



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA OREXİN-A DÜZEYİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Huriye Akyol Taştekin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA OREXİN-A DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Huriye Akyol Taştekin

TEZ DANIŞMANI:

Op. Dr. Zeynep Soyman

Başasistan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini bizden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Fatma Ferda Verit' e;

Bizlerin yetişmesi için desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocamız Doç. Dr. Ahmet Birtan Boran'a;

Asistanlığım süresince, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında ve düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini hissettiğim, sevgili tez danışmanım, başasistanımız Op. Dr. Zeynep Soyman'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam eğitim görevlimiz Op. Dr. Güler Ateşer'e;

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, benim ve diğer asistan arkadaşlarımın en iyi şekilde yetişmesi için büyük katkıları bulunan hocamız ayrıca idari sorumlumuz Op. Dr. Haluk Bacanakgil' e;

Eğitimime sağladığı katkıları açısından, insanlık ve hekimlik adına çok şey öğrendiğim, cerrahi ve klinik tecrübesiyle yolumu aydınlatan değerli uzmanımız Op. Dr. Mehmet Murat Çakır'a;

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde emeği geçen tüm uzmanlarıma ve hocalarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, iyi kötü günlerimizi paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire ve tüm personellerine;

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan ve beni her koşulda destekleyen sevgili eşim Alper Taştekin ve aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Huriye Akyol Taştekin

2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ABORTUS	3
2.1.1. Terminoloji.....	3
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. İnsidans	4
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Spontan Gebelik Kayıplarının Klinik Sınıflaması	9
2.1.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları.....	13
2.1.7. İndüklenmiş Abortus	14
2.1.8. Erken Gebelik Kayıplarında Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri	15
2.1.9. Spontan Abortus Yönetimi.....	19
2.2. OREXİNLER	21
2.2.1. Orexin Reseptörleri	22
2.2.2. Orexinlerin Yapısı.....	22
2.2.3. Orexinlerin Fonksiyonları	23
2.2.4. Orexinler ve Gebelik Fizyolojisindeki Rolü	26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR	56
EKLER.....	67
EK-1 ETİK KURUL KARARI	67
EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU	71
EK-3 OLGU RAPOR FORMU	74
EK-4 ÖZGEÇMİŞ	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABY:** Akut Böbrek Yetmezliği
- ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists
- ACR:** American College of Radiology
- ARDS:** Akut Respiratuar Distres Sendromu
- ASRM:** American Society for Reproductive Medicine
- BMI:** Body Mass Index
- CMV:** Cytomegalovirus
- CRH:** Corticotropin Releasing Hormone
- CRL:** Crown-Rump Length
- DHEA-S:** Dehydroepiandrosterone Sulfate
- DIC:** Disseminated Intravascular Coagulation
- E1:** Estrone
- E2:** Estradiol
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- FGF7:** Fibroblast Growth Factor 7
- GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormone
- GS:** Gestational Sac
- hCG:** Human Chorionic Gonadotrophin
- HSV:** Herpes Simplex Virus
- IFND:** İnterferon Delta
- IFNG:** İnterferon Gama
- IL-1 β :** İnterlökin-1 β
- LH:** Luteinizing Hormone
- MSD:** Mean Sac Diameter
- NREM:** Non- Rapid Eye Movement
- NSAID:** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
- OX1R:** Orexin Reseptör 1
- OX2R:** Orexin Reseptör 2
- OXA:** Orexin A

OXB: Orexin B

P4: Progesteron

PCOS: Polycystic Ovary Syndrome

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

REM: Rapid Eye Movement

ROC: Receiver Operating Characteristics

SAT: Son Adet Tarihi

TGF β : Transforming Growth Factor Beta

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alfa

TV USG: Transvajinal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organization

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4. 1. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin demografik verileri	34
Tablo 4. 2. Gebe olmayan ve olan bireylerin Orexin A düzeyleri	35
Tablo 4. 3. Gebe olmayan bireylerin ve düşük tehdidi yaşıyan veya düşük yapan gebelerin Orexin A düzeyleri	36
Tablo 4. 4. Gebelerin klinik ve biyokimyasal verileri.....	37
Tablo 4. 5. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin BMI (<i>Body mass index</i>) ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu	37
Tablo 4. 6. Düşük tehdidi yaşıyan ve düşük yapan gebelerin gebelik yaşı ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu	38
Tablo 4. 7. Düşük tehdidi yaşamış ve düşük yapan gebelerin β -hCG ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu	38
Tablo 4. 8. Düşük tehdidi yaşamış ve düşük yapan gebelerin β -hCG düzeylerinin Orexin A düzeylerine etkisinin regresyon analizi.....	39
Tablo 4. 9. Düşük tehdidi yaşamış ve düşük yapan gebelerde Orexin A ve β -hCG'nin karşılaştırmalı tanısal test sonuçları	41
Tablo 4. 10. Düşük tehdidi yaşamış ve düşük yapan gebelerde Orexin A ve β -hCG'nin sonuçlarının karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Orexin A ve Orexin B'nin Amino Asit Dizilimleri (109).	23
Şekil 2. 2. Orexin A'nın Santral ve Periferik Dokulardaki Fonksiyonları (110).	24
Şekil 4. 1. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin yaş dağılım grafiği.....	34
Şekil 4. 2. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin BMI dağılım grafiği	35
Şekil 4. 3. Gebe olmayan (GO) bireylerin ve düşük tehdidi yaşayan (DTY) ve düşük yapan (DY) gebelerin Orexin A düzeylerinin grafiği.	36
Şekil 4. 4. Düşük tehdidi yaşayan gebeler ile karşılaştırıldığında, düşük yapan gebelerin Orexin A seviyelerine kıyasla log β -hCG seviyelerinin lineer regresyonunun dağılım grafiği.	40
Şekil 4. 5. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerde β -hCG ve Orexin A düzeylerinin ROC (Receiver operating characteristic) eğrilerinin analizi.....	42

ÖZET

Amaç: Orexin A (OXA) ve orexin B (OXB), prepro-orexin (PPO) öncülünden elde edilen hipotalamik nöropeptitlerdir. Bu peptitler, birer G protein-kenetli reseptör olan orexin reseptör 1 (OX1R) ve orexin reseptör 2 (OX2R)' ye bağlanarak dokularda etki ederler. Başlangıçta orexinler sadece besin alımını ve uyku-uyanıklık siklusunu stimüle eden nörotransmitterler olarak bilinmekteydi. Daha sonra literatürde birçok yerde, orexinlerin üreme fonksiyonlarının ve gebelikte enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çeşitli yollarla rol oynadığı öne sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında, OXA' nın plasentada (trofoblastlarda), konseptusta, uterusta varlığı gösterilmiş ve OXA' nın plasental kan akışı yoluyla fetal büyüme ve gelişiminde çeşitli yollarla rol alabileceği savunulmuştur. Ancak insanda, fetal kaybın yaşandığı erken gebelik kayıplarında orexinlerin düzeyleri konusunda bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, erken gebelik kayıplarında dolaşımdaki OXA düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif vaka- kontrol çalışmasına Kasım 2018- Mart 2019 yılları arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran düşük tehdidi tanısı konulup gebeliği devam eden (n=29), düşük yapan (n=29) ve yaş aralığı, BMI (body mass index) eş gebe olmayan sağlıklı kadınlar (n=29) dahil edilmiştir. Maternal serum OXA ve β -hCG düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Erken gebelik kaybı olanlarda, canlı gebeliği devam edenlere göre OXA düzeylerinin (2341,3 \pm 720,9) anlamlı olarak arttığı izlendi (p=0,042). Gestasyonel yaş ve BMI değerleri ile OXA düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. ROC analizi sonuçlarına göre, OXA düzeyi %62,1 duyarlılık ve % 72,4 özgünlükte 2110,4 pg/ml olarak hesaplanmış olup erken gebelik kaybı ile canlı gebelik ayırımında anlamlı bulundu (p=0,0475). Totalde tüm gebeler ele alındığında β -hCG ile OXA düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,288, P=0,028).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları artmış OXA düzeylerinin erken gebelik kaybında rolü olabileceğini göstermektedir. OXA erken gebelik kaybı ile canlı gebeliğin ayırımında umut vaat eden bir belirteç olabilir. OXA ile erken gebelik kaybı arasındaki ilişkinin anlaşılması, abortusun etiolojisinin açıklanması için potansiyel bir araştırma sahası olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, abortus, orexin A, β -hCG



ABSTRACT

EVALUATION OF OREXIN A LEVELS IN EARLY PREGNANCY LOSS

Aim: Orexin A (OXA) and orexin B (OXB) are hypothalamic neuropeptides obtained from the prepro-orexin (PPO) precursor. These peptides act in the tissues by binding to either orexin receptor 1 (OX1R) and orexin receptor 2 (OX2R) which are G protein-coupled receptors. Initially, orexins were known as neurotransmitters that only stimulated food intake and sleep- wake cycle. Later, it has been suggested in several studies in the literature that orexins play a role in the regulation of reproductive functions and energy metabolism in pregnancy via various ways. In animal studies, OXA has been shown to be present in the placenta (trophoblasts), in the concept, in the uterus, and it has been argued that OXA may play a role in fetal growth and development through placental blood flow. However, there is no study about the levels of orexins in the early pregnancy loss in which fetal loss occurs. In this study, it was aimed to investigate circulating OXA levels in early pregnancy losses.

