

MISSED ABORTUS VAKALARINDA IL-6 ve CRP DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ:

Ekrem SAPMAZ*, Aygen ÇELİK*, Vedat BULUT**, Fulya İLHAN**, Fethi HANAY*

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anadalı, Elazığ

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anadalı, Elazığ

ÖZET

Amaç: Missed abortus tanısı konmuş gebelerle benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum IL-6, CRP, lökosit, nötrofil ve platelet düzeylerinin incelenmesi.

Çalışmanın yapıldığı yer: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Elazığ.

Materyal ve Metod: 25 missed abortus tanısı konmuş gebe (G1) ile benzer gebelik haftasına sahip 25 sağlıklı gebe (G2), prospektif, vaka kontrollü, randomize olmayan, çalışma programına alındı. Hastaların serumlarında IL-6, CRP, lökosit, nötrofil ve platelet düzeyleri incelendi. IL-6 ile CRP, lökosit ve nötrofil değerleri arasında Spearman Bağlantı analizi (rs, n, p) yapıldı. Ordinal ve sürekli veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Missed abortus grubundaki vakalarda sağlıklı gebelere göre, IL-6 düzeyi (pg/ml) (mean \pm SD) (16.6 ± 2.4 ' e karşı 2 ± 0.2), CRP düzeyi (mg/L) (15.4 ± 2.4 ' e karşı 0.7 ± 0.1), lökosit düzeyi ($10^3/\mu\text{L}$) (12 ± 0.2 ye karşı 8 ± 0.2) ve nötrofil düzeyleri ($10^3/\mu\text{L}$) (9 ± 0.2 ye karşı 5.7 ± 0.2) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$, Mann Whitney U test). Platelet değerleri missed abortus grubunda düşük olmasına rağmen ($10^3/\mu\text{L}$) (267 ± 7 ye karşı 281 ± 9) benzer bulundu ($p > 0.05$, Mann Whitney U test). IL-6 ile CRP, lökosit ve nötrofil değerleri arasında yüksek düzeyde olumlu bağlantı tespit edildi (IL-6-CRP rs=0.85, IL-6-Lökosit rs=0.75, IL-6-Nötrofil rs=0.8, $p=0.000$, n=50).

Sonuç: Missed abortus tanısı konan gebelerde IL-6, CRP, lökosit ve nötrofil düzeyleri, sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Bu durum gebelikteki klasik görüş olan, T helper 1/T helper 2 aktivitesi değişikliği ile çelişmektedir.

Anahtar kelimeler: CRP, IL-6, missed abortus; T helper 1/T helper 2 aktivitesi

SUMMARY

Examination of IL-6 and CRP Levels in Missed Abortus Cases

Objective: To examine serum IL-6, CRP, leukocyte, neutrophil and platelet levels of pregnant women diagnosed as missed abortus and healthy pregnant women in a similar pregnancy week.

Setting: Fırat University, School of Medicine, Obstetrics and Gynaecology Department, Elazığ.

Material and method: Twenty five pregnant women diagnosed as missed abortus (G1) and 25 healthy pregnant women in similar weeks of pregnancy (G2) were included in a prospective, case-controlled, non-randomized study. IL-6, CRP, leukocyte, neutrophil and platelet levels were analyzed in the patients' serums. Spearman correlation analysis (rs, n, p) was conducted between IL-6 and CRP, and between leukocyte and neutrophil values. Mann Whitney U test was used for ordinal and continuous data. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: IL-6 level (pg/ml), (mean \pm SD), (16.6 ± 2.4 vs. 2 ± 0.2), CRP level (mg/L), (15.4 ± 2.4 vs. 0.7 ± 0.1), leukocyte level ($10^3/\mu\text{L}$), (12 ± 0.2 vs. 8 ± 0.2) and neutrophil level ($10^3/\mu\text{L}$), (9 ± 0.2 vs. 5.7 ± 0.2) were found significantly higher in missed abortus cases, when compared to healthy pregnant women ($p < 0.05$, Mann Whitney U test). Platelet values were found similar, but slightly lower in the missed abortus group ($10^3/\mu\text{L}$) (267 ± 7 vs. 281 ± 9) ($p > 0.05$, Mann Whitney U test).

