Hendrix MJ. Regulation of human cytotrophoblast morphogenesis by hepatocyte growth factor/scatter factor. *Biology of reproduction*. 2001; 65(4):1278-88.
- 45- Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2005; 48(2):478-88.
- 46- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the National High Blood Pressure Education Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:1-22.
- 47- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *Obstetrical & gynecological survey*. 1998; 53(1):3-4.
- 48- Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in perinatology*. 2004; 31(4):807-33.
- 49- Martin Jr JN, Blake PG, Perry Jr KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991; 164(6):1500-13.
- 50- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 162(2):311-6.
- 51- Martin Jr JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999; 180(6):1373-84.
- 52- Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995; 172(6):1876-80.
- 53- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000; 182(4):938-42.

- 54- van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 195(3):723-8.
- 55- Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991; 165(5):1408-12.
- 56- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj*. 2005; 330(7491):565.
- 57- Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre- eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986; 93(9):898-908.
- 58- Williams PJ, Pipkin FB. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011; 25(4):405-17.
- 59- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609
- 60- Wolfberg AJ, Lee-Parriz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 103(6):1190-3.
- 61- Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 642–48.
- 62- Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2009; 7(1):70.
- 63- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631–44.
- 64- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
- 65- Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2003; 22(2):143-8.
- 66- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998; 179(5):1359-75.
- 67- Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *The American journal of pathology*. 2003; 162(2):637-43.

- 68- Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001; 184(6):1249-50.
- 69- Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59:153–60.
- 70- Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in pre- eclamptic pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1991; 98(10):973-9.
- 71- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(10):992-1005.
- 72- Cunningham FG, Veno KJ, Bloom SL. *Pregnancy Hypertension*. Williams Obstetrics. 23th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2010; p:706–57.
- 73- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46(6):1243-9.
- 74- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *The Journal of clinical investigation*. 1993; 91(3):950-60.
- 75- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 204(3):193-201.
- 76- Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure. *The American journal of pathology*. 2000; 157(6):2111-22.
- 77- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008; 51(4):970-5.
- 78- Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *Journal of Experimental Medicine*. 2004; 200(8):951-5.
- 79- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999; 180(2):499-506.
- 80- Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports*. 2006; 58:69.
- 81- ACOG Committee on Obstetric Practice, 2002. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 77(1), p.67.

- 82- Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstetrics & Gynecology*. 2000; 96(1):45-9.
- 83- Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996; 175(6):1668-74.
- 84- Ashworth JR, Warren AY, Baker PN, Johnson IR. Loss of endothelium- dependent relaxation in myometrial resistance arteries in pre- eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997; 104(10):1152-8.
- 85- Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008; 294(2):H541-50.
- 86- Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, Ogle R. Soluble Flt- 1 as a diagnostic marker of pre- eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 48(1):64-70.
- 87- Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franckne F. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 (VEGFR-1) but not soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Human Reproduction*. 2008; 23:1407-1415.
- 88- Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6:1367-1377.
- 89- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009; 24(3):147-58.
- 90- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111(5):649-58.
- 91- Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011; 124(8):940-50.
- 92- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*. 2006; 12(6):642.
- 93- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(10):992-1005.
- 94- Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudenhausen JW. Patients with preeclampsia develop

agonistic autoantibodies against the angiotensin AT 1 receptor. *The Journal of clinical investigation*. 1999; 103(7):945-52.

95- Yia Y, Wne H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients active angiotensin receptors on human trophoblast cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2003; 10(2):82-93.

96- Labarrere CA. Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression?. *Placenta*. 1988; 9(1):95-108.

97- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, Sachs BP, Haddow JE, Karumanchi SA. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 194(1):239-45.

98- Redman CW, Sargent IL, Taylor RN. Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy 2015* (pp. 161-179). Academic Press.

99- Mor G, Abrahams VM. The immunology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds). *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 87-99.

100- Aldrich C, Verp MS, Walker MA. A null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Journal of Reproductive Immunology* 2000; 47: 41.

101- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*. 2007; 28(2):192-209.

102- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2005; 106(1):162-72.

103- Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 193(3):965-72.

104- Plunkett J, Borecki I, Morgan T, Stamilio D, Muglia LJ. Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia. *BMC genetics*. 2008; 9(1):44.

105- Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(12):867-72.

106- Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, Van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women?. *Journal of reproductive immunology*. 1999; 45(1):81-8.

107- Wikström AK, Gunnarsdóttir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. *BMJ open*. 2012; 2(4):e001178.

- 108- Ness RB, Grainger DA. Male reproductive proteins and reproductive outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008; 198(6):620-e1.
- 109- Chelbi ST, Mondon F, Jammes H, Buffat C, Mignot TM, Tost J, Busato F, Gut I, Rebourcet R, Laissue P, Tsatsaris V. Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA3 is a potential marker of preeclampsia. *Hypertension*. 2007; 49(1):76-83.
- 110- Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia. *Clinical and experimental hypertension*. 2012; 34(5):334-41.
- 111- Wang Y, Gu Y, Granger DN, Roberts JM, Alexander JS. Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002; 186(2):214-20.
- 112- Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974; 120(1):1-7.
- 113- Abdul-Karim R, Assali NS. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1961; 82(2):246-51.
- 114- Raab W, Schroeder G, Wagner R, Gige W, Adams MC, Diorio NG, Feely DA, Starczewska YK, White P. Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1956; 16(9):1196-216.
- 115- Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies: III. Differential sensitivity to angiotension II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1968; 100(2):218-21.
- 116- Spitz B, Magness RR, Cox SM, Brown CE, Rosenfeld CR, Gant NF. Low-Dose Aspirin: I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988; 159(5):1035-43.
- 117- Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991; 165(6):1711-6.
- 118- Sağsöz N, Küçüközkan T. The Effect of Treatment on Endothelin- 1 Concentration and Mean Arterial Pressure in Preeclampsia and Eclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2003; 22(2):185-91.
- 119- Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *In Seminars in nephrology 2004 (Vol. 24, No. 6, pp. 580-587)*. WB Saunders.
- 120- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre- eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta physiologica*. 2013; 208(3):224-33.

- 121- Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326(14):927-32.
- 122- Walters BN. Preeclamptic angina—a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2011; 30(2):117-24.
- 123- Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 126(6):1276-8.
- 124- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *The Lancet*. 2010; 375(9714):594-605.
- 125- Hepburn IS. Pregnancy-associated liver disorders. *Digestive diseases and sciences*. 2008; 53(9):2334.
- 126- Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. In *Seminars in perinatology 2009* (Vol. 33, No. 3, pp. 166-172). WB Saunders.
- 127- Millman AL, Payne B, Qu Z, Douglas MJ, Hutcheon JA, Lee T, Magee LA, Walley KR, von Dadelszen P, PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study Group. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011; 33(7):705-14.
- 128- Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *The Journal of Immunology*. 2007; 179(6):3391-5.
- 129- Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. In *Seminars in perinatology 2009* (Vol. 33, No. 3, pp. 173-178). WB Saunders.
- 130- Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology*. 2011; 16(2):134-43.
- 131- Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2013; 25(6):425-32.
- 132- Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj*. 2008; 178(6):701-11.
- 133- Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: relationship to fetal and maternal characteristics. *Archives of gynecology*. 1983; 233(3):211-5.
- 134- Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011; 157(1):48-52.
- 135- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(4):1762-7.

- 136- Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes. PAPP-A and f-Bhcg. *Prenat Diagn* 2010; 30(12-13):1138-42.
- 137- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2008; 28(1):7-10.
- 138- Atis A, Tandogan T, Aydin Y, Sen C, Turgay F, Eren N, Goker N. Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011; 24(7):923-7.
- 139- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009; 53(5):812-8.
- 140- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6).
- 141- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(4).
- 142- Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:357-62.
- 143- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben-Baruch G, Yahal I, Blankstein J, Goldman B. The Use of Aspirin to Prevent Pregnancy-Induced Hypertension and Lower the Ratio of Thromboxane A₂ to Prostacyclin in Relatively High Risk Pregnancies. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321(6):351-6.
- 144- Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017; 216(2):110-20.
- 145- Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017; 216(2):121-8.
- 146- George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Current hypertension reports*. 2011; 13(4):269-75.
- 147- Trapani A, Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment. *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 128(2):253-9.
- 148- Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014; 36(2):86-98.