Patients and Methods: This prospective case-control study included the pregnant women who had an intrauterine pregnancy (IUP) with a risk of abortus (n=29) or who had already an early pregnancy loss (n=29), applied to SBÜ Istanbul Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between November 2018 and March 2019. The control group was comprised of non-pregnant (NP) healthy women (n = 29) who had the similar ranges of age and BMI values with pregnant women. Maternal serum OXA and β -hCG levels were evaluated.

Results: It was observed that OXA level of the patients early pregnancy loss (2341.3 ± 720.9) was significantly increased compared to those with viable pregnancy ($p = 0.042$). There was no correlation between gestational age and BMI values compared with OXA levels. According to the results of ROC analysis, OXA level was calculated as 2110.4 pg / ml with a 62.1% sensitivity and 72.4% specificity, and it was found to be significant in discriminating the early pregnancy loss and viable pregnancy ($p = 0.0475$). Considering all pregnancies totally, a significant negative correlation was found between β -hCG and OXA levels ($r = -0.288, p = 0.028$).

Conclusion: The results of our study indicate that increased OXA levels may have a role in the early pregnancy loss. OXA can be a promising marker for early pregnancy loss and discrimination of viable pregnancy. Understanding the relationship between OXA and early pregnancy loss can be a potential research area for the explanation of the etiology of the abortion.

Keywords: Pregnancy, abortus, orexin A, β -hCG



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken gebelik kayıpları (abortus), fetal viabilite sağlanmadan önce gebeliğin kendiliğinden veya indüklenerek sonlanmasıdır. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) ve Hastalık Kontrolü ve Önlenmesi Merkezlerinin (CDC) tanımına göre düşük (abortus), gebeliğin ilk yarısında fetus veya embriyonun uterustan çıkarılması veya atılmasıdır (1).

Spontan abortus gebeliğin 20. haftasından önce kendiliğinden gerçekleşen kayıplar olarak tanımlanır ve gebelik sonlanmalarının en sık görülen formudur. Spontan abortuslar gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biridir (2). Klinik olarak belirlenen gebeliklerin %12-15'inin ve tüm gebeliklerin %17-22'sinin spontan abortusla sonuçlandığı bildirilmiştir (3,4). Bunların %80'ininden fazlası gebeliğin ilk trimesterinde, gestasyonun 13. haftasından önce gerçekleşmektedir. Gestasyonun 12. haftasından sonra düşük riski azalır (2). İlk trimester kayıplarında embriyo veya fetusun ölümünü spontan ekspulsiyon takip eder. Bu aşamada gerçekleşen düşükte fetal ölümün gerçekleşme sebebi belirleyicidir. Diğer yandan geç gebelik kayıplarında fetus genellikle ekspulsiyondan önce ölmez ve buna bağlı olarak başka sebepler araştırılmalıdır (1).

Abortus olgularını diğer patolojilerden ekarte edebilmek için serviksin spekulumla muayenesi, seri β -hCG ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi (TV USG) kullanılabilir (3,4). Spontan abortus embriyonik anöploidi, intrauterin enfeksiyon trombotik olaylar veya anormal plasentasyondan kaynaklanabilir ve çoğu vakada sebebi bilinmemektedir (5).

İnsan koryonik gonodotropin (hCG) verilerinin kullanılmadığı koşullarda son adet tarihinden sonraki 5-6 hafta sonrasına kadar rutin olarak gebelik saptanamaz. Bu zamana kadar kullanılan standart gebelik testleri 7-8 haftadan önce canlı gebeliği kesin olarak teşhis edememiş ve uzmanlar çoğunlukla 2. menstruasyon süresinin geçmesinden sonra teşhis koymuşlardır. Böylelikle subklinik olarak yapılan çalışmalar 6-8 haftalık öncesi gebelik kayıplarıyla sınırlanmıştır (6). Normal olarak yükselen hCG düzeyleri ilk trimesterde kanamayla seyreden gebelikte gebelik devamlılığını tahmin etmede başarısız olabilmektedir (7). Bu nedenle son yıllarda canlı gebeliğin ayırt edilebilmesi için çeşitli alternatif belirteçler ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri olan kisspeptin, trofoblast fonksiyonu ve plasentasyondaki potansiyel düzenleyici rolüne

bağlı olarak spontan abortus ile intrauterin canlı gebeliğin ayırt edilmesinde belirteç olarak ortaya konmuştur (8). Ayrıca plazma kisspeptin düzeylerinin gestasyonel yaşla (GY) ve spontan abortusta hCG düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Gebelik ve laktasyon dışı üreme sisteminde en yoğun enerji gerektiren süreçlerdir ve bu enerji metabolizmasıyla entegre şekilde çalışan bir endokrin sistem, reproduktif fonksiyonlar için kaçınılmazdır. Orexinler bu karmaşık sistemin bir parçasıdır. OXA ve OXB, hipokretin 1 ve 2 olarak da bilinen hipotalamik nöropeptitlerdir ve prepro-orexin (PPO)'dan proteolitik yıkım ile üretilir. OXA 3.5 kDa'luk 33 aminoasitten oluşur ve G protein ile bağlı reseptör olan OX1R'ye bağlanır (10). Başlangıçta orexinler besin alımını stimüle eden ve enerji homeostazını düzenleyen nörotransmitterler olarak bilinmekteydi (10). Sonrasında hipotalamik-hipofizer gonadal aksın da içinde yer aldığı çeşitli endokrin süreçlerin regülasyonunda rol aldığına dair çok sayıda kanıt ortaya konmuştur (11–14). Öncelikle medial bazal hipotalamusta tanımlanmış olsa da, domuz uterusunda östrus siklusu ve erken gebelik sırasında orexin sisteminin tüm elemanlarının varlığı, özellikle PPO geni, OXA, OXB, OX1R ve OX2R görülmüştür (11,12).

Orexinlerin uterus fonksiyonlarını doğrudan veya dolaylı olarak çeşitli endokrin faktörlerle etkilemesi mümkündür. Ancak orexin sisteminin ekspresyonu östrus siklusunun farklı aşamalarında ve erken gebelikte değişmektedir (12,13). Bu da intrauterin faktörler de dahil olmak üzere endokrin faktörlerin, uterusda orexin ve orexin reseptörlerinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Östrojenlerin orexin ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediği, bu etkinin östrus siklusu ve erken gebeliğin farklı aşamalarına göre de değiştiği gösterilmiştir (15).

Orexin A'nın insan plasentasında varlığı gösterilmiştir (16). Orexinlerin embriyo fizyolojisini kontrol etmedeki rolü tam olarak anlaşılacakla birlikte daha önceki çalışmalarda orexin mRNA ve proteini varlığı embriyo beyinde gösterilmiştir (17). Ancak insanda spontan abortuslarda orexinlerin düzeyleri konusunda bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, erken gebelik kayıplarında serum OXA düzeyinin rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla düşük yapmış ve düşük tehdidi olan gebelerle, gebe olmayan kadınlar arasında serum OXA değerlerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABORTUS

2.1.1. Terminoloji

Gebelik kaybı (abortus), fetusun viabilite kazanmadan önce, gebeliğin kendiliğinden ya da indüklenerek son bulmasıdır (1). Erken gebelik kaybı ise spontan abortus gibi terimlerle ifade edilebilir. Spontan abortus, gebeliğin 20. haftasından önce klinik olarak tanımlanan erken gebelik kayıplarını ifade eder (18,19). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre; 20. gebelik haftasından önce veya 500 g ve daha az ağırlığa sahip bir embriyo veya fetusun tamamının ya da bir kısmının uterus dışına ekspulsiyonu olarak tanımlanır (1). “Fetus” terimi bu tartışmanın çoğu için kullanılmasına rağmen, 10. gebelik haftasının ya da altı dönem için embriyo terimi doğru gelişim terimi olacaktır.

Abortus, klinik uygulamada farklı terimlerle ifade edilmektedir:

1. Spontan abortus: Bu sınıflamada yer alanlar abortus imminens, abortus insipiens, komplet ve inkomplet abortus ile missed abortustur. Bu tiplerin herhangi bir sebeple enfeksiyon ile komplike olması septik abortus olarak adlandırılır.
2. Tekrarlayan gebelik kaybı: Altta yatan çeşitli sebeplere bağlı olarak canlı olarak sonlanmayan birden fazla ardışık gebelik kaybı olarak tanımlanır.
3. İndüklenmiş abortus: Canlı olmayan bir fetusun medikal ya da cerrahi olarak sonlandırılmasıdır (1).

