



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

8-14 HAFTA MİSSED ABORTUSLARDA MATERNAL KANDA
SERUM FRAKTALKİN DÜZEYİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep YAZICI TOPCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

8-14 HAFTA MİSSED ABORTUSLARDA MATERNAL KANDA
SERUM FRAKTALKİN DÜZEYİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep YAZICI TOPCU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Muhcu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, hekimlik sanatını öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın klinik Őefim Prof. Dr. Murat Muhcu'ya saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatımda her daim yanımda olan, beni sonuna dek destekleyen sevgili annem ve babam, Őebnem Yazıcı ve Dr. Mehmet Yazıcı'ya;

Uzmanlık eğitim sürecimde beni tüm kalbiyle destekleyen, bu zorlu süreçte sabırla her daim yanımda olan sevgili eŐim Dr. Mert Topcu'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Op. Dr. Mehtap Yücedağ başta olmak üzere üzerimde emeği olan tüm uzmanlarıma;

Bu zorlu yolda belki de beni en çok destekleyen, her zaman yanımda olacağını bildiğim Op. Dr. Berna Buse Kobal'a, birlikte bu zorlu koŐullarda çalıŐmaktan keyif aldığım dostlarım Dr. Pınar Gülyüz'e, Dr. Umut Can Hasanoğlu'na, Dr. Yağmur ŐimŐek Erdim'e, Dr Ahmet Zengin'e; asistan temsilciliğini yaptığım kliniğimizin tüm asistanlarına;

Çocukluğumdan beri her anımda yanımda olan Sahra Toksöz'e ve Didem Tenekecioğlu'na;

Sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep YAZICI TOPCU

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Abortusların sınıflandırılması	2
2.2.1. Oluş Zamanlarına Göre	2
2.2.2. Oluş Şekillerine Göre.....	2
2.2.3. Klinik seyrine göre abortuslar.....	3
2.3. İnsidans	4
2.4. Etiyoloji.....	4
2.4.1. Fetal/Embriyonel Faktörler	5
2.4.2. Maternal Faktörler.....	6
2.5. Tanı.....	9
2.6. Tedavi.....	11
2.7. Fraktalkin	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇ	27
7.KAYNAKLAR.....	28

KISALTMALAR VE SİMGELER

β -hCG: Human Chronic Gonadotropin / İnsan koryonik gonodotropini

BMI: Body Mass Index / Vücut kitle indeksi

CRL: Crown Rump Length / Baş-popo uzunluğu

CX3CR1 = Fraktalkin reseptörü

CX3CL1 = Kemokin ligand 1 / Fraktalkin

CCL 13 = kemokin ligand 13

CCL 19 = kemokin ligand 19

FKN: Fraktalkin

IUGR: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı

TVS: Transvajinal sonografi

MSD: Mean sac diameter / Ortalama kese çapı

NK: Natural Killer / Doğal Öldürücü

PE: Preeklempsi

PI: Pulsatil İndeks

RIA: Rahim içi araç

SAT: Son adet tarihi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal bilimciler için istatistik paketi

WHO: World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Abortus risk faktörleri	4
Tablo 2 : Missed abortusun ultrasonografi ile kesin tanı kriterleri.....	10
Tablo 3. Olguların Tanımlayıcı İstatistik Tablosu	16
Tablo 4. Hasta Grubunun Patoloji Sonuç Frekans Tablosu	16
Tablo 5. Olguların Demografik ve Doğum Bilgileri Karşılaştırma Tablosu	17
Tablo 6. SAT, CRL ve CRL(mm) Karşılaştırma Tablosu	18
Tablo 7. Gruplar arası Sağ ve Sol Uterin Arter PI Karşılaştırma Tablosu.....	18
Tablo 8. Gruplar arası Fraktalkin Karşılaştırma Tablosu.....	19

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 1: Gruplar arasında maternal serum fraktalkin düzeylerinin karşılaştırılması . 19



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada gebeliğin 8-14 haftaları arasında maternal serum fraktalkin düzeylerinin missed abortus üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2023 - Mayıs 2023 tarihleri arasında hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran missed abortus tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler olmak üzere toplam 90 olgu prospektif olarak dahil edildi. Olguların periferik kanında fraktalkin düzeyi ölçüldü. Hastaların yaşı, yaş beden kitle indeksi, gravida, parite, abortus, gebelik haftası, koryon yerleşimi ve uterin arter pulsaltıl indeksi değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar missed abortus durumuna göre iki eşit gruba ayrıldı. Değişken parametreler gruplara göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 29,4 iken, missed abortus grubunun yaş ortalaması 29,4; kontrol grubunun ise yaş ortalaması 29,5 olarak hesaplandı. Missed abortus grubunda ortalama fraktalkin değeri $7,08 \pm 2,30$ ng/ml olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama fraktalkin değeri $14,84 \pm 8,0$ ng/ml olarak saptandı.

Gruplar arasında yaş, BMI, gravida, parite, abortus, gebelik haftası, koryon yerleşimi ve uterin arter pulsaltıl indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Missed abortus grubundaki ortalama fraktalkin düzeyi, kontrol gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Bu çalışma düşük fraktalkin düzeyinin missed abortus ile ilişkili olduğunu gösterdi. Çalışmamızın desteklenmesi için bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmakta olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Fraktalkin, missed abortus, gebelik, plasenta

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the effect of maternal serum fractalkine levels on missed abortion between 8-14 at gestation of weeks.

Material and method: In this study, a total of 90 cases of pregnant women with and without missed abortion who presented to the obstetrics clinic of our hospital between January 2023 and May 2023 were included prospectively by measuring fractalkine levels in the peripheral blood. Patients' age, BMI, gravida, parity, abortion, gestational week, chorion location and uterine artery pulsatility index. In this study, the patients were divided into two equal groups according to their missed abortus status. Variable parameters were compared according to the groups.

Results: The mean age of all case was 29.4 years , the mean age of the missed abortion group was 29.4 years, and the mean age of the control group was 29.5 years. The mean of fractalkine level was $7,08 \pm 2,30$ ng/ml in the missed abortion group, the mean of fractalkine level was $14,84 \pm 8,0$ ng/ml in the control group.

The mean of fractalkine level was significantly lower in the group with missed abortion compared with the control group.

There were no significant differences between the two groups with respect to age, BMI, gravida, parity, abortion, gestational week, chorion location and uterine artery pulsatility index.

Conclusion: In this study, we showed that low fractalkine level is associated with missed abortion. We believe that more comprehensive and multidisciplinary prospective clinical studies on this subject are needed to support our study.

Keywords: Fractalkine, missed abortion, pregnancy, placenta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Missed abortus, gebeliğin 20. gebelik haftasından önce intrauterin fetüs/embriyo viabilite kaybı olması, suprapelvik ağrı, servikal açıklığın ve kanamanın olmadığı durumdur. Fetüs/embriyo viabilite kaybı olmasına rağmen ekstrauterin ortama atılmaması, inutero olarak kalması tanımıdır. Fetal viabilite kaybının gerçekleştiği zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir. Klinik olarak tanı konulmuş intrauterin gebeliklerin yaklaşık %8-20'i missed abortus ile sonuçlanmaktadır. Vakaların yaklaşık %80'i ilk trimesterde meydana gelir. Missed abortusun etiolojisinde diğer abortus türlerinde olduğu gibi immünolojik faktörler, endokrinopatiler, kardiyovasküler hastalık, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, toksik ilaçlar, çevresel faktörler ve en çok da kromozom anomalileri rol oynamaktadır (1-5).

Fraktalkin, T hücreleri, monositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler için kemoatraktan aktiviteye sahip yeni bir CX3C kemokindir. FKN/CX3CR1 eksenini, hücre döngüsü ve proliferasyon, inflamasyon/sekresyon süreçlerinde rol oynar. FKN, maternal-fetal iletişimde yer alır. Ayrıca implantasyonla ilişkili genleri ve endometriyal reseptiviteyi düzenler. Gebeliğin ilk trimesterde, ekstrasvillöz alana trofoblast göçünü uyarır. Plasenta gelişiminin sonraki aşamalarında ise, fetomaternal alanda trofoblast ve lökositler arasındaki etkileşimden de sorumludur (6).

Parkinson, inme, nöropatik ağrı, multiple skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, arterioskleroz, hipertansiyon, osteoporoz ve böbrek yetmezliği gibi birçok hastalıklarda fraktalkinin dokulardaki etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen (7-13), bizim bildiğimiz kadarıyla literatürde, fraktalkinin gebelikteki rolü hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu yüzden, kemoatraktan aktiviteye sahip olan fraktalkin düzeyinin missed abortus üzerindeki etkisinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Gebeliğin, fetüsün ekstrauterin ortamda yaşamını devam ettiremeyecek iken gebeliğin sonlanması abortus olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'ne ("World Health Organization", WHO) göre ise 500 gramdan düşük veya 20. gebelik haftasına kadar embriyo/fetüs ve eklerinin bir kısmı ya da tamamının herhangi bir neden dolayı ekstrauterin atılmasına abortus denilir (14-16).

2.2. Abortusların sınıflandırılması

Abortuslar; oluş zamanlarına, şekillerine ve klinik seyrine göre sınıflandırılabilir.