- 149- Resnik R. Intrauterin growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 99:490-496
- 150- Loughna P. Intrauterine growth restriction: Investigation and management. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2006; 16(5):261-6.
- 151- Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999; 13(4):225-8.
- 152- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. RCOG Green-Top Guidelines. 2013(31).
- 153- Nardoza LM, Júnior EA, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012; 286(1):1-3.
- 154- Haram K, Søfteland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *International journal of gynecology & obstetrics*. 2006; 93(1):5-12.
- 155- Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *The Lancet*. 1992; 339(8788):283-7.
- 156- Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?. *Obstetrics and gynecology*. 1992 Dec;80(6):1030-8.
- 167- Ott WJ. Reevaluation of the relationship between amniotic fluid volume and perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 192(6):1803-9.
- 168- Chauhan SP, Doherty DD, Magann EF, Cahanding F, Moreno F, Klausen JH. Amniotic fluid index vs single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191(2):661-7.
- 169- Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta*. 2003; 24(5):510-6.
- 170- Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006; 49(2):257-69.
- 171- Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006; 49(2):270-83.
- 172- Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstetrics & Gynecology*. 1999; 94(5):758-62.
- 173- Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007; 196(6):499-507.

- 174- Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, Zeitlin J. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 194(4):1042-9.
- 175- Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, Ghidini A. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 193(3):1213-8.
- 176- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *New England journal of medicine*. 1999; 340(16):1234-8.
- 177- Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate- for- gestational age preterm neonates. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005; 25(6):566-72.
- 178- Alkalay AL, Graham JJ, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 1998;18(2):142-51.
- 179- Knox AJ, Sadler L, Pattison NS, Mantell CD, Mullins P. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management. *Obstetrics and gynecology*. 1993; 81(2):195-9.
- 180- Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Human reproduction*. 1999; 14(suppl_2):90-8.
- 181- 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 in Obstetrics and Gynecology*. 2008; 31(1):15-9.
- 182- Dugoff L. First-and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 115(5):1052-61.
- 183- Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP- A at 11–13 weeks. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2010; 30(3):216-23.
- 184- Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996(1).
- 185- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 116(2):402-14.

- 186- Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological reviews*. 2012; 92(3):1235-316.
- 187- West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*. 1998; 54(1):145-8.
- 188- Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001; 411(6837):613.
- 189- Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(37):34631-6.
- 190- Clarke SA, Dhillo WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol*. 2016; 229(3):R83-98.
- 191- Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, Szekeres PG, Sarau HM, Chambers JK, Murdock P, Steplewski K. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(31):28969-75.
- 192- Harms JF, Welch DR, Miele ME. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clinical & experimental metastasis*. 2003; 20(1):11-8.
- 193- Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR, O'Dowd BF. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS letters*. 1999; 446(1):103-7.
- 194- Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocrine reviews*. 2009; 30(6):713-43.
- 195- Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(5):631-9.
- 196- Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer research*. 1997; 57(12):2384-7.
- 197- Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, Saji M. Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(5):2399-402.
- 198- Ikeguchi M, Yamaguchi KI, Kaibara N. Clinical Significance of the Loss of KiSS-1 and orphan G-Protein-Coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(4):1379-83.
- 199- Sanchez-Carbayo M, Capodieci P, Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer

- progression and clinical outcome. *The American journal of pathology*. 2003; 162(2):609-17.
- 200- Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Hormones and behavior*. 2006; 50(5):655-66.
- 201- Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology*. 2007; 148(1):140-7.
- 202- de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(19):10972-6.
- 203- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(17):1614-27.
- 204- Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2004; 15(9):448-53.
- 205- Crown A, Clifton DK, Steiner RA. Neuropeptide signaling in the integration of metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 2007;86(3):175-82.
- 206- Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008; 29(1):48-69.
- 207- Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004; 145(9):4073-7.
- 208- Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003; 312(4):1357-63.
- 209- Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(6):2129-34.
- 210- de Tassigny XD, Fagg LA, Dixon JP, Day K, Leitch HG, Hendrick AG, Zahn D, Franceschini I, Caraty A, Carlton MB, Aparicio SA. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(25):10714-9.
- 211- Bhattacharya M, Babwah AV. Kisspeptin: beyond the brain. *Endocrinology*. 2015; 156(4):1218-27.
- 212- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and behavior*. 2013; 64(2):187-94.