Transvajinal sonografi (TVS) ve serum *human chorionic gonadotrophin* (β -hCG) konsantrasyonunun ölçülebilmesi, yerleşimi bilinmeyen gebelik ve viabilitesi belirsiz olan intrauterin gebelik tanımlarını ortaya koymuştur (20). İdrar veya serum gebelik testi pozitif olup, TV USG’ de intrauterin veya ektopik gebelik görülmemesi yerleşimi bilinmeyen gebelik olarak tanımlanırken, TVS’ de intrauterin gebelik kesesi görüldüğü halde embriyonik kalp atışı olmaması viabilitesi belirsiz intrauterin gebelik olarak tanımlanmıştır (21).

Süre esas alındığında subklinik, erken ve geç abortus tanımları yapılmıştır. 12. gestasyonel haftaya kadar olan abortuslar erken abortus, 12-20. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşen abortuslar geç abortus olarak değerlendirilir (22). Subklinik abortus ise erken dönemde biyokimyasal olarak gebeliğin saptandığı ancak klinik veya sonografik olarak tespit edilemeyen abortuslardır (23).

2.1.2. Patogenez

Spontan gebelik kayıplarının %80 den fazlası gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde meydana gelmektedir. Çoğunda embriyo veya fetusun ölümü spontan ekspulsiyondan önce olmaktadır. Erken gebelik kayıplarında, öncelikle desidua bazalise doğru kanama gerçekleşir. Bunu, komşu dokularda nekroz izler ve böylece embriyo veya fetus implantasyon bölgesinden ayrılır. Uterin kontraktilite uyarılır ve atılma gerçekleşir. Uterus dışına atılan konseptus materyali genellikle bütünlüğü bozulmamış içi sıvı dolu bir kese şeklindedir ve içerisinde embriyo ya da fetus olabilir veya olmayabilir (20).

2.1.3. İnsidans

Spontan abortus, erken gebelik döneminde en sık karşılaşılan komplikasyondur (19). Abortusların %80' ninden fazlası ilk 12 hafta içinde meydana gelir ve bu oran daha sonrasında hızla azalır (24).

Klinik olarak tanınan gebeliklerde 20. gebelik haftasına kadar spontan abortus görülme sıklığı % 8 ile % 20 arasındadır. Ancak, daha önce çocuğu olan kadınlar arasında görülme sıklığı çok daha düşüktür (% 5) (25,26).

Kromozomal ve yapısal olarak normal fetuslarda erken gebelik kayıplarının toplamdaki riski 15. gebelik haftasından sonra yaklaşık % 0,6'ya düşmektedir, ancak bu oran anne yaşı ve etnik kökene göre değişebilir (27). 20 yaşındaki bir kadında spontan abortus sıklığı %12 iken 40 yaşından sonra bu oran %26'ya kadar çıkabilmektedir (20).

Tanımlanamayan veya subklinik gebeliklerin kaybı, tüm gebeliklerin %13 ile 26'sında meydana gelip daha yüksek oranda izlenmektedir (25,26,28). Preimplantasyon kayıpları göz önünde bulundurulduğunda, oositlerin %14'ü fertilize

olmayı başaramazken (29), döllenmiş oositlerin ise yaklaşık %50'si canlı doğumla sonuçlanmaz (30).

Bir önceki sikluslarında subklinik gebelik kaybı yaşadığı β -hCG testiyle tespit edilen olguların %35'inde bu kayıptan hemen sonraki ilk ayda klinik gebelik görülürken, %95'i daha ileri dönemlerde çocuk sahibi olabilir (29).

2.1.4. Etiyoloji

Erken gebelik kayıplarında etiyolojik faktörler fetal faktörler, maternal faktörler ve paternal faktörler olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir. Bunlar içinde ise tek başına kromozomal anomaliler tüm düşüklerin yaklaşık %50'sini oluşturur (31).

2.1.4.1. Fetal faktörler:

Gebelik kayıplarının yaklaşık yarısını herhangi bir embriyonik bileşenin olmadığı anembriyonik gebelikler oluştururken kalan yarısını ise zigot, embriyo, fetus veya plasentanın gelişimsel bozukluklarının görüldüğü embriyonik gebelik kayıpları oluşturur. Embriyonik kayıpların %50'sinde kromozomal anomaliler izlenmekle beraber bunlara anöplid gebelik kayıpları, diğer normal kromozomal bileşene sahip olanlara ise öplid gebelik kayıpları denilir (1).

Tüm abortusların %45-%55'ini öplid abortuslar oluşturmaktadır ve bunlar 46 XX veya 46 XY karyotipine sahiptirler. Anöplid abortusların ise; %22-32 otozomal trizomiler, %5-20 monozomi X (45 X), %6-8 tripliodi, %2-4 tetraploidi ve %2 yapısal anomaliler oluşturmaktadır (1).

2.1.4.1.1. Anöplid gebelik kayıpları:

Kromozomal anomaliler gebeliğin ilerleyen haftalarında azalmakla beraber bu tür anormalliklerin en sık görüleni anöplidilerdir; yapısal anormallikler ve mozaizm küçük bir orandan sorumludur. İkinci trimester gebelik kayıplarının 1/3'ünden, üçüncü trimester ölü doğumların %5'inden sorumludurlar. Erken gebelik kayıplarında

anöploidilerin %75 sıklıkta gebeliğin ilk 8. haftasında meydana geldiği bildirilmiştir. Bu kromozomal anomalilerin %95'i hatalı maternal gametogenez kaynaklı iken %5'i paternal kaynaklıdır (1).

Spontan abortus ne kadar erken olursa sitogenetik kusurların görülme sıklığı o kadar yüksek olur (32,33). Bunu destekleyen bir çalışmada, anormal fetal karyotiplerin prevalansı, anembriyonik gebeliklerde %90, 8 ile 11 haftalık düşüklerde %50, 16 ile 19 haftalık düşüklerde %30 olarak bulunmuştur (32). Geleneksel sitogenetik analiz (G-bantlı karyotip) ile tespit edilmeyen genetik anormallikler, spontan düşüklerin belirsiz bir oranını oluşturur ve küçük delesyonları, duplikasyonları ve nokta mutasyonlarını içerir.

En sık karşılaşılan anöploidi grubu otozomal trizomilerdir ve tüm kayıpların %46'sından sorumludur (34). Bunlar içerisinde de en yaygın olanı trizomi 16'dır ve daima ölümcüldür. Trizomilerin çoğu izole ayrılmama sonucu meydana gelmesine rağmen; nadiren anormallik, dengeli bir kromozomal translokasyona sahip olabilecek bir ebeveynden aktarılır. En sık karşılaşılan trizomiler 13, 16, 18, 21, 22 olup trizomi 1 abortus materyalinde saptanmamıştır (20).

Monozomi X (45,X), tek başına en sık görülen anöploididir ve Turner Sendromu olarak bilinir. Otozomal monozomiler normalde yaşamla bağdaşmaz bunun tek istisnası da Monozomi X'tir (20).

Triploidiler, genellikle plasental hidropik dejenerasyonun izlendiği parsiyel mol gebeliklere eşlik eden anöploidilerdir. Bunlar erken dönemde abortusla sonuçlanmaktadır. Nadir görülen anöploidilerden birisi de tetraploiddir ve bunlar da erken abortusla son bulmaktadır (1).

2.1.4.1.2. Öploid gebelik kayıpları:

Bu grupta yer alanlar kromozomal anomalisi olmayan spontan abortuslardır. Öploid gebelik kayıplarına genellikle gebeliğin ilerleyen haftalarında rastlanmaktadır. En sık olarak 13. gebelik haftasında görülür ve maternal yaşı 35'i geçmesi halinde insidansı daha da artar (29).

2.1.4.1.3. Konjenital anomaliler:

Kromozomal veya diğer genetik anormalliklere bağılı olarak, dış faktörlere bağılı olarak (amniotik bant) veya teratojenlere maruz kalınması durumunda oluşabilir. Potansiyel teratojenler arasında maternal bozukluklar (ör. zayıf glisemik kontrolü olan diabetes mellitus), ilaçlar (ör. izotretinoin), fiziksel stresler (ör. ateş) ve çevresel kimyasallar (ör. cıva) bulunur. Enzim yollarını değiştiren veya azaltan genetik varyasyonların da konjenital malformasyonlara yol açtığı ve aynı zamanda düşüklere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (35).

2.1.4.2. Maternal faktörler:

Erken gebelik kayıplarında maternal risk faktörleri; obezite, ileri anne yaşı, maternal enfeksiyonlar, medikal hastalıklar, ilaçlar, çevresel etkenler, beslenme, radyasyon, immünolojik bozukluklar, uterus ve serviksin yapısal anormallikleri ve kalıtsal trombofililer olarak sıralanabilir. Bu maternal nedenler genellikle öploid kayıplarda ve ikinci trimester kayıplarında kendini gösterir.

Anne yaşının gebelik sonuçları üzerindeki etkisi, bir milyondan fazla gebeliği içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, genel spontan düşük oranları % 11 idi ve maternal yaşa göre klinik olarak kabul gören düşüklere yaklaşık sıklıkları şunlardı: 20 ile 30 yaş arasında %9-17, 35 yaşında %20, 40 yaşında %40 ve 45 yaşında %80 idi (36).