2.2.1. Oluş Zamanlarına Göre

Subklinik Abortus: Radyolojik (görüntülenme) ya da klinik yöntemlerle daha tanısı konulmamış ve sadece laboratuvar teknikleriyle gebelik test edilmiş abortus türüdür. Buradaki durum menstrüel kanama gününde veya birkaç gün gecikmeli olarak kanamayla sonlanacağı için kadın gebe kaldığının farkına varmaz.

Erken Abortus: Gebeliğin ilk 12. haftasında olan gebelik kayıplardır.

Geç Abortus: Gebeliğin 12. haftasından sonraki ve 20. Gebelik haftasından önce meydana gelen gebelik kayıplarıdır.

2.2.2. Oluş Şekillerine Göre

Spontan Abortuslar: Gebeliğin 20. gebelik haftasından önce kendiliğinden gebeliğin sonlanmasıdır.

Zorlanmış (Provake) Abortuslar: Gebeliğin 20. gebelik haftasından önce tıbbi (medikal/ cerrahi) olarak sonlandırılmasıdır. Medikal ve istemli olarak ikiye ayrılır.

Medikal abortuslar (Terapötik Abortus): Maternal ya da fetal endikasyonlardan dolayı gebeliği sonlandırmadır.

İstemli (Kriminal, Elektif) abortuslar: Herhangi bir tıbbi endikasyon olmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

2.2.3. Klinik seyrine göre abortuslar

Abortus imminens, abortus insipiens, missed, habituel, septik, komplet ve inkomplet abortuslar olmak üzere 7 grupta incelenir.

Abortus İmminens (Düşük Tehdidi): Gebeliğin 20. gebelik haftasından önce meydana gelen intrauterin kanama ve fetal kardiyak aktivitenin pozitif olduğu durumdur. Kanama açık kırmızıdan kahverengiye kadar değişiklik gösterebilmektedir. Suprapelvik ağrı minimal ya da ağrısızdır. Uterus büyüklüğü gebelik haftasıyla uyumlu, serviks kapalı ve herhangi bir gebelik materyali kaybı söz konusu değildir.

Abortus İnsipiens (Önlenemeyen Düşük): Suprapelvik bölgede şiddetli ağrıyla beraber servikal açıklık olması ve fetüse ait dokuların servikal osta görülmesidir. Bu durumda düşük kaçınılmazdır.

Habitüel Abortuslar (Rekürren Abortus): Ardışık duruma bakılmaksızın en az 2 gebelik kaybının olması durumudur. Eğer daha önce hiçbir gebeliği başarıya ulaşmamış ise primer, bir canlı doğumdan sonra tekrarlayan gebelik kaybı olması durumları ise sekonder habitüel olarak tanımlanır.

Septik Abortuslar: Abortus ve genital enfeksiyonun bir arada olması durumudur.

Komplet Abortuslar: Embriyo/fetüs ve eklerinin tümü intrauterinden dışarıya atılmasıdır.

İnkomplet Abortuslar: Embriyo/fetüs ve eklerinin bir bölümü intrauterin kavitede, geri kalan bölümün ise ekstrauterin ortamda olması durumudur. Suprapelvik ağrı ve vajinal kanama klinik durumu hakimdir.

Missed Abortus: Gebeliğin 20. gebelik haftasından önce intrauterin fetüs/embriyo viabilite kaybı olması, suprapelvik ağrı, servikal açıklıklığın ve kanamanın olmadığı durumdur. Viabilite kaybı olmasına rağmen ekstrauterin ortama atılmaması, inutero olarak kalması olarak tanımlanmasıdır. Viabilite kaybının gerçekleştiği zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir (14-16).

2.3. İnsidans

Klinik olarak tespit edilmiş gebeliklerde %12 ile 15 arasında abortus meydana gelmektedir. Bu gebelik kayıplarının yaklaşık %80'i ilk trimesterde meydana gelir ve insidansı gebelik haftası ilerledikçe azalır. Gebelik haftası 10 ila 13 olan fetüslerin, fetal kalp aktivitesi mevcut olması durumunda, 24. gebelik haftasından önce %0.96 spontan düşük oranına sahip olduğu gösterildi. Daha önce bir kez spontan düşük yapmış kadınlarda, sonraki gebelikte spontan düşük oranı %13 ila %20 arasında değişir; arka arkaya üç kayıp yaşayan kadınlarda bu oran %33-43'tür. Yaş, düşük için bağımlı bir risk faktörüdür; 36 yaşından küçük kadınlarda fetal kalp aktivitesi ultrason ile doğrulandığında spontan düşük riski %4,5'ten azdır. 35 yaşından büyük kadınlarda spontan düşük riski %10'a çıkmakta, 40 yaş üzerinde ise %30'a yaklaşmaktadır (14-16).

2.4. Etiyoloji

Abortusların yarısından fazlası, genetik bozukluklar ve kromozomal anormalliklerden oluşur. Bununla birlikte, abortusu etkileyen diğer faktörler şunlardır: uterus anormallikleri, enfeksiyonlar, sigara, kafein kullanımı, stres, sistemik hastalıklar, radyasyon, maternal yaş, travma, artmış maternal beden kitle indeksi ve düşük sosyoekonomik durumlardır. Özellikle erken gebelik kayıplarında kromozom anomaliler, geç gebelik kayıplarında ise uterin anomaliler ve immünolojik faktörler ön plandadır (14-16).

Tablo 1: Abortus risk faktörleri (15)

Artmış maternal yaş	Anembriyonik gebelik
Önceki spontan düşük	Uterin anomaliler
Sigara	İntrauterin RİA
Maternal sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, enfeksiyon, trombofili vb.)	Plasenta anomalileri
Alkol tüketimi (orta ila yüksek)	Şiddetli travma
Yüksek gravite	Morbid maternal obezite
Kromozomal veya diğer embriyolojik anormallikler	Amfetamin kullanımı

2.4.1. Fetal/Embriyonel Faktörler

Gebeliğin erken döneminde abortuslarda en sık neden embriyo, erken fetüs veya plasentanın gelişimsel anomalilerden kaynaklanır. Abortusların yaklaşık %80'i ilk trimesterde meydana gelir ve insidansı gebelik haftası ilerledikçe azalır (14-16).

Abortusların yaklaşık yarısı anembriyonik gebeliklerden oluşur. Embriyonik kayıpların yaklaşık %60'ında kromozomal anomaliler saptandı. Bu kromozomal anomalilerin yaklaşık %90'dan fazlası poliploidi ve anöploididir; %10 kısmında ise inversiyon/translokasyon ve mozaizmdir. Kromozom anomalilerinin %5'i paternal gametogenezis, %95'i ise maternal gametogenezisdeki hatalardan kaynaklanır (14-16).

Otozomal trizomiler ilk trimester abortuslarda meydana gelen kromozomal anomalilerin en sık nedenidir. En sık saptanan trizomiler 22,21,18,16 ve 13'tür. Abortuslarda birinci kromozom hariç tüm kromozomlarda otozomal trizomiler tespit edildi. Trizomiler izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon veyahut dengeli kromozomal inversiyonun sonucu olabilirler (14-16).

En sık görülen spesifik kromozom anomalisi Turner Sendromu olan Monozomi X (45, X) dir. Turner Sendromu ikinci sık rastlanan kromozomal anomalidir. Otozomal monozomi son derece az görülür ve yaşamla bağdaşmaz. Diğer kromozomal nedenlerin çoğu poliploidilerdir. Bunlardan triploidi genellikle hidropik dejenerasyon veya molar gebelikle ilişkilidir. Parsiyel mol hidatiform varlığında fetüs genellikle erken dönemde kaybedilir ve uzun süre devam eden az sayıda olguda belirgin anomaliler görülür. Diğer nedenler triploidi, tetraploid abortuslar, kromozomal yapısal anomaliler, otozomal monozomi, seks kromozomu polizomisi gibi nedenlerdir (14-16).

Normal kromozomlu fetüsler/embriyolar gebeliğin daha geç dönemlerinde abortusla sonuçlanır ve bu abortuslar yaklaşık 13. gebelik haftasında pik yapar. Ayrıca normal kromozomlu fetüsler anne yaşı 35'i aştığında dramatik artış gösterir (14-16).

2.4.2. Maternal Faktörler

Maternal faktörler daha çok birinci trimester sonu ile ikinci trimester abortuslarına sebep olur. Düşük ile ilişkili olduğu bilinen faktörler olarak ileri anne yaşı ve maternal enfeksiyonlar, kontrolsüz maternal insülin bağımlı diyabet, tiroid otoimmünitesi, antifosfolipid antikoru, çevresel toksinler (benzen, benzin, hidrojen sülfid, kurşun ve cıva, tütün, alkol ve kafein) ve yaşam tarzı faktörleri (anoreksiya ve maternal obezite) bulunmaktadır (14-16).

Enfeksiyonlar: Bazı bakteriyel, protozoan ve viral enfeksiyöz ajanlar abortuslara neden olmaktadır. Bunların çoğu sistemik olduğundan dolayı kan yoluyla fetoplasental yapıyı etkilemektedir. Geri kalanlar ise kolonizasyon veya genitoüriner yol ile lokal olarak plasental üniteyi etkilemektedir. Rol oynadığı düşünülen etkenler arasında Ureaplasma urealyticum, Listeria monocytogenes, Toksoplasma gondii, Mikoplazma hominis, Campylobacter fetus, Herpes Simpleks, Treponema pallidum, Salmonella typhi, malarya, Sitomegalovirus, Brusella, Klamidya trachomatis ve vajinanın B grubu streptokokları bulunur. Ayrıca son yıllarda bakteriyel vajinozis ile ilişkisi olduğu ortaya çıktı (14-16).