- 213- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(5):2276-80.
- 214- Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(7):709-15.
- 215- Shahed A, Young KA. Differential ovarian expression of KiSS- 1 and GPR- 54 during the estrous cycle and photoperiod induced recrudescence in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*. 2009; 76(5):444-52.
- 216- Roman AC, Pinto FM, Dorta I, Almeida TA, Hernández M, Illanes M, Tena-Sempere M, Candenas L. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract. *Fertility and sterility*. 2012 ; 97(5):1213-9.
- 217- Zhang P, Tang M, Zhong T, Lin Y, Zong T, Zhong C, Zhang B, Ren M, Kuang H. Expression and function of kisspeptin during mouse decidualization. *PloS one*. 2014 ;9(5):e97647.
- 218- Castellano JM, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro VM, Bellido C, Dieguez C, Aguilar E, Sanchez-Criado JE, Pellicer A, Pinilla L. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation?. *Endocrinology*. 2006; 147(10):4852-62.
- 219- Gaytan F, Gaytan M, Castellano JM, Romero M, Roa J, Aparicio B, Garrido N, Sanchez-Criado JE, Millar RP, Pellicer A, Fraser HM. KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009; 296(3):E520-31.
- 220- Cieleish ME, McGrath BM, Scott CJ, Norman ST, Stephen CP. The localization of kisspeptin and kisspeptin receptor in the canine ovary during different stages of the reproductive cycle. *Reproduction in Domestic Animals*. 2017 Apr; 52:24-8.
- 221- Tanyapanyachon P, Amelkina O, Chatdarong K. The expression of kisspeptin and its receptor in the domestic cat ovary and uterus in different stages of the ovarian cycle. *Theriogenology*. 2018; 117:40-8.
- 222- Baba T, Kang HS, Hosoe Y, Kharma B, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Koshiyama M, Mandai M. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium. *Medical molecular morphology*. 2015; 48(2):76-84.
- 223- Macklin PS, McAuliffe J, Pugh CW, Yamamoto A. Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta. *Placenta*. 2017; 56:8-13.
- 224- _____, Simon B, Frydman R, Chaouat G. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(11):5336-9.

- 225- Dhillon WS, Savage P, Murphy KG, Chaudhri OB, Patterson M, Nijher GM, Foggo VM, Dancey GS, Mitchell H, Seckl MJ, Ghatei MA. Plasma kisspeptin is raised in patients with gestational trophoblastic neoplasia and falls during treatment. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;291(5):E878-84.280-Plant TM & Ramaswamy S 2009 Kisspeptin and the regulation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Peptides* 30 67–75.75
- 226- Roa J, Vigo E, Castellano JM, Navarro VM. Fernandez-Fernandez R, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M: Hypothalamic expression of KiSS-1 system and gonadotropin-releasing effects of kisspeptin in different reproductive states of the female rat. *Endocrinology*. 2006;147:2864-78.
- 227- Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, Malli R, Sharabi A, Hiden U, Graier W, Knöfler M. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *Journal of cell science*. 2004; 117(8):1319-28.
- 228- Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reproduction*. 2009; 138(1):1-7.
- 229- Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, Comninou AN, Harvey RA, Gonzalez Maffe J, Sarang Z, Ganiyu-Dada Z, Padilha AI, Dhanjal M, Williamson C. Reduced levels of plasma kisspeptin during the antenatal booking visit are associated with increased risk of miscarriage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(12):E2652-60.
- 230- Cartwright JE, Williams PJ. Altered placental expression of kisspeptin and its receptor in pre-eclampsia. *The Journal of endocrinology*. 2012; 214(1):79.
- 231- Babwah AV. Uterine and placental KISS1 regulate pregnancy: what we know and the challenges that lie ahead. *Reproduction*. 2015; 150(4):R121-8.
- 232- Park DW, Lee SK, Hong SR, Han AR, Kwak- Kim J, Yang KM. Expression of Kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2012; 67(2):132-9.
- 233- Wu S, Zhang H, Tian J, Liu L, Dong Y, Mao T. Expression of kisspeptin/GPR54 and PIBF/PR in the first trimester trophoblast and decidua of women with recurrent spontaneous abortion. *Pathology-Research and Practice*. 2014; 210(1):47-54.
- 234- Matjila M, Millar R, van der Spuy Z, Katz A. Elevated placental expression at the maternal–fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016; 6(1):79-87.
- 235- Mark PJ, Jones ML, Lewis JL, Waddell BJ, Smith JT. Kiss1 and Kiss1r mRNA expression in the rat placenta: changes with gestational age and regulation by glucocorticoids. *Placenta*. 2013; 34(8):657-62.
- 236- Torricelli M, Galleri L, Voltolini C, Biliotti G, Florio P, De Bonis M, Petraglia F. Changes of placental Kiss-1 mRNA expression and maternal/cord kisspeptin levels at preterm delivery. *Reproductive sciences*. 2008; 15(8):779-84.