Maternal enfeksiyonlar erken gebelik kayıplarının nadir görülen nedenlerinden biridir. Enfeksiyöz ajanlar arasında daha çok *toksoplazmosis*, *sitomegalovirus (CMV)*, *herpes simpleks virüsü (HSV)*, *ureaplazma urealitikum* ve *mikoplazma hominis* suçlanmıştır (29). Bunlar sistemik yolla fetoplental üniteyi etkileyerek ya da genitoüriner lokal enfeksiyonlara sebep olarak spontan abortuslar için risk oluştururlar. Bazı çalışmalarda, CMV, HSV, *listeria monositogenez*, *klamidya trakomatis* veya *parvovirusa* bağılı enfeksiyonların spontan abortus üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (37–39). Ayrıca *brusella*, *kampilobakter fetus* ve *toksoplazma gondii*; hayvanlarda abortusa neden olabilmekte iken insanlarda düşüklere neden olmadığı ortaya koyulmuştur (38). Bakteriyel vajinozis ise ikinci trimester gebelik

kayıpları ile ilişkilendirilmiştir (40). Periodontal hastalıklar da gebelik kaybını arttırmaktadır (41).

Gebelik kayıplarının diğer önemli bir risk faktörü kontrolsüz diyabet, tiroid hastalıkları, Cushing sendromu, polikistik over sendromu (PCOS), immünolojik bozukluklar gibi maternal hastalıklardır. Kronik hipertansiyonun ise erken gebeliği etkileyebileceği mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Ne normotansif kadınlara yapılan müdahalelerin ne de klinik olarak tanımlanan hipertansiyonu olan kadınların tıbbi tedavisinin gebelik kaybı oranlarını azaltacağı belirlenmemiştir. Buna rağmen yüksek kan basıncının bilinen komplikasyonlarını önlemek için belirlenmiş standartlara göre hipertansif kadınların tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte tekrarlayan gebelik kaybı olan kronik hipertansif kadınlarda fetal intrauterin gelişim geriliği açısından risk artışı saptanmıştır (42). Diğer bir maternal hastalık olan çölyak hastalığının da özellikle tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (43). Kalıtsal veya edinilmiş bir trombofili ve immün sistemin anormallikleri (ör. sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu) immünolojik rejeksiyona veya plasental hasara neden olarak tekrarlayan gebelik kayıplarını oluşturur. Antifosfolipid antikor, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorları hep beraber antifosfolipid sendromunu tanımlar (44). Gebelikte subklinik hipotiroidizm sıklığı artmasına rağmen erken gebelik kayıplarında hipotiroidizmin etkisi hala net değildir (45). Bilinen şu ki; ağır iyot eksikliği gebelik kaybı ile doğru orantılıdır (46). Hipotiroidisi olan kadınlarda tiroglobulin, tiroid peroksidaz gibi antitiroid otoantikorların görülme sıklığı ve konsantrasyonu artmış olup abortus ile yakından ilişkili bulunmuştur (47). Tiroksin tedavisinin bu riski azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (48).

Maternal obezitenin spontan abortus riskini arttırdığı bilinmektedir (49). Gebelik öncesi *body mass index* (BMI) $18,5 \text{ kg/m}^2$ den düşük veya 25 kg/m^2 nin üzerinde olması infertilitede ve erken gebelik kayıplarında artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (50–52). Diğer taraftan anoreksiya nervosa ve bulimia nervosa gibi yeme bozukluklarının da düşüklerde etkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (53). Beslenme bozukluğu ile seyreden hiperemesis gravidarum da gebelik kaybı ile sonuçlanabilir (51). Prekonsepsiyonel D vitamini eksikliğinin çok düşük seviyelerin (50 nmol / L 'nin) altında abortus riskini artırabileceği bildirilmiştir (54).

Alkol, sigara, aşırı kafein tüketimi, bazı kimyasallara (benzen, kurşun, formaldehit, arsenik, etilen oksit) maruziyet gebelik kaybı riskini arttırmaktadır (55). Sigaranın gebelik kaybı üzerindeki etkileri hakkında fikir birliği yoktur, ancak anormal plasentasyon ile ilişkisi kanıtlanmıştır (42). Günde 10 sigaradan fazla tüketim, artan gebelik kaybı riskiyle ilişkilidir (göreceli risk 1,2 ila 3,4) (56). Gebelik süresince alkol tüketiminin düşüklerde doza bağımlı etkisi vardır; yüksek dozlarda risk artmaktadır (51). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG), kafein tüketimi konusunda orta derecede tüketimin gebelik kaybı riskinde majör bir etkisinin görülmediği ve yüksek düzeylerde kullanımının ise etkisinin belirsiz olduğu sonucuna varmıştır (57). Kokain kullanımı erken doğum ile ilişkilidir ve spontan abortus için de bir risk faktörü olabilir (56).

Gebelikte sık kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) kullanımı, asetaminofen hariç, gebelik boyunca spontan düşük riski ile ilişkili gibi görünmektedir (58). Öngörülen mekanizma, prostaglandin inhibitörlerinin prostaglandinlerin implantasyonda oynadığı rolü engellediği için potansiyel olarak anormal implantasyon ve gebelik başarısızlığına yol açmasıdır (59). Misoprostol, trentionin ve methotreksat gibi antineoplastik bazı ilaçlar da spontan kayıp riskini artırır.

Konjenital uterin anomaliler (ör. uterin septum), submuköz leiomyomlar ve intrauterin adezyonlar da spontan gebelik kayıplarında birer risk faktörüdür. Özellikle uterin anomaliler hem gebeliğin implantasyonunu önler hem de implante olmuş gebeliğin bozulmasına neden olur (60).

2.1.4.3. Paternal faktörler:

Saptanabilen tek paternal faktör, spermatik kromozomal translokasyondur (61). Ayrıca paternal yaşın artması da artmış abort riski ile ilişkilidir (62).

2.1.5. Spontan Gebelik Kayıplarının Klinik Sınıflaması

Değerlendirme sürecinde ve spontan abortusun teşhisini takiben, abortusun tipi pelvik muayene ve ultrason ile belirlenen gebelik ürünlerinin yeri ve servikal

dilatasyonun derecesine göre sınıflandırılır. Abortusun sınıflandırılması klinik yönetimini etkiler.

2.1.5.1. Missed abortus:

20. gebelik haftasından önce konsepsiyon materyalinin anne rahminde ölü olarak bulunması ve kendiliğinden uterustan dışarı atılmadığı klinik bir tablodur. Bu kadınlarda intrauterin canlı olmayan gebelik ürünü henüz atılmamış olup muayenede servikal os kapalıdır (63). Servikal os günler, haftalar hatta aylar boyunca kapalı kalabilir. Bazen hafif miktarda vajinal kanama da eşlik edebilir. Gebelik süresince bu kadınlarda progesteron (P4) üretimi plasenta tarafından devam ederken, östrojen düzeyleri azalmakta ve bunun sonucu olarak da uterus kasılmaları zayıflamaktadır. Bulantı, kusma, memede hassasiyet gibi erken gebelik ile ilgili bulgularda azalma ya da tamamen kaybolma gibi şikayetlerle hastalar başvurabilir (29). İntrauterin ölümden abortusa kadar geçen süre her ne kadar kesin olmasa da, yapılan bir çalışmada bu sürenin 6 hafta olduğu gözlemlenmiştir (64). Tanı serum β -hCG seviyeleri ve TV USG' de fetal kalp atımlarının izlenmemesi ile konulur.

2.1.5.2. Komplet abortus:

Konsepsiyon ürünlerinin tamamen uterus ve servikal kanaldan dışarı atıldığı, muayenede serviksini kapalı, uterusun küçük ve kontrakte olduğu klinik tablodur. Hasta anamnezinde parça düşürme, şiddetli kanama, kramp tarzı pelvik ağrı yaygındır. Başvuru anında ise vajinal kanama ve pelvik ağrı hafiflemiş ya da çözülmüş olabilir. Spontan abortuslar, 12. gestasyonel haftadan önce meydana geldiğinde komplet abortus ile sonuçlanması muhtemeldir (29). Komplet abortus tanısının kesin olarak konulabilmesi için düşürülen gebelik materyalinin görülmesi veya başlangıçta intrauterin gebelik olduğunu kanıtlayan ultrason bulgusu ile beraber yeni yapılan ultrasonda boş kavitenin gösterilmesi gereklidir. Bazı durumlarda, ardışık β -hCG ölçümlerinin hızla düşmesi tanıyı destekler (1).

2.1.5.3. İnkomplet abortus:

Vajinal kanama ve pelvik ağrının eşlik ettiği, serviksin dilate olduğu veya muayenede servikal kanalda konsepsiyon materyalinin bulunduğu klinik abortusu ifade eder. Kanama, hipovolemik şoka neden olabilecek düzeyde şiddetli seyredebilir. 12. gestasyonel haftadan sonraki düşüklerde membranlar rüptüre olur ve fetüs atılır, ancak önemli miktardaki plasental doku intrauterin kalabilir. Bu da inkomplet abortuslara yol açar. Tanıda sonografi ile endometrial kalınlığın 15 mm ve üzerinde saptanması yardımcıdır (65).