A highly positive correlation was found between IL-6 and CRP and between leukocyte and neutrophil values (CRP rs=0.85/leukocyte

$rs=0,75$ /Neutrophil $rs= 0,8$, $p=0,000$, $n=50$).

Conclusion: IL-6, CRP, leukocyte and neutrophil levels in pregnant women diagnosed as missed abortus are significantly higher than those in healthy pregnant women. This is inconsistent with the classical view of T helper 1/T helper 2 activity change.

Key words: Missed abortus; IL-6, CRP, T helper 1/T helper 2 activity

GİRİŞ

Kesin tanısı konan gebeliklerin yaklaşık %15-20'si 1. veya 2. trimestirde spontan olarak kaybedilir . Missed abortus tanısı ultrasonografi ile konur. Ultrasonografi de sağlıklı bir gebelik kesesi ve fetal kalp atımı yoktur. Hastaların fizik muayenesinde servikal os kapalı ve vajinal kanama yok veya çok azdır^(1,2).

Normal bir gebelik gelişimi için, maternal-fetal yüzeyde T Helper 2'ye bağlı sitokin üretimi artarken, T Helper 1 bağımlı sitokin üretiminin baskılanması gerekir. Th-1 hücreleri tarafından IL-2, IFN- δ , TNF- β gibi sitokinler salınır. Bu sitokinler sitotoksik ve inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Th-2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini sekrete eder⁽³⁾. İnsanlarda sağlıklı bir gebelik gelişimi için Th-2 aktivitesinde artış, Th-1 aktivitesinde azalma ortaya çıkmalıdır. İnsanlarda Th-1 tip sitokinlerde artış (IL-2, IFN- δ) ve Th-2 sitokinlerde azalma (IL-10) spontan abortusa neden olur⁽⁴⁾.

Raghupaty ve ark.⁽⁵⁾ Th-1 ürünlerinden IFN- δ , TNF- α , TNF- β ve IL-2 düzeylerinin rekürren spontan abortus grubunda yükseldiğini, normal bir gebelikte ise Th-2 ürünlerinden IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ilk trimestirde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Zenclussen ve ark.⁽⁶⁾ IL-6'nın sadece immün sistem hücrelerinde (makrofaj, mast hücresi) değil aynı zamanda trofoblast ve desidua hücrelerinde de üretildiğini, abortus yapan farelerin plasenta ve desidualarında IL-6 mRNA düzeyinin normal gebe farelerden daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Yani farelerde, IL-6'nın fetomaternal yüzeyde artışı abortusa yol açmaktadır. Görüldüğü gibi IL-6 Th-2 ürünü olmasına rağmen insanlarda sağlıklı bir gebelik gelişimi için gerekirken farelerde spontan abortus materyalinde artmış olarak bulunmuştur. IL-6 aynı zamanda bir inflamatuvar sitokindir. İnflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α ve IL-1b) birlikte hareket ederek, hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezine neden olur^(7,8). C reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin prototipi olup, sistemik inflamasyonun şiddetine göre miktarı değişir^(7,8). CRP inflamasyon üzerine etki eder, dokuda

hasar gören bölgede çoğalır, granülositlerin inflamasyon alanına gelmesini sağlar. Fagositik lökositler spesifik CRP reseptörüne sahiptir, CRP inflamatuvar alandaki lökosit infiltrasyonu üzerine regülatör görevi yapar. Nötrofiller ise hücresele inflamatuvar cevaptan sorumludur⁽⁸⁾.

Amaç: Missed abortus tanısı konmuş gebelerle benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum IL-6, CRP, lökosit, nötrofil ve platelet düzeylerinin incelenmesi.

MATERYAL VE METOD

Fırat Tıp Merkezi Kadın Doğum kliniğine başvuran, 25 missed abortus tanısı konmuş gebe (G1) ile benzer gebelik haftasına sahip 25 sağlıklı gebe (G2), prospektif, vaka kontrollü, randomize olmayan, çalışma programına alındı. Hastalardan çalışma için yazılı izinleri alındı. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyon onayı alındı.

Vakalardan klinik parametreler olarak gebelik yaşı (hafta), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), anne yaşı (yıl), laboratuvar parametreler olarak kan grubu, hemogram, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, maternal serumda IL-6 ve CRP düzeyleri incelendi. Missed abortus vakalarından koagülasyon defektlerinin araştırılması için kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, periferik yayma PT, PTT, fibrinojen, %aktivite istendi⁽⁹⁾. Kronik inflamasyon (SLE, Romatoid artrit vb.) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar çalışmadan çıkarıldı.