Sifiliz tedavi edilmemesi durumunda, %21 oranında artmış fetal kayıp ve ölü doğuma neden olur. Maternal viral enfeksiyonlar olan Parvovirüs B19 yaklaşık %8, Zika virüsü %6 ve Sitomegalovirüs %2,5 oranında fetal kayıp oranları ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte, HIV veya toksoplazma artan gebelik kaybı riski ile ilişkili görünmemektedir. Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasındaki mekanizmalar halen net değildir (14-16).

Medikal Hastalıklar: Endokrinopatiler, kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli maternal morbidite nedenleri gebelik kaybıyla ilişkilidir. Anneye ait faktörler daha çok geç dönem abortuslara neden olmaktadır (14-16).

Tiroid Bozuklukları: Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm gebelik kaybı riskinin artmasıyla ilişkilidir (14-16).

Diabetes Mellitus: Tip 1 ve 2 diyabetin erken gebeliklerde ölümcül fetal anomalilere ve gebelik kaybı riski yüksektir. Bu durum fertilizasyon öncesi glisemik kontrol durumuyla ilişkilidir. İlk trimesterde glikolize hemogloblin seviyeleri ve glikoz seviyelerin artması durumunda önemli ölçüde artmış abortus riski altındadır (16).

Beslenme bozuklukları: Bulimia, anoreksiya nevroza veya morbid obezite gibi çok ileri derecedeki beslenme bozuklukları artmış abortus riski ile ilişkilidir. Hatta obezite, tip 1 veya 2 diyabetten daha güçlü ve tutarlı bir şekilde gebelik kaybıyla ilişkilidir (16).

Madde kullanımı: Genel olarak, sigara, kafein ve alkol tüketimi doza bağlı olarak gebelik kaybı riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, gebelikte madde kullanımına ilişkin çalışmalar hemen hemen her zaman sağlık durumunun kötü olmasına ve gebelik kaybı riskinin artmasına neden olan diğer faktörlerle karıştırılmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda ilacın/ilaçların bağımsız etkisini değerlendirmek zordur. Bazı çalışmalar, kokain veya metamfetaminlere maruz kalmanın riskleri artırdığını bildirdi. Gebelikte esrar kullanımı, yenidoğan gelişimini olumsuz etkilemesine rağmen, gebelik kaybı riskini arttırmamaktadır (16).

İlaçlar: İlaç ve madde kullanımının gebelik kaybı riski üzerindeki rolünün değerlendirilmesi zordur çünkü etki ajana, doza ve maruziyet zamanlamasına göre değişir. Çok sayıda terapötik ilaç, gebelikte teratojenik olarak kabul edilir ve bazı teratojenik etkiler de gebelik kaybı riskinde artışa neden olabilir (16).

Çevresel faktörler ve maruz kalma: Toksinlere, kirleticilere ve diğer çevresel faktörlere maruz kalma, hücre ölümüne neden olarak, normal dokuların büyümesini değiştirerek veya normal hücre farklılaşmasına, diğer süreçlere müdahale ederek gebelik kaybı riskini arttırabilir (14-16).

İsotretinoin ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma kesin olarak gebelik kaybıyla ilişkilidir. Abortusa neden olan radyasyon dozları net bilinmemekle beraber 5 rad altındaki radyasyona maruziyette gebelik kaybı risk artışına neden olmadığı ifade edilmektedir. Ağır metaller (civa, kurşun), arsenik, anestetik gazlar ve hava kirliliğine maruz kalma ise risk artışıyla ilişkilidir. Ek olarak, iş türü veya programı (örneğin, gece vardiyalı çalışma) gebelik kaybı riskini arttırabilir (16).

Stres: Hem akut hem de kronik stres gebelik kaybı riskini artırabilir. Stres çok faktörlüdür ve diğer risklerden ayırmak zor olabilir (16).

Kalıtsal trombofililer: Kalıtsal trombofililerin gebelik kaybı riski üzerindeki etkisi, kanıtlar çelişkili olduğundan net değildir (16).

Rahim içi araç (RİA): RİA takılıyken, gebeliklerine devam etmeyi seçen hastalarda gebelik kaybı riski artmaktadır (16).

İrk ve etnik köken: Çalışmalar, beyaz kişilerle karşılaştırıldığında siyahi, yerli ve diğer beyaz olmayan kişilerde artmış gebelik kaybını gösterdi (16).

Subkoryonik hematoma: Subkoryonik kanama veya hematoma, özellikle gebelik kesesi hacminin yüzde 25'i veya daha fazlasını oluşturduğunda, artan gebelik kaybı riski ile ilişkilidir (16).

Genital organ anomalileri, pozisyon bozuklukları ve tümörleri: Uterin bozukluklar kalıtsal ve edinsel uterin bozuklukların, erken/geç dönem gebelik kayıplarına neden olduğu bilinmektedir. Uterus kavitesini çok küçülten konjenital anomaliler (füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septum) myom, fibromyomlar (özellikle submuköz ve intramural olanlar) aşırı retrofleksiyon durumundaki inkansere uterus olguları genelde geç abortus insidansında artışa neden olmaktadır. Büyük ve multiple uterus leiomyomlarının abortusla ilişkili olarak buldukları yer, büyüklüklerinden daha önemli olmaktadır. Gebelik sonuçları submüköz myomlarla kötü yönde etkilenirken subseröz veya 5-7 cm altındaki intramural myomların gebeliği etkilemediği düşünülmektedir. Asherman sendromu da abortus insidansını arttırmaktadır (14-16).

Travmalar: Travma ilk trimesterde nadiren gebelik kaybına yol açabilir. Özellikle abdominal bölgedeki major travma abortusa neden olabilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomi işlemlerinin %30 abortusa neden olduğu bildirilmektedir. Bu oran daha ileri haftalarda 16. gebelik haftasında % 4'tür (16).

İmmünolojik hastalıklar: Antifosfolipid antikor sendromu abortusla ilişkilidir (14-16).

Yaş: Sağlıklı kadınlardaki düşük oranlarını etkileyen en önemli risk faktörü ileri anne yaşı olarak görülmektedir (14-16).

2.5. Tanı

Tanıda öncelikle yapılması gereken ayrıntılı bir şekilde öykü alınmasıdır. Son adet tarihinin ilk günü ve adet düzeni mutlaka sorgulanmalıdır. Gebeliğin öncesi yapılan tetkikler (laboratuvar ve radyolojik) sorgulanmalı ve gebelik haftası doğrulanmalıdır (15).

Seri β -hCG seviyeleri genellikle ilk ultrasonografi incelemesinin sonuçları belirsiz olduğunda gereklidir. Geleneksel olarak sağlıklı bir gebelik için 48 saat arayla en az %66 artış normal değerinin alt sınırı olarak kabul edilmekteydi fakat günümüzde β -hCG başlangıç seviyelerine göre değerlendirilmektedir. Başlangıç β -hCG düzeyi 1.500'den az, 1.500 ila 3.000 veya 3.000 mIU/mL'den yüksekse, 48 saatteki tahmini artış sırasıyla %49, %40 ve %33'tür. Bu verilere dayanarak, geleneksel %66 artış kullanılmamalıdır. Missed abortuslarda tipik olarak β -hCG seviyeleri plato ya da düşme eğilimindedir. β -hCG seviyeleri tek başına genellikle yeri bilinmeyen bir gebelikte tanı koymak için yeterli değildir. Doğru tanı koymak için öykü, fizik muayene ve ultrason bulguları ile birlikte β -hCG seviyeleri dahil olmak üzere tüm klinik tabloya ihtiyaç vardır (15).

Ultrasonografi, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz bir tanı aracıdır. Günümüzde düşüklerin tanınmasında ultrasonografi en önemli tanı aracıdır. Transvajinal sonografi (TVS) ile mean sac diameter ('MSD', ortalama kese çapı) ≥ 25 mm olan bir kesede embriyo olmaması gebelik kaybına işaret eder. MSD, bir gebelik kesesinin uzunluğu, genişliği ve yüksekliği toplanarak sonrasında toplamın üçe bölünmesiyle hesaplanır. Fetal kardiyak aktivite tipik olarak 6 ila 6.5 haftada saptanabilir, Crown-rump length ("CRL", baş-popo uzunluğu) 1 ila 5 mm ve MSD 13 ila 18 mm'dir. Missed abortus tanısı koymak için CRL ≥ 7 mm'lik olduğu halde kardiyak aktivitenin olmaması da kullanılır. Gebelik kesesinde embriyo veya yolk kesesinin olmadığı durumlarda ek süre ve tekrar transvajinal sonografi önerilir. Kalp aktivitesini belgelemek ve hızı ölçmek için M modu kullanılmalıdır (14-16).

Daha az güçlü sonografik belirteçler gebelik başarısızlığına işaret edebilir. Bunlar <10 haftalık gebeliklerde yolk kesesi çapının >7 mm olmasıdır. İlk trimesterde fetal kalp hızı, 6. gebelik haftasında dakikada 110 ila 130 atımdan (bpm), 8. haftada 160 ila 170 bpm'ye yükselir. Daha yavaş bir kalp atış hızı, özellikle <85 bpm olması missed abortus için uyarıcıdır. MSD ve CRL değerleri arasında <5 mm'lik bir fark endişe uyandırır. Son olarak düzensiz bir gebelik kesesi konturu, kayba işaret edebilir (14-16).