2.1.5.4. Anembriyonik gebelik:

Embriyonik gelişimin çok erken bir aşamada durdurulduğu veya tamamen başarısız olduğu bir gebeliktir. Bu tip gebelik boş gebelik olarak da tanımlanmaktadır. Anembriyonik gebelik, sonografik olarak herhangi bir embriyonik dokunun varlığına dair kanıt olmaksızın (yolk kesesi veya embriyo) 25 mm'den daha büyük bir gestasyonel kesenin varlığı olarak tanımlanır (66). Bu tip abortuslarda yüksek oranda kromozomal anormallik görülmüştür (67). Bazı uzmanlar bu gebeliklerin molar gebelikle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (68). Boş gebelikler, maternal ve paternal genetik kökenli olmakla birlikte, komplet mol yalnızca paternal kökenlidir (69).

2.1.5.5. Abortus insipiens:

Kaçınılmaz düşük olarak da ifade edilen bu durum, canlı intrauterin bir gebelikte, vajinal kanama ile birlikte servikal dilatasyonun eşlik ettiği klinik abortus olarak tanımlanır. Konsepsiyon materyali internal servikal os hizasında visualize edilebilir veya muayene ile hissedilebilir (29). Beraberinde amniyotik sıvının boşalması neredeyse kesin bir gebelik kaybının habercisidir. Bu sıvı gelişine ağrı, kanama veya ateş eşlik ederse düşük kaçınılmaz olarak kabul edilir ve uterus derhal tahliye edilmelidir (20).

2.1.5.6. Abortus imminens:

‘Düşük tehdidi’ canlı bir gebelikte 20. gebelik haftasından önce vajinal kanamanın meydana geldiği ve servikal osun kapalı olduğu klinik tablodur. Kanamanın kesin etiyojisi belirlenemez ve sıklıkla plasentanın marjinal ayrılmasına bağlanır. ‘Tehdit’ kavramı bu sınıflandırma için uygun kelimedir; çünkü gebelik kaybı her zaman erken gebelikte büyük miktardaki vajinal kanamalardan ya da tekrarlayan kanama ataklarından sonra bile gerçekleşmeyebilir (70).

Kanama lekelenme şeklinde olabileceği gibi ağır da seyredebilir. Aralıklı ya da sürekli olabilir. Klinik gözlemede öncelikle vajinal kanama başlar, bunu batın alt ve orta hatta olmak üzere ritmik seyreden kramp tarzı karın ağrısı, bel ağrısı izler. Kanama şiddetli olduğunda veya ikinci trimestere kadar sürdüğünde prognoz daha kötüdür (70).

İlk trimester kanamalarını takiben gebelik kaybı yaşanmasa bile geç dönemde komplikasyonlar için risk artışı olabilir. Yapılan bir derlemede, düşük tehdidi yaşayan gebelerde ileriki dönemde preterm doğum, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, antepartum kanamalar (dekolman, plasenta previa) gibi olumsuz sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (71).

Düşük tehdidinin kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur; tedavi genellikle konservatiftir. Pelvik ağrı gibi semptomların giderilmesinde asetaminofen içeren analjezikler kullanılabilir. Şiddetli kanama varlığında mutlaka hematokrit değerleri ölçülmelidir. Hipovolemi varlığında öncelikle kan transfüzyonu denenebilir, başarısız durumlarda uterus tahliyesi endikedir. Daha hafif vajinal kanamalarda yatak istirahati ve cinsel perhiz önerilebilir, ancak bunlar da gebelik sonuçlarını değiştirmemektedir. Progesteron desteğinin ise tedavideki yeri tartışmalıdır (1).

Kan grubu Rh D-negatif kadınların alloimmünize olma riski olduğundan bunlara immünglobulin profilaksisi önerilmektedir. ACOG, tüm gebelik haftalarında 300 µg intramüsküler (IM) Rh 0 (D) immünglobulin veya ≤ 12 haftada 50 µg, ≥13 haftada ise 300 µg yapılmasını önermektedir (72).

2.1.5.7. Septik abortus:

Septik abortus, intrauterin enfeksiyonun eşlik ettiği spontan abortusun komplike bir formudur. Spontan abortus yapan kadınlarda nadir görülür ve daha çok indüklenen abortus ile ilişkilidir. Ayrıca inkomplet abortuslar, amniyosentez ve koryonik villus örnekleme gibi invaziv işlem sonrası oluşan spontan abortus olguları da risk oluşturabilmektedir (20).

Septik abortusun belirti ve semptomlarını tanımak önemlidir, çünkü durum ağır olabilir ve hayatı tehdit edici olabilir. En sık karşılaştığımız klinik özellikleri arasında ateş, titreme, halsizlik, abdominal ve pelvik ağrı, vajinal kanama ve kötü kokulu akıntıdır. Fizik muayenesinde taşikardi, taşipne, pelvik hassasiyet, dilate serviks ve şişkin, hassas uterus görülebilir (1).

Enfeksiyon genellikle *Staphylococcus aureus*, gram negatif basil veya bazı gram pozitif koklardan kaynaklanır. Miks enfeksiyonlar, anaerobik organizmalar ve mantarlar da görülebilir. Enfeksiyon odağı yayılabilir; parametrit, salpenjit, generalize peritonit ve septisemiye nadiren de endokardite neden olabilir (1). En korkulan tablo ise grup A streptokokların neden olduğu toksik şok sendromu ve nekrotizan enfeksiyonlardır (73).

Tedavi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin derhal başlanması ardından intrauterin şüpheli materyal varlığında vakum küretaj uygulanmasıdır. Oluşabilecek dissemine intravasküler koagülopati (DIC), akut respiratuar distres sendromu (ARDS), akut böbrek yetmezliği (ABY) ve septik şok tablolarında yoğun bakım desteği sağlanmalıdır. Tıbbi ya da cerrahi olarak sonlandırılan abortuslarda profilaktik antibiyotik verilmelidir. ACOG' un bu konudaki önerisi, cerrahi işlemden bir saat önce 100 mg, işlem sonrası 200 mg oral profilaktik doksisisiklin verilmesidir (74). Bazı klinisyenler ise 100 mg oral doksisisiklini 7 gün süreyle kullanımını önermektedir.

2.1.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Tekrarlayan abortusların birçok klinisyen tarafından kabul gören tanımı, 20. gestasyonel haftadan önce üç ya da daha fazla ardışık gebelik kaybının olmasıdır. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ise tekrarlayan gebelik kayıplarını, histopatolojik inceleme ya da ultrason ile kanıtlanmış iki veya daha fazla spontan

gebelik kaybı olarak tanımlamıştır (1). Bu duruma sebep olabilen birçok etiyolojik faktör varken yalnızca üç tanesi birçokları tarafından kabul görmektedir: antifosfolipid antikor sendromu, parental kromozom anomalileri ve bazı konjenital ya da edinsel uterin anomaliler. Endokrinopatiler, kalıtsal trombofililer, çevresel toksinler, enfeksiyonlar ve alloimmünite gibi nedenler ise hala tartışmalıdır. Genetik faktörler daha çok erken dönemde gebelik kaybına neden olurken, uterin anomaliler ve otoimmün sebeplere bağlı kayıplar daha çok ikinci trimesterde görülmektedir (1).

2.1.7. İndüklenmiş Abortus

Viabilite sınırına ulaşmadan çeşitli sebeplerden dolayı gebeliğin cerrahi ya da tıbbi olarak sonlandırılmasıdır.

2.1.7.1. Terapötik abortus:

Tıbbi ve cerrahi endikasyonlar nedeniyle maternal ve fetal tehlike oluşturabilecek koşullar varlığında gebeliğin sonlandırılmasıdır. Anne adayları için hayati risk oluşturabilecek endikasyonlar arasında pulmoner hipertansiyon ve buna bağlı gelişen kardiyak dekompanzasyon, hipertansif vasküler hastalıklar, diyabet ve malignite sayılabilir. Bunların dışında tecavüz sonrası oluşan gebelikler ya da anatomik, metabolik ve mental deformitesi olan fetuslar için de terapötik abortus önerilmektedir (1).

2.1.7.2. İstemli abortus:

İstenmeyen bir gebeliğin, tıbbi bir endikasyon yokken fetal viabiliteye ulaşmadan sonlandırılmasıdır. ACOG, istemli abortusu kadınların yasal hakkı olarak görmektedir (75). Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ da yasal tahliye hakkı 10. gebelik haftasına kadardır (22).

2.1.8. Erken Gebelik Kayıplarında Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Erken gebelik kayıpları, ya vajinal kanama ve pelvik ağrı şeklinde karşımıza çıkar ya da asemptomatik bir hastada yapılan pelvik ultrasonda rastlantısal olarak gözlemlenir (76).