IL-6 düzeyleri düzeyleri (pg/ml) ELISA yöntemi ile (043002 Hu IL-8 ELISA Kit KHC0081, Camarillo, USA), CRP turbidimetrik yöntemle Schiarapelli-Biosystems (Columbia/USA) maternal serumda ölçüldü. Sensitivitenin en alt düzeyi, IL-6 için 1pg/ml, CRP için 0-6 mg/L kabul edildi.

Rh(-) missed abortus grubundaki gebelerden, kocası Rh(+) olanlara indirekt coombs testi bakıldı. Missed abortus tanısı konan gebelikler misoprostol kullanılarak sonlandırıldı⁽¹⁰⁾. Gereken vakalarda dilatasyon küretaj uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 9.0 programı kullanıldı. Her iki grubun karşılaştırılmasında ordinal ve sürekli veriler için Mann Whitney U testi uygulandı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. IL-6 ile CRP, lökosit ve nötrofil değerleri arasında Sperman Bağintı analizi (rs, p, n) yapıldı.

BULGULAR

Tüm vakaların sosyodemografik verileri benzer olup Tablo I’de gösterildi.

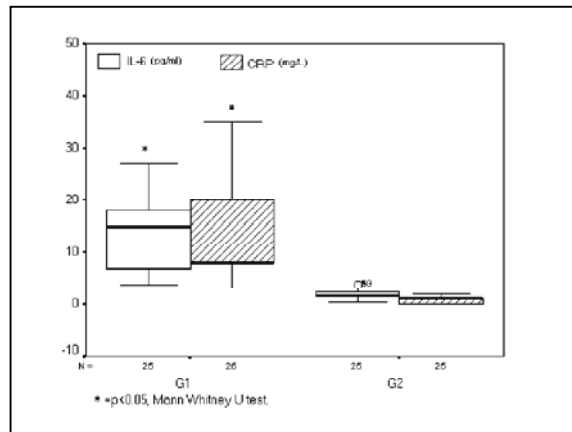
Tablo I: Vakaların sosyodemografik verileri. Değerler ortalama± SEM olarak verildi

Parametre	G1	G2	P değeri
Yaş (yıl)	24±1	24±1	Ns
Gebelik yaşı (hafta)	14.3±0.7	15±0.7	Ns
Gravida (adet)	3.4±0.2	3.3±0.2	Ns
Parite (adet)	2±0.2	2.2±0.2	Ns
Abortus (adet)	0.3±0.1	0.2±0.02	Ns

Ns= $p > 0.05$, Mann Whitney U testi

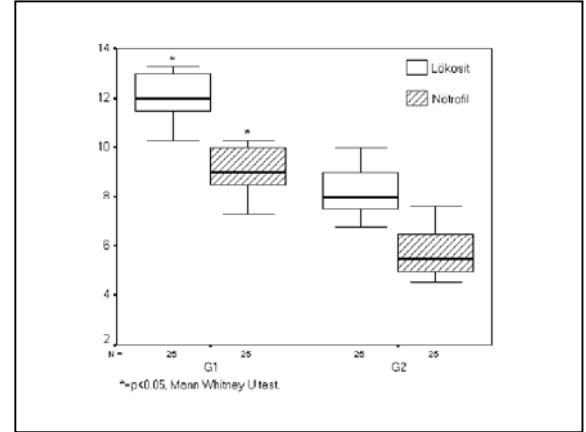
Missed abortus grubundaki 2 vaka Rh(-) kan grubuna, kocası Rh (+) kan grubuna sahip olup, indirekt coombs (-) olması üzerine, bunlara Rhogam uygulandı. Hiçbir vakada yaygın damar içi koagülasyon (DIC) gelişimi tespit edilmedi. Misoprostol ile gebelik sonlandırılması tüm vakalarda başarılı.

Missed abortus grubundaki vakalarda sağlıklı gebelere göre, IL-6 düzeyi (16.6 ±2.4’e karşı 2±0.2, $p < 0.05$, Mann Whitney U test) ve CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek (15.4±2.4’e karşı 0.7±0.1, $p < 0.05$, Mann Whitney U test) bulundu. Şekil 1’de saplı kutu grafiği ile gösterildi.