Tablo 2 : Missed abortusun ultrasonografi ile kesin tanı kriterleri(14-16)

Embriyonun CRL (Crown-rump length) uzunluğu 7mm`den büyük iken kalp atımının olmayışı.
Gestasyonel keseye beraber yolk salk görülmesi üzerine 11 gün geçmesine rağmen fetal kardiyak aktivite yokluğuyla beraber embriyonun görünmemesi
Gestasyonel kesede yolk salk yokluğu üzerine 2 hafta geçmesine rağmen fetal kardiyak aktive yokluğuyla beraber embriyonun görünmemesi
Ultrasonla ölçülen MSD 25 mm`den büyük olmasına rağmen embriyonun izlenmemesi
Potansiyel gebelik kaybının öncü bulguları olarak
<10 haftalık gebeliklerde yolk kesesi çapının >7 mm olması
Yolk sak`ın gebelik haftasına göre daha büyük, düzensiz, kalsifiye olması.
Fetal kalp atımının 85 atım/dakika`dan az olması.
MSD ile CRL değerleri arasında <5 mm'lik bir fark
Düzensiz bir gebelik kesesi

Komplikasyon

Dissemine intravasküler koagülasyon missed abortusun en önemli komplikasyonudur. Plasentadaki yüksek miktardaki tromboplastin aktivatörü, bunu tetikleyen en önemli faktördür. Dissemine intravasküler koagülasyon riski gebelik haftası ve missed abortusun süresiyle ilişkilidir (16).

2.6. Tedavi

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra cerrahi, medikal ve ekspektan olmak üzere üç yaklaşım uygulanabilir (14-16).

Cerrahi Teknikler

Dilatasyon ve Küretaj: Dünya çapında en sık uygulanan tedavi, etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya lokal anestezi altında, mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde yapılabilmektedir (14-16).

Medikal Tedavi: Dilatasyon ve küretaj istemeyen ve spontan rezolüsyon istemeyenler için bir tedavi yöntemidir. Prostaglandin E₁(mizoprostol), oksitosin perfüzyonu ve intraamniotik hipertonic maddeler kullanılmaktadır (14-16).

Ekspektan Yaklaşım: Hastada cerrahi ya da medikal girişimi zorunlu kılan komplikasyonların hiçbiri yoksa bu yöntem tercih edilebilir (14-16).

2.7. Fraktalkin

Kemokin ailesinin üyeleri, ilk iki sistein kalıntısı arasındaki mesafeye göre C, CC, CXC ve CX3C olmak üzere dört grup olarak sınıflandırılan düşük moleküler kütleli (8-15 kDa) sitokinlerdir. Kemokin CX3CL1 (fraktalkin veya nörotaktin olarak da bilinir) ilk olarak 1997'de Bazan ve arkadaşları tarafından tanımlandı. İnsan kromozomu 16'da yer alan ve 373 aminoasitten oluşan bir protein Fraktalkin (FKN), moleküler formüldeki ilk iki sistein kalıntısı arasında yer alan üç amino asit kalıntısı ile tek CX3C (delta) alt ailesine ait bugüne kadar tanımlanan tek üyesidir. FKN, hücre yüzeyine müsin benzeri bir sap ile tutunan kemokin alanına sahip bir transmembran proteini olarak ve bu hücre yüzeyinden ayrılan çözünür bir peptid olarak olmak üzere iki biçimde bulunur. FKN'nin çözünür formu, ADAM proteinleri tarafından membrana bağlı FKN'nin bölünmesiyle üretilir. CX3C kemokin reseptörü 1 (CX3CR1), santral sinir sistemi içindeki nöron-mikroglia da yer alır. Periferde lökosit hücre adezyonu ve migrasyonda yer alan yedi transmembran alanlı bir G protein-bağlı reseptördür. Her iki FKN tipi de reseptörleri olan CX3CR1'e bağlanabilir ve bunu etkinleştirebilir. G proteinine bağlı bir reseptör olan CX3CR1, mikroglia, makrofajlar, T hücreleri, düz kas hücreleri, endometrium hücreleri ve trofoblastlar tarafından eksprese edilir. Diğer kemokinlerin aksine, CX3CL1 hemopoyetik kökenli değildir (17-20).

FKN/CX3CR1 eksenini, hücre döngüsü ve proliferasyon, inflamasyon/ sekresyon süreçlerinde rol oynar. FKN doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreleri ve monositler için güçlü kemoatraktan özellikler gösterir, ancak nötrofiller için aynı özelliği göstermez. Membrana bağlı FKN'nin ana rolleri, hedef hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra lökosit bağlanması ve adezyonunun desteklenmesidir. Çözünür FKN esas olarak bir kemoatraktan molekülü gibi davranır (17-20).

Canlı organizmaların normal büyümesi, gelişmesi ve üremesi ile ilgili fizyolojik fenomenlerin karmaşık bir kemokin ağı tarafından yönetildiği iyi anlaşıldı. Pek çok araştırmacı, normal gebeliğin bir dereceye kadar kontrollü bir inflamatuvar durum olduğunu ve gebeliğin pek çok komplikasyonunun abartılı inflamatuvar yanıtla (lokal veya sistemik) ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle başarılı bir gebelik, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır (21-22).

Literatürde, fraktalkinin gebelikteki rolü hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Trofoblast hücre dizileri ile yapılan çalışmalar, FKN'nin, blastokist ile endometrium arasında ilk temasın kurulmasında ve ardından gebeliğin erken döneminde maternal desiduaya trofoblast göçünde rol oynadığını gösterdi. Siwetz ve ark. ilk trimesterden terme kadar plasental fraktalkin ekspresyonunun ve plasental fraktalkin salınımının arttığını belirtti. Metaloproteazlar (ADAM10 ve ADAM17) tarafından sinsityotrofoblastlar üzerindeki zara bağlı formun parçalanması sonucunda çözünür fraktalkin oluşur ve anne dolaşımına karışır. Bir diğer FKN kaynağının da maternal endotel olduğunu ve maternal serumda çözünür FKN havuzunun bu iki formun toplamından oluştuğunu belirttiler. Gebelik sırasında çözünür FKN'e plasental FKN'e katkısının tahmin edilmesi zordur ve maternal kan damarlarının endotelinden dökülen FKN ile karşılaştırıldığında küçük bir miktarı temsil ettiği düşünülmektedir. FKN'nin ayrıca endometrium, plasenta ve amniyotik epitel hücrelerinde eksprese edildiği gösterildi. İnsan amniyotik epitel hücreleri, kemokinler ve CX3CL1 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından amniyotik sıvıya salınır (23-25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak-Mayıs 2023 tarihleri arasında hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin gebe polikliniğine başvuran, maternal periferik kanda FKN düzeyine bakılan 8-14 hafta arasında missed abortus tanısı almış olan gebeler (n=45) ile aynı dönemde hastanemizde takibi yapılan normal sağlıklı gebeler (n=45) olmak üzere toplam 90 hasta prospektif olarak dahil edildi. Çalışma başlangıcında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri (yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi, gravida, parite, abortus); klinik özellikleri (Gebelik haftası, koryon yerleşimi, uterin arter pulsaltıl indeksi); dosya kayıtlarından tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubundaki hastaların yaş, BMI, gravida, parite, abortus, gebelik haftası, koryon yerleşimi, uterin arter pulsaltıl indeksi ve maternal periferik kanda FKN değerleri bakıldı. Missed abortus ve normal sağlıklı gebeler olarak iki eşit gruba ayrıldı. Bu değişkenler ve FKN düzeyi her iki grup için kıyaslandı.

Çalışmada kullanılan FKN dış merkez biyokimya laboratuvarında immuno kemoluminans yöntemi ile çalışan ARCHTECT İ2000 SR immoassay analyzer, (Abbott diagnostics, Abbott Park; IL, USA) cihazı ile çalışıldı. Çalışmada kullanılan FKN kiti için ölçümler arası (between runs) değer 0,1-30 ng/ml ve duyarlılığı 0,051 ng/ml değer belirlendi.

Mindray marka ultrason cihazıyla önce 2D görünümde CRL ölçümü yapıldı. Embriyonun CRL uzunluğu 7mm`den büyük iken kalp atımının olmayışı missed abortus olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Gebelik haftası 8-14 arasında olanlar
- 18-39 yaş arası
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
- Sigara ve alkol kullanmayan
- Tekiz gebeliği olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Çoğul gebelik olması
- Çoğul başlayıp tekiz devam eden gebeler
- Kronik hipertansiyonu olanlar
- Pregestasyonel/Gestasyonel diyabeti olanlar
- Hipotiroidi ya da hipertiroidi olanlar
- Bilinen vasküler hastalığı olanlar
- Trombofilisi veya otoimmün hastalığı olanlar
- Uterin anomalisi olanlar
- Tekrarlayan abortusları olanlar
- TORCH enfeksiyonu geçirenler

Çalışma başlangıcında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul onay no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/411). Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Mann Whitney U testi, kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz, hasta ve kontrol grubu 45 kişi olmak üzere toplam 90 kişiden oluşmaktadır. Çalışma grubunun genel yaş ortalaması $29,5 \pm 4,17$, BMI değeri ortalaması $26,0 \pm 4,6$ olarak tespit edildi.