Spontan abortusla ilişkili vajinal kanama, koyu kahverengi lekelenmeden ağır kanamaya kadar uzanır. Kanama hacmi veya paterni spontan abortusu öngörmez. Vajinal kanama, ilk trimesterde sık görülür ve gebe kadınların %20 ila %40'ında izlenir (77). Vajinal kanamanın 7. ve 11. haftalar arasında gerçekleştiği ve fetal kalp aktivitesinin gözlemlendiği gebeliklerin %90 ila %96'sında gebelik devam eder; bu başarı oranları kanamanın görüldüğü gestasyonel hafta ile doğru orantılı olarak artar (78). Bazı durumlarda, kanamaya kanla kaplı beyaz bir kütle görünümünde olan fetal doku pasajı eşlik eder. Pelvik ağrı ise düşük sırasında uterin kontraksiyonlarla beraber servikal dilatasyona bağlı olarak meydana gelir.

Spontan gebelik kayıplarında ayırıcı tanıyı yapabilmek, gebeliğin devam edip etmeyeceğini belirlemek, bekle ve gör yaklaşımına karar vermek, cerrahi ya da tıbbi bir işleme gerek olup olmadığını saptamak için ilk yapılması gereken iyi bir anamnez ve sistemik bir fizik muayenedir. Klinisyen, anamnez ve fizik muayeneden sonra ayrıntılı bir ultrasonografik incelemeyle ve gereğinde diğer laboratuvar testlerine de başvurarak gebeliğin durumuna ve prognozuna karar vermeli, yönetim planını oluşturmalıdır. Bu aşamada hekime en çok yol gösterici tanısal yöntemler; TV USG, serum β -hCG ve P4 düzeyi ölçümüdür (29). Bütün bu verilerin ışığında spontan abortus tanısı zamanında konulmalı, ancak sağlıklı bir gebeliği sonlandırmamak adına tanı ölçütlerine uyulduğundan emin olunmalıdır (21).

2.1.8.1. Anamnez ve fizik muayene:

Erken gebelik döneminde vajinal kanama, pelvik ağrı gibi şikayetlerle başvuran her hasta öncelikle menstrual, obstetrik ve jinekolojik açıdan sorgulanmalıdır. Son adet tarihi, siklusların süresi, menstrüel düzensizlik olup olmadığı, vajinal kanamanın zamanı, daha önceki muayenelerde yapılmış ultrason ve laboratuvar bulguları hakkında ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Ayrıca hasta, abortus

öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, jinekolojik operasyon ve kronik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir (29).

Fizik muayeneye, hastanın genel durumu ve vital bulgularının değerlendirilmesiyle başlanır. Hemodinamisi bozuk olan semptomatik hastalara acil girişim planlanır. Bu tabloya yüksek ateş, pürülan servikal akıntı, uterin hassasiyet de eşlik ediyorsa septik abortus düşünülmelidir. Pelvik ağrı kramp tarzındadır ve ritmiktir. Pelviste basınç hissi veya suprapubik ağrı şeklinde de olabilir. Ağrıyla beraber pelvik muayenede rebound, defans gibi peritoneal irritasyon bulgularının olması rüptüre ektopik gebelik, rüptüre over kisti, over torsiyonu gibi acil durumların ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirir (29).

Hastanın genel durumu iyi ise vajinal kanamanın intrauterin mi ekstrauterin mi olduğu araştırılır. Spekulum muayenesi uterusun kanama kaynağı olduğunu doğrulamak (servikal veya vajinal lezyon yerine) ve kanama hacmini değerlendirmek için kullanılır. Muayenenin en önemli kısmı, serviksin dilate olup olmadığını, konsepsiyon materyalinin servikte veya vajende görünür olup olmadığını belirlemektir. Bu özellikler, yönetime karar vermek amacıyla spontan abortusları sınıflandırmak için kullanılır. Bimanual pelvik muayene ise uterus boyutunu belirlemek, adneksiyel alanlarda kitle olup olmadığını değerlendirmek için yapılır. Ancak, uterusun çoğul gebelik veya uterin leiomyomların varlığı nedeniyle genişleyebileceği unutulmamalıdır. Aksine, gebelik yaşına göre küçük olan uterus, spontan abortus şüphesini kuvvetlendirir (29).

2.1.8.2. Laboratuvar tetkikleri:

Gebeliğin erken dönemlerinde, TV USG ile gebeliğin lokalizasyonuna veya canlı olup olmadığına karar verilemiyorsa, serum β -hCG ve P4 düzeyleri ölçülerek faydalınabilir (29).

Tek başına β -hCG konsantrasyonu, spontan abortus tanısında bilgilendirici değildir, fakat ultrason bulguları tanısız değilse veya ektopik gebelikten şüpheleniliyorsa bazal bir değer faydalıdır. Bu gibi durumlarda, seri β -hCG ölçümü gerekli olabilir (29).

Başarısız olan gebeliklerde, en az iki gün arayla ölçülen serum β -hCG seviyelerinde düşüş görülür. Normalde, canlı intrauterin gebeliklerde, serum β -hCG düzeyleri her 48 saatte %53-66 oranında artmalıdır (79). Banhart' tan elde edilen verilerde, bazal serum β -hCG 500 IU/L düzeyinde iken, β -hCG'de >%21'lik bir düşüş, abortusun güçlü bir göstergesi olarak ifade edilmiştir (80). Farklı laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar değişebilir ve düşüşü kanıtlamak için kullanılmamalıdır. Çoğul gebelik olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu gibi durumlarda, serum β -hCG konsantrasyonları yanıltıcı olabilir; düzeyleri, diğer fetusların canlılığına bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Bununla beraber, bazı durumlarda, β -hCG konsantrasyonu plato çizebilir. Diğer bir tetkik olan serum P4 düzeylerinin ise >20 ng/ml olması sağlıklı bir gebeliği doğrularken, <5 ng/ml olması abortusu destekler niteliktedir (1).

2.1.8.3. Transvajinal ultrasonografi:

Pelvik ultrasonografi, spontan abortus şüphesi olan kadınların tanısal değerlendirmesinde en faydalı testtir (81). En önemli bulgu, genellikle ilk olarak 5,5 ile 6 haftada tespit edilen fetal kardiyak aktivitedir. Diğer önemli bulgular, gebelik kesesinin büyüklüğü ve konturu, yolk kese varlığıdır. Genel olarak, bu erken hamilelik sonogramları transvajinal olarak gerçekleştirilir. Bu şekilde erken gebelikte gestasyonel kese ve bileşenleri en iyi şekilde görüntülenmiş olur.

Embriyolojik gelişim sırasında, önce gebelik kesesi gelişir, ardından yolk kesesi ve embriyo oluşur. Başarısız bir gebelik için tanısal kriterler, gestasyonel kese boyutu belli bir eşiğe ulaştığında yolk kesesi veya embriyo gelişiminin olmamasına dayanır. Bu kullanılan büyüklük eşiğinin yüksek bir özgüllüğü olması gerekir, çünkü spontan abortusun yanlış pozitif teşhisi normal gebeliği zedeleyen bir müdahaleye yol açabilir. Yapılan çalışmalarda, başarısız bir gebeliğin teşhisinde %95 özgüllük elde etmek için minimum eşik, gestasyonel kese (GS) ≥ 25 mm MSD (Mean sac diameter) olduğu halde yolk kesesi veya embriyonun izlenmemesidir (66). ACR (American College of Radiology) ve RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) kılavuzları, yolk kesesi veya embriyo yokluğunda başarısız bir gebeliğin teşhisinde ölçüt olarak GS ≥ 25 mm MSD kullanmaktadır (82).

Herhangi bir boyuttaki baş-popo mesafesine (CRL) sahip embriyoda kardiyak aktivitenin yokluğu anormal gebelik şüphesini artırır. ACR ve RCOG kılavuzları, canlı olmayan bir gebeliğin teşhisinde kriter olarak $CRL \geq 7$ mm üzerinde iken fetal kardiyak aktivitenin olmamasını tanımlar (82). Yukarıdaki boyut kriterlerini karşılamayan gebeliklerde, 2013 yılında Ultrason Radyologları Derneği, zaman içinde gelişme eksikliğine bağlı olarak başarısız bir gebeliğin teşhisi için kriterler ekledi (21):

1. Pelvik ultrasonda, yolk kesesi olmaksızın gestasyonel kesenin gösterilmesinden sonra en az 2 hafta geçtiği halde kalp atımı olan bir embriyonun tespit edilememesi.
2. Pelvik ultrasonda, yolk kesesi ile birlikte gestasyonel kesenin gösterilmesinden sonra en az 11 gün geçtiği halde kalp atımı olan bir embriyonun saptanamaması.

Pelvik ultrasonda, kalp atışı olmayan ve 7mm altında CRL' ye sahip bir embriyo olan gebeliklerde standart bir takip süresi yoktur. Bu kriterlerin varlığında ultrason 1 ile 2 hafta içerisinde tekrarlanır. Takiplerde hiç kalp atışı yoksa spontan abortus tanısı konulur. Başarısız bir gebeliğin teşhisi olan büyüme oranını belirlemek için yeterli veri yoktur. Sağlıklı ve anormal gebelikler arasındaki büyüme oranları çakışabilir ve gözlemciler arası değişkenlik görülebilir (83).

Gebeliğin olumsuz sonuçlandığına işaret eden diğer bulgular; düzensiz konturu olan gebelik kesesi, kalınlığı < 2 mm olan desidual reaksiyon, çift desidual kese işaretinin yokluğu, koryodesidual reaksiyonun ekodansitesinde azalma ve uterusda düşük kese pozisyonunu içerir (81).