Şekil 1: Missed abortus ve sağlıklı gebe gruplarına ait IL-6 ile CRP’ye ait saplı kutu grafiği

Missed abortus grubundaki vakalarda sağlıklı gebelere göre, hemoglobin (g/dl) (10.3±0.2 ye 10.6±0.2) ve platelet değerleri ($10^3/\mu\text{L}$) (267±7 ye 281±9) benzer ($p > 0.05$, Mann Whitney U test), lökosit ($10^3/\mu\text{L}$) (12±0.2 ye 8±0.2) ve nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) (9±0.2’ye 5.7±0.2) değerleri anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$, Mann Whitney U test) bulundu. Şekil 2’de gösterildi.



Şekil 2: Missed abortus grubunda lökosit ve nötrofil düzeyleri, sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

IL-6 ile CRP, lökosit ve nötrofil değerleri arasında yapılan Sperman bağintı analizi sırasıyla (IL-6 ile CRP $rs = 0.85$, IL-6 ile Lökosit $rs = 0.75$, IL-6 ile Nötrofil $rs = 0.8$, $p = 0.000$, $n = 50$) bulundu.

TARTIŞMA

Missed abortus grubunda, sağlıklı gebe grubuna göre hem IL-6 hem de CRP düzeylerini yüksek olarak bulduk. Lökosit ve nötrofil değerleride anlamlı olarak yüksek bulundu. Platelet değerleri az olmasına rağmen benzer bulundu. IL-6 ile CRP, lökosit ve nötrofil değerleri arasında yüksek düzeyde olumlu bağintı tespit edildi.

CRP, bir akut faz reaktanı olup, inflamasyon olaylarında düzeyi yükselir^(7,8).

Sacks GP ve ark.⁽¹¹⁾ gebeliğin ilk 4 haftasında, maternal CRP düzeylerinin sağlıklı gebelik gelişen vakalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmiştir. Ancak, sonuç cümlesi çok çarpıcıdır. Şöyleki; ‘‘Maternal CRP düzeylerinin implantasyonun erken fazında yükselmesi maternal inflamasyonu gösterir ve implantasyon için gereklidir. Ancak bu cevabın aşırı olması veya yokluğu abortusa neden olabilir’’, demiştir. Bizim çalışmamızda,

missed abortus grubunda, CRP düzeyini oldukça yüksek düzeyde bulduk (=Aşırı inflamatuvar cevap).Bulgumuz uyumludur.

Watts DH ve ark (12) 22. gebelik haftasından doğum anına kadar sağlıklı, normal gebelikte CRP düzeylerini incelemiş, doğum anında yükseldiğini tespit etmiştir. Doğum anı hariç, yükselmelerin gebelik komplikasyonlarına bağlı olabileceğini belirtmiştir. Gerçekten de, Tjoa ML ve ark.⁽¹³⁾ ilk trimestirde (10-14. haftalarda) yüksek düzeyde bulunan CRP'nin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Bulgularımız uyumludur. Ghezzi F ve ark.⁽¹⁴⁾ intrauterin veya fetal inflamasyon durumunda CRP, IL-6, TNF- α düzeylerinin yükseldiğini, bununda erken doğuma veya spontan abortusa neden olduğunu belirtmiştir. Bulgularımız uyumludur.

Koumantaki Y ve ark.⁽¹⁵⁾'nin yaptığı çalışmada normal gebelik vakalarında IL-6 median değeri 125pg/ml iken spontan abortus grubunda 96 pg/ml bulunmuştur. Yani azalmaktadır. Aynı otör çalışmasının tartışma bölümünde sitokinlerin gebelik üzerine etkisi için ileri çalışmalar yapılması, hatta seri ve günlük ölçümler yapılmasını istemiştir. Ayrıca ilgili makalenin şekilleri incelendiğinde (sayfa 68, figür 2) IL-6 düzeylerinin sağlıklı gebelerde dahi çok geniş bir yelpazede (0-350 pg/ml) yer aldığı görülecektir.