Tablo 3. Olguların Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

	Ort \pm Ss	Medyan (Min-Maks)
Yaş (yıl)	$29,5 \pm 4,2$	30 (20-38)
Boy (cm)	$162,2 \pm 4,9$	162 (150-175)
Kilo (kg)	$68,4 \pm 12,9$	68 (42-100)
BMI (kg/m ²)	$26 \pm 4,6$	25,9 (16,8-36,7)
Gravida	$2,5 \pm 1,1$	2 (1-6)
Parite	$1,3 \pm 1$	1 (0-4)
Abortus	$0,3 \pm 0,5$	0 (0-1)

BMI: Vücut Kitle İndeksi

Çalışma grubunun gravida sayısı 1 ile 6 arasında olup, ortalaması $2,5 \pm 1,1$, Parite sayısı 0 ile 4 arasında olup, ortalaması $1,3 \pm 4,6$ olarak tespit edildi. Olguların %23,3'ü (21) nullipar iken 76,7'si (69) multipar olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. Hasta Grubunun Patoloji Sonuç Frekans Tablosu

	n	%
Kanamalı desidua, koryon villus izlendi.	27	60,0
10 hafta ile uyumlu fetüs	2	4,4
11 hafta ile uyumlu Fetüs	7	15,6
12 hafta ile uyumlu Fetüs	5	11,1
13 hafta ile uyumlu Fetüs	2	4,4
14 hafta ile uyumlu Fetüs	2	4,4
Toplam	45	100,0

Tablo 4 'de hastalar ait patoloji sonuçlarının dağılımını göstermektedir.

Tablo 5. Olguların Demografik ve Doğum Bilgileri Karşılaştırma Tablosu

	Kontrol grubu		Hasta grubu		p
	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	29,5 ± 4,2	30 (20-38)	29,4 ± 4,2	29 (21-36)	,920*
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 5,1	25,7 (17-36,7)	26,1 ± 4,2	26,4 (16,8-35,5)	,903*
Gravida	2,5 ± 1,2	2 (1-6)	2,6 ± 1,1	3 (1-5)	,341**
Parite	1,2 ± 1	1 (0-4)	1,4 ± 1	1 (0-4)	,469**
Abortus	0,3 ± 0,5	0 (0-1)	0,4 ± 0,5	0 (0-1)	,501**
	N	%	n	%	
Parite					,135***
Nullipar	14	31,1%	7	15,6%	
Multipar	31	68,9%	38	84,4%	
Koryon Yerleşimi					,526***
Anterior	26	57,8%	22	48,9%	
Posterior	19	42,2%	23	51,1%	

*Independent t test, **Mann Whitney U test, ***Ki-kare Test

BMI: Body Mass Index, Vücut Kitle İndeksi

İki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). İki grup arasında BMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). İki grup arasında gravida sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). İki grup arasında parite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. ($p>0,05$). İki grup arasında abortus sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. ($p>0,05$).

İki grup arasında parite incelendiğinde hasta grubun %15,6'sı (7) nullipar iken %84,4'ü (38) multipar olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arası parite durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

İki grup arasında koryon yerleşimi incelendiğinde hasta grubun %48,9'i (22) anterior iken %51,1'i (23) posterior olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arası koryon yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 6. SAT ve CRL Karşılaştırma Tablosu

	Kontrol grubu		Hasta grubu		p
	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	
SAT (gün)	70,7 ± 10,7	70 (56-98)	76,5 ± 13,4	75 (58-114)	,048
CRL (mm)	34,4 ± 17,2	30 (16-80)	33,9 ± 17,6	28 (16-80)	,799

Mann Whitney U test

SAT: Son adet tarihi - CRL: Baş-popo mesafesi

İki grup arasında SAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. ($p<0,05$). Hasta grubunun SAT değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

İki grup arasında CRL(mm) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 7. Gruplar arası Sağ ve Sol Uterin Arter Pulsatil İndeks Karşılaştırma Tablosu

	Kontrol		Hasta		p
	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	
Sağ Uterin Arter PI	1,65 ± 0,43	1,65 (0,72-2,54)	1,63 ± 0,5	1,5 (0,82-2,65)	,599
Sol Uterin Arter PI	1,7 ± 0,42	1,65 (1-2,6)	1,71 ± 0,51	1,74 (0,74-2,65)	,837

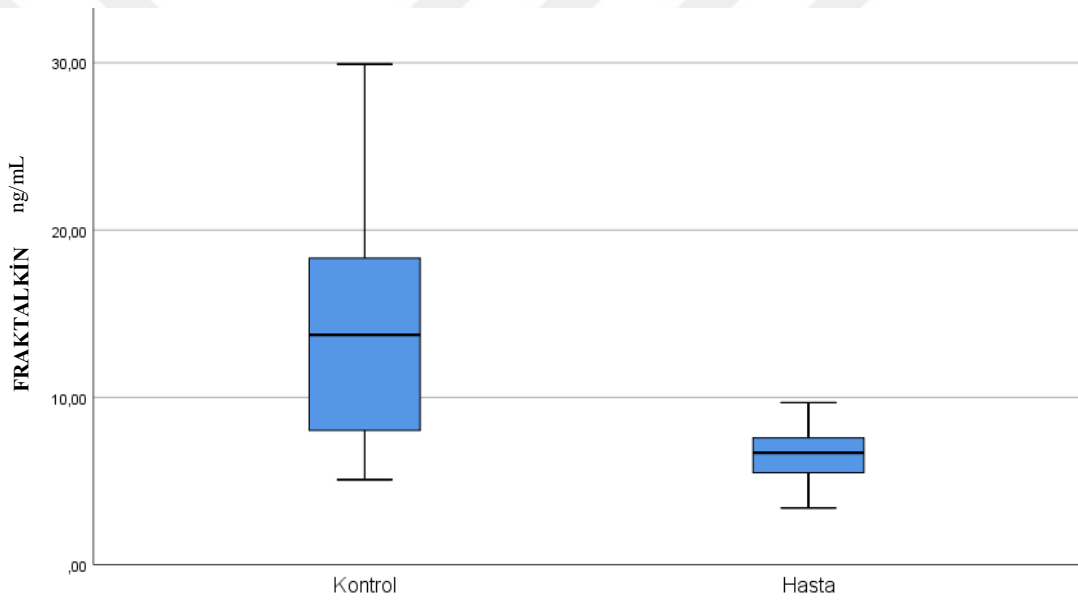
Mann Whitney U test

İki grup arasında sağ ve sol uterin arter PI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 8. Gruplar arası Fraktalkin Karşılaştırma Tablosu

	Kontrol grubu		Hasta grubu		
	Ort \pm Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort \pm Ss	Medyan (Min-Maks)	p
Fraktalkin(ng/ml)	14,84 \pm 8,0	13,73 (5,08- 29,92)	7,08 \pm 2,30	6,69 (3,39- 13,88)	,000

Mann Whitney U test



Şekil 1: Gruplar arasında maternal serum fraktalkin düzeylerinin karşılaştırılması

Tüm hastalarda fraktalkin düzeyi medyan değeri 7,60 ng/ml (3,39 – 29,92) olarak saptandı. İki grup arasında fraktalkin medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Hasta grubunun fraktalkin medyan değerleri 6,69 (3,39 – 13,88), kontrol grubuna 13,73 (5,08 – 29,92) göre daha düşük olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemizin kadın doğum kliniğine missed abortus nedeniyle başvuran hastalarda ileriye yönelik değerlendirme yapılarak fraktalkinin missed abortus ile ilişkisi ve etkisi araştırıldı.

Abortus, üreme çağındaki kadınların gebelik kayıplarının bir nedeni olduğundan dolayı dünya çapında güncel önemini korumaktadır. Gebeliklerin yaklaşık %10-15'ini etkiler (26,27). Abortusların çoğunu önleyecek terapötik tedavi bulunmadığından dolayı, bilimsel araştırmacıların bu durumu belirlemeye yoğun ilgisi devam etmektedir. Bu bağlamda, düşük yapma riski yüksek olan kadınları gebeliğin erken bir aşamasında, semptomlar ortaya çıkmadan önce tespit edecek non-invaziv bir testin geliştirilmesi değerli olacaktır. Böyle bir test, düşük yapma riski yüksek olan kadınların maruziyetini sınırlayarak potansiyel tedavilerin hedefli olarak değerlendirilmesine izin verebilir. Bu durum, embriyogenez sırasında potansiyel tedavilerin uygulanması gerektiğinde özellikle önemli olacaktır. Öngörü testinin başka bir klinik uygulaması, hastalar gebeliğin çok erken bir aşamasında kendiliğinden düşük yapma riskiyle karşı karşıya oldukları konusunda uyarıldığında, testin bir danışmanlık aracı olarak kullanılması olacaktır. Ekibimiz düşük için tahmine dayalı biyobelirteçler aramaya devam eden bir ilgi duydu. Bu nedenlerden dolayı, çalışmamız missed abortus tanısı konulan gebe kadınların serumunda gebeliğin 8-14. hafta arasındaki fraktalkin konsantrasyonlarını karşılaştırarak özellikle inflamasyonun bir göstergesi olarak fraktalkin konsantrasyonları ile missed abortus arasındaki olası ilişkiyi değerlendirdi. Ayrıca çalışmamız serum fraktalkinin missed abortusun tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak hizmet edip edemeyeceğini araştırdı.