Spontan düşük için başka bir risk faktörü, TV USG ile saptanan subkoryonik kanama veya hematomdur (84); özellikle de gebelik kesesinin hacminin %25 veya daha fazlası olduğu zaman bu risk daha çok artmaktadır. Subkoryonik hematom ile ilişkili gebelik sonuçları lokalizasyona bağlıdır. Marjinal hematomlara kıyasla retroplasental hematomlarda daha kötü sonuçlara rastlanır. Subkoryonik bir hematomun lokalizasyonu büyüklüğüne göre, gebelik sonucunun en önemli belirleyicisi olabilir. Hematomun boyutuna ve advers sonuç riskine ilişkin kanıtlar yetersizdir (85). Bazı klinisyenler fetal kardiyak aktiviteyi onaylamak ve öncelikle hastaya güvence sağlamak için hematomun boyutundaki herhangi bir değişikliği değerlendirmek için 1 ila 2 haftada bir ultrasonu tekrarlar.

2.1.9. Spontan Abortus Yönetimi

Spontan gebelik kaybı tanısı kesin olarak konduktan sonra izlenecek yaklaşımlar; tıbbi sonlandırma, cerrahi sonlandırma ve izlemdir. Tedavi yönetimine karar verirken canlı gebelik kesinlikle ekarte edilmeli, veriler kanıtlarla desteklenmeli, yapılacak invaziv işlem daha büyük bir morbiditeye yol açmamalı, yarar sağlamayacak test ve girişimlerden uzak durulmalı, hasta psikolojisi göz önünde bulundurularak hasta ile yakınları tıbbi durum hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir (29).

Önceden düşük yapma öyküsü olmayan kadınlarda, prekonsepsiyonel danışmanlık ve bakım, spontan abortusların önlenmesinde en önemli müdahaledir. Farmakolojik tedavinin (ör. östrojen, vitamin, aspirin) kullanımı gebelik kayıplarında etkili bulunmamıştır. Çoğu düşükler esasen önlenemezdir, çünkü kromozomal anormallikler vakaların yaklaşık %50'sini oluşturur (86).

Düşük tehdidi için en umut verici tedavi yöntemi progestinlerdir; ancak etkinliği henüz belirlenmemiştir. Birçok düşük, konseptustaki genetik anormalliklerden kaynaklandığından progestinlerin bu etiyolojiye sahip düşükleri önleyebilmesi muhtemel değildir. Araştırılan diğer ilaçlar arasında hCG, uterin kas gevşetici maddeler (ör. tokolitikler, beta-agonistler), vitamin takviyesi ve çin bitkisel ilaçları yer alır; ancak yüksek kaliteli veriler bunların kullanımlarını desteklemez (87–89). Düşük riski taşıyan kadınlar için genellikle yatak istirahati tavsiye edilir, ancak randomize çalışmalar evde ya da hastanede yatak istirahatinin fetal kaybı önlemede yararlı olduğunu kanıtlayamamıştır (90). Bunu destekleyecek veri olmamasına rağmen, cinsel ilişkiden uzak durulması ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması birçok klinisyen tarafından tavsiye edilir.

Düşük tehdidi yaşayan kadınların takibinde, canlı bir gebelik onaylanıncaya veya dışlanana kadar pelvik ultrason haftalık olarak tekrarlanır. Hastanın canlı gebeliği varsa ve semptomlar düzeldi ise rutin prenatal bakım devam ettirilir. Semptomlar devam ederse; missed, kaçınılmaz, komplet veya inkomplet abortusa ilerlemesini değerlendirmek için hasta ultrason ve pelvik muayene ile izlenmeye devam edilir (29).

Teorik olarak komplet abortus tedavi gerektirmemelidir, ancak komplet abortuslar genellikle klinik veya ultrasonografik olarak inkomplet abortuslardan güvenilir bir şekilde ayırt edilemez. Sonuç olarak, bazı klinisyenler bu hastaların hepsinde evakuasyon küretajı tercih eder (91). Bazı klinisyenler ise gelecekteki

doğurganlığı tehlikeye sokabilecek intrauterin adezyon nedeniyle bu yaklaşımı savunmaz (92). Asıl önemli olan, gebelik ürünlerinin tamamen atıldığına emin olduğunda veya ultrasonda rahmin boş olarak görüntülenmesi ile başka bir işlem yapılmasına gerek duyulmamasıdır.

Missed abortus, kaçınılmaz ya da inkomplet abortusu olan kadınlar, cerrahi uterin aspirasyon, medikal uterin tahliye veya bekleme yöntemi ile tedavi edilir. Tedavi yönteminin seçimi esas olarak hastanın tercihine bağlıdır. Canlı olmayan gebeliğin spontan veya medikal olarak düşmesini beklemek istemeyen, düşüğün yol açacağı kanama ve ağrıyı tecrübe etmek istemeyen kadınlara cerrahi tedavi seçeneği öncelikli olarak sunulur. Ayrıca, ağır kanaması olan, intrauterin sepsis riski taşıyan, misoprostol için kontrendikasyonu olan veya tıbbi komorbiditeleri olan ve hastane ortamında kontrollü bir uterus tahliye yöntemine ihtiyaç duyan kadınlar için de cerrahi tedavi gereklidir. Cerrahi tedavi, hastaneye yatış riskini ve sonraki tedaviye olan ihtiyacı azaltır. Operatif komplikasyonlar için risk taşır ve bu nadiren servikal dilatasyon ve küretaj esnasında ortaya çıkar (1,29).

Birinci ya da erken ikinci trimesterde abortus ile sonuçlanan gebeliklerde cerrahi tedavi, dilatasyon ve küretajla yapılır. Bu prosedür serviksin dilatasyonunu takiben keskin küretaj, vakum küretaj ya da her ikisi ile uterusun gebelik materyalinden temizlenmesini içerir (91). Özellikle, gebeliğin 16. haftasından itibaren dilatasyon ve evakuasyon tercih edilen yöntemdir (1).

Medikal tedavi için uygun adaylar, gebelik süresi 13 haftadan küçük olan non-viabl gebeliği olan kadınlardır (93). Tıbbi tahliye önerilecek kadınlar hemodinamik açıdan stabil olmalı, enfeksiyon, şiddetli anemi ve kanama diatezi öyküsü bulunmamalıdır (94).

Birinci trimester abortus tedavisi için en etkili ve tercih edilen seçenek, öncesinde bir P4 antagonisti olan mifepriston ve ardından misoprostol tedavisi ile medikal tahliye uygulamaktır (95). Misoprostol, bir prostaglandin östron (E1) analogudur. Kombine rejim uygulanan hastalarda önden oral yoldan 200 mg mifepriston başlanır, yaklaşık 24 saat sonra 800 mcg intravajinal misoprostol ile devam edilir (94). ACOG' un bu konudaki tedavi önerisi; misoprostolün, tek bir doz olarak vajinal olarak 800 mcg uygulanması, ilk doza yanıt yoksa 7 gün sonra bir doz

daha tekrar edilmesidir (94). 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından misoprostol rejimleri için ortak bir fikir birliği yayınlandı (96). Buna göre;

- Missed abortus için, her biri tek doz olacak şekilde intravajinal 800 mcg veya dilaltı 600 mcg olarak uygulanır.
- İnkomplet abortus için, oral olarak tek doz 600 mcg uygulanır.

Medikal ve cerrahi tedavi dışındaki seçeneklerden sonuncusu ise bekle ve izle yöntemidir. Bu yöntem, 14. gebelik haftasından küçük spontan abortuslarda stabil vital bulguları olan ve herhangi bir enfeksiyon kanıtı bulunmayan kadınlar için bir alternatiftir (97). Bekle ve izle yöntemi, 4 haftadan sonra başarısız olursa, cerrahi tahliye önerilir.

Herhangi bir yöntemle sonlandırılan gebelik takibinde β -hCG değerleri esas alınır. Serum β -hCG değerleri, komplet abortustan sonra genellikle 2 ile 6 hafta içerisinde normale döner. Spontan abortusun bekleme tedavisi veya medikal tahliyesinden sonra, birçok klinisyen kanda saptanamayacak düzeye ulaşana kadar haftada bir serum β -hCG düzeyi ölçer (1).

2.2. OREXİNLER

Orexinler, prepro-orexin isimli aynı öncül polipeptitten proteolitik yıkım ile üretilen, OXA ve OXB olarak bilinen sırasıyla 33 ve 28 amino asitten oluşan hipotalamik nöropeptitlerdir (10). 1998 yılında The Scripps Araştırma Enstitüsü ve Teksas Üniversitesi Southwestern Tıp Merkezi gibi iki farklı grup tarafından keşfedilmiştir (98). De Lecea ve arkadaşları ilk kez bu yeni peptitlere, sekretin peptidine olan benzerliklerinden ve hipotalamustaki yerleşimlerinden ötürü hipokretin-1 (OXA) ve hipokretin-2 (OXB) adını vermişlerdir (99). Sakurai ve arkadaşları ise bu peptitlere, besin tüketimi üzerine uyarıcı etki göstermelerinden dolayı Yunanca'da iştah anlamına gelen "orexis" kelimesinden yola çıkarak orexinler adını vermişlerdir (10).