Paradisi R ve ark.⁽¹⁶⁾'nin yaptığı çalışmada sağlıklı gebe grubunda IL-6 düzeyi 13.5 \pm 2.3 iken missed abortus grubunda 8.6 \pm 2.6 bulmuştur. Aynı tabloda lökosit sayısı (10³/ μ L) incelendiğinde sağlıklı gebe grubunda 7.7 \pm 2.1 iken missed abortus grubunda 8.6 \pm 2.6 bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise lökosit düzeyi sağlıklı gebe grubunda 8 \pm 0.2 iken, missed abortus grubunda 12 \pm 0.2'dir. Sağlıklı gebe grubumuzdaki lökosit düzeyi Paradisi R ve ark.⁽¹⁶⁾'na yakın iken, missed abortus grubumuzdaki yaklaşık %50 daha fazladır. Vakalarımızda intrauterin inflamasyon veya fetal inflamasyon gelişmiş olup (CRP, Lökosit ve proinflamatuvar sitokin olan IL-6 yüksek) değerlerimizdeki yükselme bunla ilişkili olabilir⁽¹⁴⁾. Çünkü enfeksiyon olmayan erken membran rüptürlü gebelerdeki maternal serum IL-6 düzeyi ile normal gebelerin serum IL-6 düzeyleri benzer iken, enfeksiyon varlığında maternal serum IL-6 düzeyi yükselmektedir⁽¹⁷⁾.

Artan CRP, lökositler, nötrofiller, platelet, kompleman sistemi ve adezyon molekülleri üzerinde regülötör

görevi yaparak, inflamasyon olayını kontrol eder^(7,8). Nötrofil, inflamatuvar olayın hücresel elamanıdır. Lökosit ise, non-spesifik inflamatuvar belirtci olup, kronik subklinik inflamasyon olaylarında (tip 2 diabetes mellitus) düzeyi yükselir⁽¹⁸⁾. Ayrıca yükselen lökosit sayısı makro ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olur⁽¹⁹⁾.

IL-6, bir Th-2 ürünüdür. Ancak bir çok hücreden (immün hücreler, fibroblast, endotelial hücre, adiposit ve miyosit) de salınır. İnflamatuvar bir sitokindir. Karaciğerden, akut faz reaktanlarının sentezinde primer rol alır. Bu nedenle gebelikteki rolü, keskin sınırlarla, tam anlamıyla açıklanamamış değildir. Hayvan çalışmalarında, uterus kasılmalarını başlatarak doğum olayını başlattığı saptanmıştır. Diğer taraftan insanlarda yapılan çalışmada ise, erken gebelik döneminde desidüadan salındığı, trofoblastlardan hCG salınımına neden olduğu tespit edilmiştir. Artan hCG, progesteron sentezine, progesteron hormonu ise Th-2 sitokin üretimine (IL-4, IL-6) ve Th-1 sitokinlerin üretiminin baskılanmasına neden olarak, gebeliğin devamında çok önemli rol oynar. Böylece antiinflamatuvar bir rol oynar. Diğer taraftan, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-8 ile beraber hareket ettiği (erken membran rüptürü, intrauterin enfeksiyon vb) inflamatuvar rolüde vardır⁽²⁰⁾. Missed abortus grubunda yüksek miktarda bulmamız, IL-6'nın inflamatuvar rolü ile uyumludur^(14,20). Çünkü, Zenclussen ve ark., abortus yapan farelerin plasenta ve desidüalarında IL-6 mRNA düzeyinin normal gebe farelerden daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Yani farelerde, IL-6'nın fetomaternal yüzeyde artışı abortusa yol açmaktadır⁽⁶⁾. Ayrıca rekürren spontan abortus grubundaki hastalarda IL-6 ve soluble IL-6 reseptör düzeyleri yüksek bulunmuştur^(21,22). Bu hastalar paternal lökositlerle immünize edilmiş, Th-1 sitokinlerde azalma (IL-2, IFN- δ , TNF- α), Th-2 sitokinlerden IL-10 düzeyinde artma tespit edilmiştir. İlginç olan ise IL-6 düzeyinde de azalma olması ve bu hastaların gebeliklerinin başarıyla sonuçlanmasıdır. Yani IL-6 her ne kadar Th-2 ürünü de olsa gebelik gelişimine zarar verebilir. Çünkü IL-6 düşük düzeyde gebelik için koruyucu etkisi olan asimetrik antikorların (AAb) sentezini normal sınırlarda tutarken, yüksek düzeydeki IL-6, AAb sentezini azaltır ve bu da düşüğe neden olur^(23,24). Normal bir gebelik gelişimi için triptofan katabolizmasında çok önemlidir⁽²⁵⁾. IFN- δ tarafından stimüle edilen indolamin deoksijenaz enzimi (IDO), fetomaternal yüzeyde artışı abortusa yol açmaktadır⁽⁶⁾.