- 237- Lyall F. Development of the utero- placental circulation: The role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Microscopy research and technique*. 2003; 60(4):402-11.
- 238- Cho SG, Yi Z, Pang X, Yi T, Wang Y, Luo J, Wu Z, Li D, Liu M. Kisspeptin-10, a KISS1-derived decapeptide, inhibits tumor angiogenesis by suppressing Sp1-mediated VEGF expression and FAK/Rho GTPase activation. *Cancer research*. 2009; 69(17):7062-70.
- 239- Ramaesh T, Logie JJ, Roseweir AK, Millar RP, Walker BR, Hadoke PW, Reynolds RM. Kisspeptin-10 inhibits angiogenesis in human placental vessels ex vivo and endothelial cells in vitro. *Endocrinology*. 2010; 151(12):5927-34.
- 240- Adali E, Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Kamaci M, Kolusari A, Yildizhan R. Metastin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(12):2671-5.
- 241- Ćetković A, Miljic D, Ljubić A, Patterson M, Ghatei M, Stamenković J, Nikolic-Djurovic M, Pekic S, Doknic M, Glišić A, Bloom S. Plasma kisspeptin levels in pregnancies with diabetes and hypertensive disease as a potential marker of placental dysfunction and adverse perinatal outcome. *Endocrine research*. 2012; 37(2):78-88.
- 242- Ziyaraa MA, Hamdan FB, Mousa LR. Correlation of Kisspeptin-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 55(6):840-6.
- 243- Stevens DU, Smits MP, Bulten J, Spaanderman ME, van Vugt JM, Al-Nasiry S. Prevalence of hypertensive disorders in women after preeclamptic pregnancy associated with decidual vasculopathy. *Hypertension in pregnancy*. 2015; 34(3):332-41.
- 244- Liu H, Li Y, Zhang J, Rao M, Liang H, Liu G. The defect of both angiogenesis and lymphangiogenesis is involved in preeclampsia. *Placenta*. 2015; 36(3):279-86.
- 245- Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy and adverse perinatal outcome in preeclamptic pregnancy. *Placenta*. 2012; 33(8):630-3.
- 246- Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta*. 2013; 34(9):805-9.
- 247- Smets EM, Deurloo KL, Go AT, van Vugt JM, Blankenstein MA, Oudejans CB. Decreased plasma levels of metastin in early pregnancy are associated with small for gestational age neonates. *Prenatal diagnosis*. 2008; 28(4):299-303.
- 248- Logie JJ, Denison FC, Riley SC, Ramaesh T, Forbes S, Norman JE, Reynolds RM. Evaluation of kisspeptin levels in obese pregnancy as a biomarker for pre- eclampsia. *Clinical endocrinology*. 2012; 76(6):887-93.
- 249- Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra- uterine growth restriction and pre- eclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(10):982-5.