Canlı organizmaların normal büyümesi, gelişmesi ve üremesi ile ilgili fizyolojik fenomenlerin karmaşık bir kemokin ağı tarafından yönetildiği iyi anlaşıldı. Fertilizasyon, implantasyon ve doğum dahil olmak üzere ana üreme olaylarının tümü, inflamatuvar benzeri yanıtlarla ilişkilidir. Pek çok araştırmacı, normal gebeliğin bir dereceye kadar kontrollü bir inflamatuvar durum olduğunu ve gebeliğin pek çok komplikasyonunun abartılı inflamatuvar yanıtla (lokal veya sistemik) ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle başarılı bir gebelik, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar

sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı veya abortus, preterm doğum, erken membran rüptürü ve ayrıca gestasyonel diyabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonları; bu inflamatuvar yanıt modülasyonundaki rolü; gebelik sırasında intrauterin kemokin ve sitokin ağı ile olası etkileşimleri halen araştırılmaktadır (31,32).

Kemokinlerin ana rolleri, lökositlerin göçüne rehberlik etmek ve immün yanıtları modüle etmek için kemoatraktanlar olarak hareket etmektir. Fraktalkin, T hücreleri, monositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler için kemoatraktan aktiviteye sahip yeni bir CX3C kemokindir (29).

Fraktalkin (CX3CL1), uzun müsin benzeri bir sapa sabitlenmiş bir kemokin alanına sahip bir transmembran proteini olarak ve hücre yüzeyinden ayrılan çözünebilir bir peptit olarak olmak üzere iki biçimde bulunur. FKN'nin çözünebilir formu, ADAM proteinleri tarafından membrana bağlı FKN'nin bölünmesiyle üretilir. Membrana bağlı fraktalkinin ana rolleri, hedef hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra lökosit bağlanması ve adezyonunun desteklenmesidir. Çözünebilir FKN esas olarak bir kemoatraktan molekülü gibi davranır. CX3C kemokin reseptörü 1 (CX3CR1), santral sinir sistemi içindeki nöron-mikroglia da yer alır. Periferde lökosit hücre adezyonu ve migrasyonda yer alan yedi transmembran alanlı bir G protein-bağlı reseptördür. Her iki FKN tipi de reseptörleri olan CX3CR1'e bağlanabilir ve bunu etkinleştirebilir. G proteinine bağlı bir reseptör olan CX3CR1, mikroglia, makrofajlar, T hücreleri, düz kas hücreleri, endometrium hücreleri ve trofoblastlar tarafından eksprese edilir. FKN/CX3CR1 eksenini, hücre döngüsü ve proliferasyon, inflamasyon/sekresyon süreçlerinde rol oynar (21-22,28,33).

FKN, maternal-fetal iletişimde yer alır. Ayrıca implantasyonla ilişkili genleri ve endometriyal reseptiviteyi düzenler. Fraktalkinin plasentada en az iki rolü bulunmaktadır. Gebeliğin ilk trimesterinde, ekstrasvillöz alana trofoblast göçünü uyarır. Plasenta gelişiminin sonraki aşamalarında ise, fetomaternal alanda trofoblast ve lökositler arasındaki etkileşimden de sorumludur. Ayrıca FKN, Th-monositlerinin adezyonunda ve IL8, CCL19 ve CCL13 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmaktadır (6).

Literatürde, fraktalkinin gebelikteki rolü hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Trofoblast hücreleri ile yapılan çalışmalar, fraktalkinin, blastokist ile endometrium arasında ilk temasın kurulmasında ve ardından gebeliğin erken döneminde maternal desiduaya trofoblast göçünde rol oynadığını gösterdi. Siwetz ve ark. ilk trimesterden terme kadar plasental fraktalkin ekspresyonunun ve plasental fraktalkin salınımının arttığını belirtti (6).

Plasentanın maternal bileşeni, desidua basalis olarak bilinir. Maternal kandan gelen oksijen ve besinler, villus boyunca intervillöz boşluklara yayılır, fetal kılcal damarlara geçer. Ayrıca desidua hormonları, büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılar. Östrojen, progesteron, büyüme hormonu ve birçok hormonun reseptörleri bulunmaktadır (30).

Gökçe ve arkadaşları 2022 yılında yayınladıkları bir çalışmada 15 missed abortus ve 13 istemli abortus olmak üzere toplam 28 hastada gebeliğin 6-10 haftalarında gebeliği sonlandırılan kadınlardan plasenta dokularında desidual protein düzeylerini ve kemokinlerin gen ekspresyon düzeylerini araştırdı. Missed abortuslarda ortalama fraktalkin düzeyi 841 pg/mg protein, istemli abortuslarda ise 349 pg/mg protein olarak tespit edildi. Plasental fraktalkin düzeyi missed abortuslarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Fraktalkinin missed abortusla ilişkili olduğunu ve dolayısıyla plasental invazyonda ve gebeliğin devamında önemli bir rol oynayabileceğini sonucuna vardılar. Bununla birlikte, daha kesin sonuçlara varmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyacağının önerisinde bulundular (34).

Ku ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları bir çalışmada 55 düşük tehdidi ve 97 normal gebelik olmak üzere toplam 155 kadında; gebeliği devam eden kadınlar ile 16. gebelik haftasından önce düşük tehdidi ile başvuran kadınlar içerisinde spontan düşük yapanlar arasındaki sitokin ekspresyon düzeylerini araştırdı. Abortus imminens olan gebelerin 17'sinde daha sonra spontan düşük gelişti. Fraktalkinin düşük ile ilişkisi saptanmadı sadece negatif progesteronla ilişkisi saptandı (35).

Hannan ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada; 78 hastada düşük tehdidi tanısı alıp sonrasında gebeliği devam eden kadınlar ile spontan düşük yapan kadınlar arasındaki sitokin ve kemokin düzeylerini araştırdı. Bu hastalara gebeliğin 5-12 hafta arasında maternal kanda sitokin ve kemokin düzeyine bakıldı. Abortus imminens olan gebelerden 34'ünde daha sonra spontan düşük gelişti. Vakalarda (kan örneklemede canlı bir gebeliği olan ancak daha sonra düşük yapan kadınlar) maternal plazma FKN düzeyi, miadında canlı bebek doğuran kadınlar arasında fark izlenmedi. FKN'nin abortus için öngörü olmadığı sonucuna varıldı (36).

Tekrarlayan gebelik kayıpları, birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır. Tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisinde; koagülasyon sistemi bozuklukları, genetik faktörler, anatomik faktörler, immünolojik nedenler, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler suçlanmaktadır. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden bulunamamaktadır (37).

Mazrouei ve arkadaşları, CX3CR1 genindeki mutasyonun tekrarlayan gebelik kayıplarında önemli bir neden olduğunu ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda bu mutasyonların saptanması durumunda bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini gösterdi (38).

Fetal membranların (amniyon ve koryon) enflamasyonu olarak da anılan koryoamniyonit, önemli maternal, perinatal ve uzun dönem olumsuz sonuçlarla ilişkili, gebeliğin yaygın bir komplikasyonudur. Koryoamniyonit, tipik olarak vajende bulunan bakterilerin asendan yol ile bulaşı sonucu meydana gelmektedir. İnsan amniyotik epitel hücreleri, kemokinler ve CX3CL1 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından amniyotik sıvıya salgınır. Bir çalışmada, gebelik sırasında koryoamniyotik, CX3CL1 üretiminde eş zamanlı artışla birlikte amniyotik epitel hücreleri üzerindeki CX3CR1 ekspresyonunu in vitro artışa neden olduğu gösterildi. Koryoamniyonite CX3CR1 antagonistleri ile klinik obstetrik pratik tedaviye uygulama olasılığı da dahil olmak üzere in vitro sonuçların in vivo uygulamalara dönüştürülmesinde daha fazla araştırma gerektiği önerisinde bulunuldu (32).

Fetal büyüme, genetik, hormonlar, büyüme faktörleri ve besin kaynağı gibi birçok maternal, plasental ve fetal faktöre bağlıdır. Fetal büyüme geriliği, fetüsün doğumdan önce genetik olarak belirlenen büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak bilinir ve tüm gebeliklerin %10'unda görülür (39).

Toprak ve arkadaşları izole fetal büyüme kısıtlılığı olan gebelerde üçüncü trimesterde maternal serum fraktalkin konsantrasyonlarını araştırmış ve normal sağlıklı kontrollere kıyasla FGR ve SGA grubunda daha yüksek maternal serum fraktalkin konsantrasyonları tespit ettiler. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (40).

Son zamanlarda gebeliğin komplikasyonlardan biri olan preeklampsi (PE) ile ilgili yapılan çalışmalar, PE kadınlardan alınan kan örneklemelerinde, komplike olmayan gebeliği olan kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek FKN'nin konsantrasyonları olduğu tespit edildi (41).

FKN'nin erken gebelikte trofoblastların maternal desiduaya göçüne aracılık ettiğinin ortaya çıkmasından sonra FKN'nin PE'deki rolünü incelemek için çalışmalar yapıldı. Usta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, preeklampsi ile komplike olmuş gebelerin plasenta dokusunda hem trofoblast, desidua hem de kapiller endotel hücrelerinde FKN ekspresyonunun özellikle normotansif hamile kadınlara kıyasla şiddetli PE daha yüksek bulundu. PE'de plasentada FKN ekspresyonunun eşlik eden IUGR, yüksek tansiyon ve proteinüri miktarı ile pozitif korelasyon gösterildi (42).