maternal yüzeyde fetusun maternal uterus içine kabulünü sağlar⁽²⁶⁾. Artan IL-6, IDO'yu inhibe eder ve gebelik düşükle sonlanır⁽⁶⁾. Normal bir gebeliğin post implantasyon periyodunda, fetomaternal yüzeyde çok az mast hücresi bulunur⁽²⁷⁾. Abortus materyalinde ise yüksek miktarda mast hücresi bulunur⁽²⁸⁾. Mast hücreleri özellikle IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve TNF- α sekrete eder⁽²⁹⁾. Ayrıca abortus olaylarında desiduada nötrofil, doğal katil hücreler (NK) ve makrofaj infiltrasyonu da artar⁽³⁰⁾. Çalışmamızda gerek IL-6 gerekse nötrofiller missed abortus grunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Bulgularımız uyumludur. Bu durum sağlıklı bir gebelik için Th-2 dominansı gereklidir kavramı ile de çelişmektedir. Aslında De M ve ark.⁽³¹⁾'nin çalışmasını ayrıntılı olarak incelersek bu durumu izah edebiliriz. Şöyleki, ilgili otör farelerin gebeliklerinin 9-18. günlerindeki uterin ve plasenta sitokinlerini incelemiş (ilgili kaynak, sayfa 17, Şekil a, b, c), günlere bağlı olarak uterin ve plasenta sitokin düzeylerinin çok farklı konsantrasyonlara ulaştığını tespit etmiştir. Örneğin, IL-1 düzeyi plasentada 12. gün en yüksek iken uterusda 14. günde en yüksek, hem uterus hem de plasenta da 18. günde en düşük, IL-6 düzeyi plasentada 13. günde en yüksek iken uterus da 9. günde en yüksek, hem uterus hem de plasenta da 18. günde en düşük sentezlenmektedir. En ilginç İse TNF- α 'nın durumudur. Gebelik üzerine sürekli yıkıcı etki yaptığı savunulan bu sitokin, sağlıklı bir fare gebeliğinin 9. gününde uterus da en yüksek düzeyine sahip iken, ikinci pikini 17. günde yapmakta, ancak 2. pik, 1. pik değerinden düşüktür. Plasenta değerleri ise sabit olup, 12-18. günlerde aynıdır. Sonuç olarak 3 sitokin de gebeliğin gününe göre uterus ve plasenta kompartmanlarında, farklı miktarlarda salınmaktadır. Hem Paradisi R ve ark.⁽¹⁶⁾'nin insanlardaki çalışmasında hem de De M ve ark.⁽³¹⁾'nin ratlardaki çalışmasında görüldüğü gibi, sağlıklı bir gebelikte sitokin konsantrasyonları gebeliğin farklı günlerinde çok farklı düzeylere ulaşabilmektedir. Bizim kişisel görüşümüz, gebelik, Th-2'nin Th-1 aktivitesi üzerine hakimiyet kurması olmayıp, Th-1 ve Th-2 hücrelerinin sırt sırta, ortaklaşa yürüttüğü, binlerce molekülün rol aldığı ve bu moleküllerin gerektiği yerde, gerektiği miktarda ve gerektiği zamanda salınması neticesinde başarıya ulaşabilen bir süreç şeklindedir. Bunların hepsini vücudun Homeostazisi açısından da değerlendirmek gerekir⁽³²⁾. Missed abortus vakasındaki yükselen IL-6 (uterin kasılmaları başlatacak, CRP

sentezletecek), CRP (inflamasyonu uyaracak, ölü gebelik ürününün yıkılması ve vücudun enfeksiyona karşı savunma hazırlığı yapılacak= lökosit ve nötrofil sayısı artacak)'nin nedeni missed abortus vakalarında ölen gebelik ürününe bağlı gelişebilecek komplikasyonlara karşı (sepsis, DIC vb), vücudun aynı moleküllerin sadece konsantrasyonlarını değiştirerek, tedbir (Homeostazis) alması da olabilir⁽³²⁾.