- 250- Qiao C, Wang CH, Shang T, Lin QD. Clinical significance of KiSS-1 and matrix metalloproteinase-9 expression in trophoblasts of women with preeclampsia and their relation to perinatal outcome of neonates. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2005; 40(9):585-90.
- 251- Qiao C, Cheng DL, Zhang SL, Wang CH, Lin QD. The role of KiSS-1 and matrix metalloproteinase-9 in regulation of invasion of trophoblasts. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005; 85(12):839-42.
- 252- Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early-onset preeclampsia. *PLoS One*. 2012; 7(11):e48937.
- 253- Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*. 2003; 69(1):1-7.
- 254- Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta*. 2004; 25(2-3):127-39.
- 255- Maulik D, Figueroa R. Doppler velocimetry for fetal surveillance: Adverse perinatal outcome and fetal hypoxia. In *Doppler ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2005* (pp. 363-374). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 256- Maulik D, Evans JF, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006; 49(2):219-27.
- 257- Hiden U, Bilban M, Knöfler M, Desoye G. Kisspeptins and the placenta: regulation of trophoblast invasion. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007; 8(1):31-9.
- 258- Farina A, Sekizawa A, Purwosunu Y, Rizzo N, Banzola I, Concu M, Morano D, Giommi F, Bevini M, Mabrook M, Carinci P. Quantitative distribution of a panel of circulating mRNA in preeclampsia versus controls. *Prenatal diagnosis*. 2006; 26(12):1115-20.
- 259- Nijher GM, Chaudhri OB, Ramachandran R, Murphy KG, Zac- Varghese SE, Fowler A, Chinthapalli K, Patterson M, Thompson EL, Williamson C, Kumar S. The effects of kisspeptin- 54 on blood pressure in humans and plasma kisspeptin concentrations in hypertensive diseases of pregnancy. *British journal of clinical pharmacology*. 2010; 70(5):674-81.
- 260- Kavvasoglu S, Ozkan ZS, Kumbak B, Simsek M, Ilhan N. Association of kisspeptin-10 levels with abortus imminens: a preliminary study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012; 285(3):649-53.
- 261- Whitehead CL, Walker SP, Ye L, Mendis S, Kaitu'u-Lino TU, Lappas M, Tong S. Placental specific mRNA in the maternal circulation are globally dysregulated in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(3):E429-36.

- 262- Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(19):1400-8.
- 263- Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, Barnhart KT. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. *Fertility and sterility*. 2018; 109(1):137-41.
- 264- Hu KL, Zhao H, Chang HM, Yu Y, Qiao J. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 8:365.
- 265- Ramachandran R, Patterson M, Murphy KG, Dhillon WS, Patel S, Kazarian A, Ghatei MA, Bloom SR. Preanalytical factors affecting RIA measurement of plasma kisspeptin. *Clinical chemistry*. 2008; 54(3):615-7.
- 266- Gaytán M, Castellano JM, Roa J, Sánchez-Criado JE, Tena-Sempere M, Gaytán F. Expression of KiSS-1 in rat oviduct: possible involvement in prevention of ectopic implantation?. *Cell and tissue research*. 2007;329(3):571-9.

TABLULAR

Tablo 1. Preeklampsi Tanı Kriterler

Tablo 2. Şiddetli Preeklampsi Kriterleri

Tablo 3. Preeklampside Risk Faktörleri

Tablo 4. Preeklampsi patogenezinin özeti

Tablo 5. Fetal gelişim kısıtlılığı etiyojisinde rol alan faktörler

Tablo 6. Kontrol ve Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Gebelik sürecindeki klinik durumlarını etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması

Tablo 8. Hasta ve Kontrol gruplarında perinatal sonuçların karşılaştırılması

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 10. Çalışma ve Kontrol gruplarında ortalama Kisspeptin düzeylerinin istatistiksel analizi

Tablo 11. Oligohidramnios varlığına göre yapılan alt grup analizi

Tablo 12. Tüm gebelerde Kisspeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi sonuçları

Tablo 13. Hasta grubunda Kisspeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi sonuçları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Plasentanın şematik görüntüsü

Şekil 2. Spiral arterlerin yeniden yapılanma bozuklukları.

Şekil 3. 145 amino asit içeren öncül kisspeptin proteinin kesimi sonucunda aktif kisspeptinlerin oluşumu (195).

Şekil 4. Maternal kan damarlarının trofoblast hücreleri tarafından işgal edilmesinin şematik gösterimi.

Şekil 5. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliğini öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi

Şekil 6. Düşük 1.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi

Şekil 7. Düşük 5.dk Apgar skorunu (<7) öngörmeye serum Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi

Şekil 8. YD doğum ağırlığının persantillerine göre yapılan alt grup analizinde Kisspeptin düzeylerine ait ROC eğrisi