Plasental eksplantlar üzerinde yapılan bir çalışmada, çözünür FKN saçılımına aracılık eden bir metaloproteinaz enzim inhibitörü ile inkübe edildiğinde plasenta dokusunda eksprese edilen fraktalkin konsantrasyonunun arttığı, ancak çözünebilir fraktalkin azaldığı belirlendi. Metalloproteinaz inhibitörü sonrası çözünebilir fraktalkin düşüşü üçüncü trimesterde birinci trimestere göre çok daha yüksek bulundu (43,44).

Farklı çalışmalarda saçılmayı sağlayan sinsityotrofoblastlarda saptanan metalloproteinazların (ADAM10 ve ADAM17) preeklampside ilginç şekilde arttığı gösterildi. Bu bilgilerle uyumlu olarak sonraki çalışmalarda serum fraktalkin konsantrasyonlarının gebeliği preeklampsi ile komplike olan kadınlarda normotansif sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulunması şaşırtıcı değildir (45,46).

Stephanian ve ark. fraktalkin reseptörü CX3CR1 polimorfizmleri hakkında, gebeliği preeklampsi ile komplike olan gebelerde, üçüncü trimesterdeki normotansif gebelere kıyasla CX3CR1 polimorfizmlerinde fark bulunmadı; ancak preeklampsi grubundaki anne serumunda daha yüksek fraktalkin konsantrasyonu bulundu. Çözünür fraktalkindeki artışın, membrana bağlı formun daha fazla proteolizinin bir sonucu olduğunu belirttiler. Bu nedenle fraktalkin reseptöründen ziyade fraktalkin konsantrasyonundaki değişikliğin büyük olasılıkla preeklampsi ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler (47).

Preeklampsi olgularında yapılan tüm bu çalışmalarda, plasenta dokusunda fraktalkin ekspresyonunun arttığı, çözünür fraktalkinin maternal dolaşıma dökülmesine aracılık eden metaloproteinazların arttığı ve buna bağlı olarak çözünür fraktalkinin arttığı gösterildi (48). Ancak preeklampside salınan vazoaaktif maddelerin tüm vücuttaki tüm damar sistemini etkilediği düşünülürse, endotelden salınan fraktalkinin preeklampsiye katkısı halen araştırılmayı beklemektedir.

Szewczyk ve arkadaşları 2021 yılında yayınladıkları 23 normal gebe, 29 PE olmak üzere toplam 52 hastanın dahil edildiği bir çalışmada gebeliğin 30-32 haftasında preeklampside fraktalkinin ile plasental damar gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda doğumdan sonra plasenta örnekleri değerlendirildi. PE hem maternal serumda hem de plasental dokuda fraktalkinin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca PE ile komplike olan gebelik grubunda doğum ağırlığı, CX3CL1 serum seviyesi ve CX3CR1 plasenta ekspresyonu arasında orta derecede negatif korele bir ilişki bulundu. PE'de plasental vasküler yapının belirgin az gelişmesiyle, özellikle intrauterin gelişme geriliği ile komplike olan gebeliklerde CX3CL1/CX3CR1 sistemindeki değişikliklerle ilişkili olduğu sonucuna vardılar (49).

Literatürde fraktalkinin bir kemokin olarak alerjik astım, ateroskleroz, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi bazı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ortaya kondu. Fraktalkinin ayrıca endometrium, plasenta ve amniyotik epitel hücrelerinde eksprese edildiği gösterildi. Bu bilgi bilim adamlarını gebelikte fraktalkinin rolünü araştırmaya yöneltti ve çalışmalar fraktalkinin koryoamniyonit, gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampside up-regüle olduğunu gösterdi (50-54).

Bizim çalışmamızda maternal periferik kanda ölçülen FKN düzeyi missed abortus olan hastalarda, sağlıklı gebelere göre önemli derecede daha düşüktü. Bizim çalışmamız Gökçe ve arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmasıyla uyumsuzdu. Bu durum Gökçe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vaka sayısının azlığı ve çalışmamızdan farklı olarak plasenta dokularında fraktalkin ekspresyonunu değerlendirmeleri ile açıklanabilir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer başka çalışma olmadığından dolayı kıyaslanma yapılmadı. Missed abortus, kadın üreme çağında gebelik kayıpların bir nedeni olduğundan FKN'nin missed abortus etiolojisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kısıtlama ve avantajlar

Çalışmanızın birkaç güçlü yönü ve sınırlaması vardır:

- Vaka kontrol çalışması tasarımında gözlemlenen FKN farklılıkları, bir yandan missed abortus ile diğer yandan sağlıklı hastalar ve popülasyona dayalı sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılabilir olup bu durum çalışmanın geçerliliğini desteklemektedir.

- Bu çalışmada tek bir merkezden nispeten sınırlı bir örneklem büyüklüğü alındı. Yine de çalışmamızın sınırlılıkları kabul edilmelidir. Tek merkezli çalışmaya rağmen, bulgularımız, missed abortusa ilişkin FKN'nin potansiyel rolünün altını çizebilir.

- Serum FKN ile missed abortus arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Çalışmamızda, serum FKN konsantrasyonları ile missed abortus arasında yeni ve öngörücü bir ilişki tanımlıyoruz. Missed abortus ile ilgili hastalığın gelişimi için artan bir riskin belirlenmesine yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Daha önceki çalışmalar missed abortus etiolojisinde maternal kandaki kemokin düzeylerinin değerli olduğunu gösterdi. Bizim çalışmamız düşük fraktalkin düzeyinin missed abortus etiolojisinde rol oynadığını kanıtlayan bir çalışma olduğunu ortaya çıkardı.

Bizim bildiğimiz kadarıyla fraktalkinin missed abortus ile ilgili sınırlı çalışması olması ve çalışmamızın şimdiye kadarki en büyük hasta grubunu barındırması sebebi ile bu çalışmanın bilime büyük katkı yapacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızın desteklenmesi için bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmakta olduğu düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Yuan, G., et al. (2023). "Prediction model for missed abortion of patients treated with IVF-ET based on XGBoost: a retrospective study." *PeerJ* 11: e14762.
- 2- Dugas C, Slane VH. Miscarriage. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>
- 3- Jiang, WZ., Yang, XL. & Luo, JR. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience. *Reprod Biol Endocrinol* 20, 115 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00987-2>
- 4- Abdelazim, I.A., Abu-Faza, M., Purohit, P., & Farag, R.H. (2017). Miscarriage Definitions, Causes and Management: Review of Literature.
- 5- Zhao, Ranran MSA; Wu, Yuelian MSb; Zhao, Fangfang MSc; Lv, Yingnan MSd; Huang, Damin MSe; Wei, Jinlian BSf. Et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women. *Medicine* 96(51):p e9388, December 2017. | DOI: 10.1097/MD.0000000000009388
- 6- Pandur, E., et al. (2023). "Fractalkine Improves the Expression of Endometrium Receptivity-Related Genes and Proteins at Desferrioxamine-Induced Iron Deficiency in HEC-1A Cells." *Int J Mol Sci* 24(9).
- 7- Zheng L, Cao Y, Liu S, Peng Z, Zhang S. Neferine inhibits angiotensin II-induced rat aortic smooth muscle cell proliferation predominantly by downregulating fractalkine gene expression. *Exp Ther Med*. 2014;8(5):1545-50.
- 8- Zhou QQ, Chen SS, Zhang QQ, Liu PF, Fang HZ, Yang Y, et al. Cerebrospinal fluid-contacting nucleus mediates nociception via release of fractalkine. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(9):e6275.
- 9- Zhu W, Acosta C, MacNeil B, Cortes C, Intrater H, Gong Y, et al. Elevated expression of fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) in the dorsal root ganglia and spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications in multiple sclerosis-induced neuropathic pain. *Biomed Res Int*. 2013;2013:480702.
- 10- Zhuang ZY, Kawasaki Y, Tan PH, Wen YR, Huang J, Ji RR. Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):642-51.

- 11- De Almeida MMA, Watson AES, Bibi S, Dittmann NL, Goodkey K, Sharafodinzadeh P, et al. Fractalkine enhances oligodendrocyte regeneration and remyelination in a demyelination mouse model. *Stem Cell Reports*. 2023;18(2):519-33.
- 12- Kuboi Y, Kuroda Y, Ohkuro M, Motoi S, Tomimori Y, Yasuda H, et al. The Fractalkine-CX3CR1 Axis Regulates Non-inflammatory Osteoclastogenesis by Enhancing Precursor Cell Survival. *JBMR Plus*. 2022;6(10):e10680.
- 13- Wozny L, Zywiec J, Gosek K, Kuzniewicz R, Gorczynska-Kosiorz S, Trautsolt W, et al. Association of CX3CR1 Gene Polymorphisms with Fractalkine, Fractalkine Receptor, and C-Reactive Protein Levels in Patients with Kidney Failure. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).
- 14- Cunningham, F. G., et al. (2022). First- and Second-Trimester Pregnancy Loss. *Williams Obstetrics*, 26e.
- 15- Berek J. S. & Berek D. L. (2020). *Berek & novak's gynecology* (Sixteenth). Wolters Kluwer. Chapter 32: Early Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy p814-834
- 16- Pregnancy loss (miscarriage): Terminology, risk factors, and etiology. <https://www.uptodate.com/>
- 17- Jan G D'Haese, Ihsan Ekin Demir, Helmut Friess & Güralp O Ceyhan (2010) Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 14:2, 207-219, DOI: [10.1517/14728220903540265](https://doi.org/10.1517/14728220903540265)
- 18- Tanaka Y, Hoshino-Negishi K, Kuboi Y, Tago F, Yasuda N, Imai T. Emerging Role of Fractalkine in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Immunotargets Ther*. 2020;9:241-253 <https://doi.org/10.2147/ITT.S277991>
- 19- Chen X, Wei Q, Hu Y, Wang C. Role of Fractalkine in promoting inflammation in sepsis-induced multiple organ dysfunction. *Infect Genet Evol*. 2020 Nov;85:104569. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104569. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979549.
- 20- Cormican S and Griffin MD (2021) Fractalkine (CX3CL1) and Its Receptor CX3CR1: A Promising Therapeutic Target in Chronic Kidney Disease? *Front. Immunol*. 12:664202. doi: 10.3389/fimmu.2021.664202
- 21- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Mar;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x. PMID: 21401634; PMCID: PMC3078586.
- 22- Chatterjee, P., et al. (2014). "Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy." *Frontiers in Immunology* 5.