Sonuç: Missed abortus tanısı konan gebelerde IL-6, CRP, lökosit ve nötrofil düzeyleri, sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Bu durum gebelikteki klasik görüş olan, T helper 1/T helper 2 aktivitesi değişikliği ile çelişmektedir.

KAYNAKLAR

1. RCOG, Clinical Green Top Guidelines, The Management of Early Pregnancy Loss, <http://www.rcog.org.uk>, September 2003.
2. Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 87(2): 138- 42.
3. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today.* 1997; 478- 82. Review.
4. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Hassan N, Al-Azemi M, Al-Shamali E. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol.* 1999; 196(2): 122- 30.
5. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2000; 15(3): 713- 8.
6. Zenclussen AC, Blois S, Stumpo R, Olmos S, Arias K, Malan Borel I, Roux ME, Margni RA. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the fetomaternal interface. *Cytokine.* 2003; 24(4): 150- 60.
7. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.* 1992; 37: 313- 36.
8. Zhong W, Zen Q, Tebo J, Schlottmann K, Coggeshall M, Mortensen R. Effect of human C-reactive protein on chemokine and chemotactic factor-induced neutrophil chemotaxis and signaling. *J Immunol.* 1998; 161(5): 2533- 40.
9. O'Driscoll D. T. and Lavelle S. M. Blood-coagulation defect associated with missed abortion. *The Lancet.* 1955; 266(6901): 1169- 72.

10. Herabutya Y and Prasertsawat PO. Misoprostol in the management of missed abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1997; 56: 263- 6.
11. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2004: 1025- 30.
12. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*.1991; 77(2): 176-80.
13. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol*. 2003; 59(1): 29- 37.
14. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(2): 268- 73.
15. Koumantaki Y, Matalliotakis I, Sifakis S, Kyriakou D, Neonaki M, Goymenou A, Koumantakis E. Detection of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-11 in plasma from women with spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 98(1): 66- 71.
16. Paradisi R, Maldini-Casadei M, Boni P, Busacchi P, Porcu E, Venturoli S. T-helper 2-cytokine levels in women with threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 111(1): 43- 9.
17. Shobokshi A, Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 79(3): 209- 15.
18. Fritsche A, Haring H, Stumvoll M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004; 129: 244- 8.
19. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, Chan NN, Chan JC. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 216- 22.
20. Unfried G, Bocskor S, Endler G, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. A polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2003; 18: 267-70.
21. Margni RA, Zenclussen AC. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 2001; 46(3): 181- 7.
22. Zenclussen AC, Kortebani G, Mazzolli A, Margni R, Malan Borel I. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortion women immunized with paternal white cells. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 44(1): 22- 9.
23. Malan Borel I, Gentile T, Angelucci J, Pividori J, Guala MC, Binaghi RA, Margni RA. IgG asymmetric molecules with antipaternal activity isolated from sera and placenta of pregnant human. *J Reprod Immunol*. 1991; 20: 129- 40.
24. Zenclussen AC, Gentile T, Kortebani G, Mazzolli A, Margni R. Asymmetric antibodies and pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2001; 45(5): 289- 94.
25. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998; 281: 1191- 3.
26. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, Smith K, Molina H, Mao D, Munn DH. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol*. 2001; 2: 64- 8.
27. Wang YY, Tawfik O, Wood GW. Endotoxin-induced abortion in mice is mediated by activated fetal macrophages. *J Leukoc Biol*. 1998; 63: 40- 50.
28. Markert UR, Arck PC, McBey BA, Manuel J, Croy BA, Marshall JS, Chaouat G, Clark DA. Stress triggered abortions are associated with alterations of granulated cells into the decidua. *Am J Reprod Immunol*. 1997; 37: 94- 100.
29. Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(9): 1205- 12.
30. Duclos AJ, Pomerantz DK, Baines MG. Relationship between decidual leukocyte infiltration and spontaneous abortion in a murine model of early fetal resorption. *Cell Immunol*. 1994; 159(2): 184- 93.
31. De M, Sanford TH, Wood GW. Detection of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in the uterus during the second half of pregnancy in the mouse. *Endocrinology*. 1992; 131(1): 14- 20.
32. Guyton AC, *Textbook of Medical Physiology*. Fifth edition. 1976; W.B. Saunders Company, London.