- 23- Szukiewicz D, Kochanowski J, Mittal TK, Pyzlak M, Szewczyk G, Cendrowski K. Chorioamnionitis (ChA) modifies CX3CL1 (fractalkine) production by human amniotic epithelial cells (HAEC) under normoxic and hypoxic conditions. *J Inflamm (Lond)*. 2014 May 13;11:12. doi: 10.1186/1476-9255-11-12. PMID: 24851083; PMCID: PMC4029884.
- 24- Siwetz M, Blaschitz A, Kremshofer J, Bilic J, Desoye G, Huppertz B, Gauster M. Metalloprotease dependent release of placenta derived fractalkine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:839290. doi: 10.1155/2014/839290. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24771984; PMCID: PMC3976874.
- 25- Pandur, E., et al. (2023). "Fractalkine Improves the Expression of Endometrium Receptivity-Related Genes and Proteins at Desferrioxamine-Induced Iron Deficiency in HEC-1A Cells." *Int J Mol Sci* 24(9).
- 26- Linnakaari, R., et al. (2019). "Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016." *Human Reproduction* 34(11): 2120-2128.
- 27- Mutiso, S., Murage, A., Mukaindo, A. (2018). Prevalence of positive depression screen among post miscarriage women- A cross sectional study. *BMC Psychiatry*, 18(32), 1-7.
- 28- Mizoue LS, Bazan JF, Johnson EC, Handel TM. Solution structure and dynamics of the CX3C chemokine domain of fractalkine and its interaction with an N-terminal fragment of CX3CR1. *Biochemistry*. 1999 Feb 2;38(5):1402-14. doi: 10.1021/bi9820614. PMID: 9931005.
- 29- Guo, J., et al. (2003). "Chemoattraction, adhesion and activation of natural killer cells are involved in the antitumor immune response induced by fractalkine/CX3CL1." *Immunol Lett* 89(1): 1-7.
- 30- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, Torres-Carranza D, Álvarez-Mon M, Bujan J, García-Honduvilla N, Bravo C, Guijarro LG, De León-Luis JA. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells*. 2022 Feb 6;11(3):568. doi: 10.3390/cells11030568. PMID: 35159377; PMCID: PMC8833914.
- 31- Kwiatek M, Gęca T, Kwaśniewska A. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the First Trimester- Comparison of Missed Miscarriage and Normal Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 12;18(16):8538. doi: 10.3390/ijerph18168538. PMID: 34444287; PMCID: PMC8393667.
- 32- Szukiewicz D, Kochanowski J, Mittal TK, Pyzlak M, Szewczyk G, Cendrowski K. Chorioamnionitis (ChA) modifies CX3CL1 (fractalkine) production by human amniotic epithelial cells (HAEC) under normoxic and hypoxic conditions. *J Inflamm (Lond)*. 2014 May 13;11:12. doi: 10.1186/1476-9255-11-12. PMID: 24851083; PMCID: PMC4029884.

- 33- Camacho-Hernandez NP, Pena-Ortega F. Fractalkine/CX3CR1-Dependent Modulation of Synaptic and Network Plasticity in Health and Disease. *Neural Plast.* 2023;2023:4637073.
- 34- Gokce S, Herkiloglu D, Cevik O, Turan V. Role of chemokines in early pregnancy loss. *Exp Ther Med.* 2022 Jun;23(6):397. doi: 10.3892/etm.2022.11324. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35495608; PMCID: PMC9047033.
- 35- Ku CW, Ong LS, Goh JP, Allen J, Low LW, Zhou J, Tan TC, Lee YH. Defects in protective cytokine profiles in spontaneous miscarriage in the first trimester. *F S Sci.* 2023 Feb;4(1):36-46. doi: 10.1016/j.xfss.2022.09.003. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36096448.
- 36- Hannan NJ, Bambang K, Kaitu'u-Lino TJ, Konje JC, Tong S. A bioplex analysis of cytokines and chemokines in first trimester maternal plasma to screen for predictors of miscarriage. *PLoS One.* 2014 Apr 3;9(4):e93320. doi: 10.1371/journal.pone.0093320. PMID: 24699265; PMCID: PMC3974717.
- 37- Hong Li, Y. and A. Marren (2018). "Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice." *Australian Journal for General Practitioners* 47: 432-436.
- 38- Mazrouei, B., et al. (2022). "Analysis of Missense Mutations of CX3CR1 Gene in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Using Bioinformatics Tools." *sjimu* 30(3): 12-28.
- 39- Barut, A. (2022). Bölüm 3 İntrauterin Gelişme Geriliği: 27-45.
- 40- Toprak Sager , E. B. ., Kale, I., Sager, H., Ozel, A. ., & Muhcu, M. (2022). Maternal Serum Fractalkine Concentrations in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, 1–7. <https://doi.org/10.21613/GORM.2022.1342>
- 41- Szewczyk, G., Pyzlak, M., Pankiewicz, K. *et al.* The potential association between a new angiogenic marker fractalkine and a placental vascularization in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 304, 365–376 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00404-021-05966-3>
- 42- Usta A, Turan G, Sancakli Usta C, Avci E, Adali E. Placental fractalkine immunoreactivity in preeclampsia and its correlation with histopathological changes in the placenta and adverse pregnancy outcomes(). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(5):806-15.
- 43- Siwetz M, Dieber-Rotheneder M, Cervar-Zivkovic M, Kummer D, Kremshofer J, Weiss G, Herse F, Huppertz B, Gauster M (2015) Placental fractalkine is up-regulated in severe early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 185:1334–1343. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.019>
- 44- Siwetz M, Blaschitz A, Kremshofer J, Bilic J, Desoye G, Huppertz B, Gauster M (2014) Metalloprotease dependent release of placenta derived fractalkine. *Mediat Inflamm* 2014:839290. <https://doi.org/10.1155/2014/839290>

- 45- S. Zhao, Y. Gu, R. Fan, L. J. Groome, D. Cooper, and Y. Wang, "Proteases and sFlt-1 release in the human placenta," *Placenta*, vol. 31, no. 6, pp. 512–518, 2010.
- 46- Y. Yang, Y. Wang, X. Zengetal., "Self-control of HGF regulation on human trophoblast cell invasion via enhancing c-Met receptor shedding by ADAM10 and ADAM17," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 97, pp. E1390–E1401, 2012.
- 47- Stepanian A, Benchenni S, Beillat-Lucas T et al (2009) Search for an association between V249I and T280M CX3CR1 genetic polymorphisms, endothelial injury and preeclampsia: the ECLAXIR study. *PLoS ONE* 4:e6192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006192>
- 48- Hendrix M, Bons J, van Haren A, van Kuijk S, van Doorn W, Kimenai DM, Bekers O, Spaanderman M, Al-Nasiry S (2019) Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: a systematic review. *Ann Clin Biochem*. <https://doi.org/10.1177/0004563219882042>
- 49- Szewczyk G, Pyzlak M, Pankiewicz K, Szczerba E, Stangret A, Szukiewicz D, Skoda M, Bierła J, Cukrowska B, Fijałkowska A. The potential association between a new angiogenic marker fractalkine and a placental vascularization in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Aug;304(2):365-376. doi: 10.1007/s00404-021-05966-3. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496844; PMCID: PMC8277623.
- 50- Ebert, T., et al. (2014). "Serum levels of fractalkine are associated with markers of insulin resistance in gestational diabetes." *Diabet Med* 31(8): 1014-1017.
- 51- Siwetz, M., et al. (2015). "Placental fractalkine is up-regulated in severe early-onset preeclampsia." *Am J Pathol* 185(5): 1334-1343.
- 52- Brand S, Hofbauer K, Dambacher J, Schnitzler F, Staudinger T, Pfennig S, Seiderer J, Tillack C, Konrad A, Göke B, Ochsenkühn T, Lohse P. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):99-106. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00361.x. PMID: 16405540.
- 53- Nanki T, Imai T, Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):392-397. doi: 10.1080/14397595.2016.1213481. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27484962.
- 54- Liu H, Jiang D. Fractalkine/CX3CR1 and atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2011 Jun 11;412(13-14):1180-6. doi: 10.1016/j.cca.2011.03.036. Epub 2011 Apr 6. PMID: 2149274