2.2.1. Orexin Reseptörleri

Orexinler, etkilerini orexin reseptör 1 (OX1R) ve orexin reseptör 2 (OX2R) olarak adlandırılan G protein-kenetli reseptörler aracılığıyla göstermektedir (10). İnsanda OX1R geni 425 amino asitten oluşup 1. kromozomda, OX2R geni ise 444 amino asit uzunluğunda olup 6. kromozomda yer almaktadır (100). OX1R, OXA' ya afinitesi yüksek iken, OX2R her iki orexin için de seçici olmayan bir reseptördür (10). OX1R ve OX2R farklı fizyolojik fonksiyonları sürdürmektedir. OX1R daha çok enerji metabolizması ve beslenme davranışıyla, OX2R ise daha çok uyku ve uyanıklık sikluslarının düzenlenmesi ile ilişkilidir (101).

Orexin reseptör 1 ve orexin reseptör 2 yerleşim yerleri farklıdır. Orexin ve reseptörleri, ilk kez fare beyinde keşfedilmiştir. Daha sonrasında, periferik nöral yapılarda, gastrointestinal sistemde (pankreas, mide, bağırsak mukozası), nöroendokrin sistemde gösterilmiştir. Ayrıca hipofiz bezinde, kalp, karaciğer, akciğer, dişi ve erkek genital sistem, adrenallerde, böbreklerde ve plasentada da varlığı kanıtlanmıştır (102).

Orexin reseptör 1, arkuat nükleus, ventromedial hipotalamik nükleus ve suprakiazmatik nükleus başta olmak üzere hipotalamusun çeşitli bölgelerinde gösterilirken, OX2R esas olarak paraventriküler nükleusda bulunur. Yapılan çalışmalarda, periferik dokularda OX1R esas olarak kahverengi adipoz dokuda, OX2R ise adrenal medullada eksprese edildiği gösterilmiştir (103,104). Böylece OXA üretiminin sadece merkezi sinir sisteminde değil, insan periferik dokularında da olduğu kanıtlanmıştır.

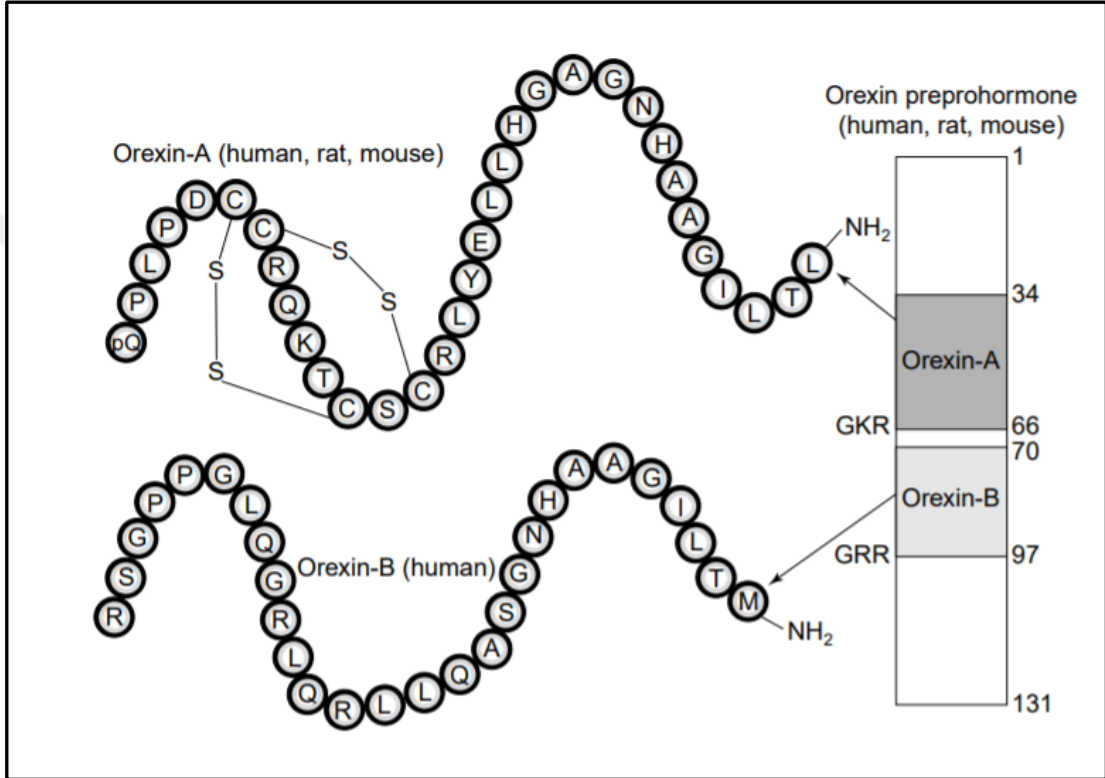
2.2.2. Orexinlerin Yapısı

Orexinlerin her iki tipi de ortak öncül molekülleri olan 131 amino asitten oluşan prepro-orexinin parçalanmasıyla oluşmaktadır (Şekil 2.1) (105). İnsanlarda prepro-orexin geni 17q21 kromozomu üzerine yerleşiktir (100). Her ikisi de aynı kromozom bölgesi tarafından kodlanmakta ve % 46 oranında homologdur (106).

Kan ve doku örneklerinde, OXA düzeyinin OXB' ye göre daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, OXA' nın OXB' den daha stabil olmasıdır. Ayrıca OXA yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan kan-beyin bariyerini

kolaylıkla geçer. OXB ise düşük lipoözünürlüğe sahip olduğundan bu bariyeri pasif difüzyonla geçemez ve kanda hızla metabolize olur (107).

Orexin A aminoasit dizisi insanlar, koyunlar, domuzlar, sıçanlar ve farelerde aynıdır. İnsan OXB ise iki yerde aminoasit değişimi ile domuz, sıçan ve farelerden farklıdır (108).



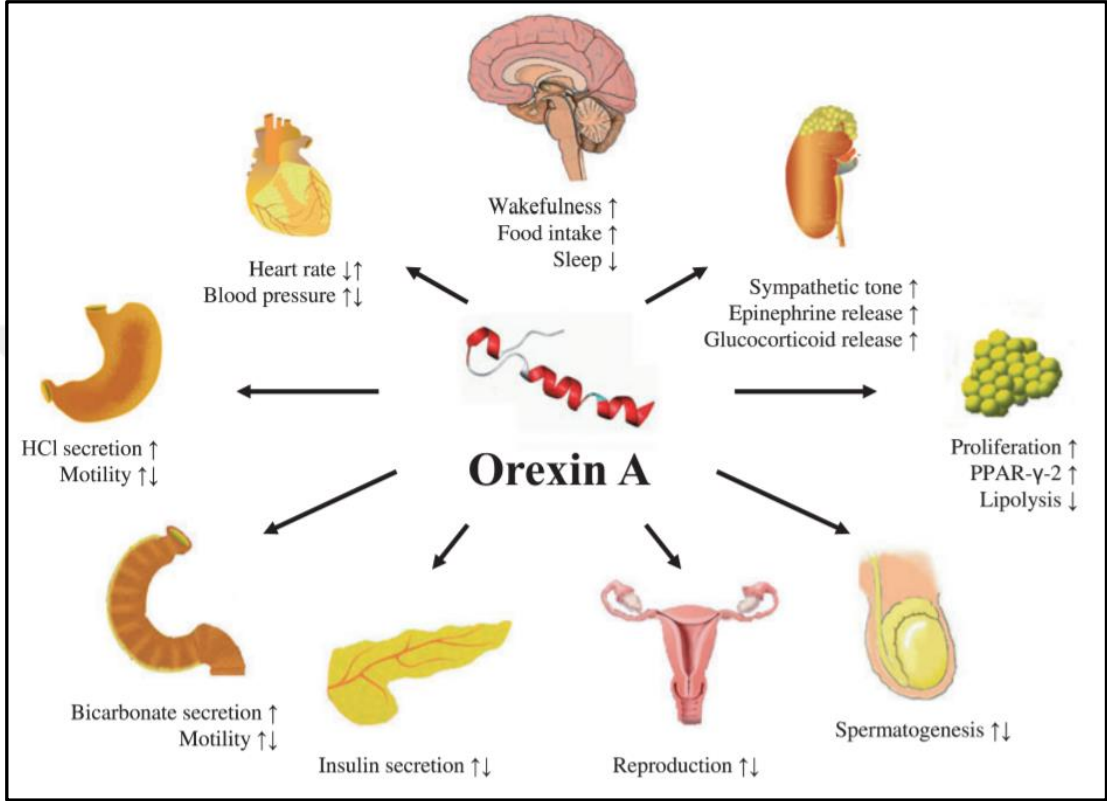
Şekil 2. 1. Orexin A ve Orexin B'nin Amino Asit Dizilimleri (109).

2.2.3. Orexinlerin Fonksiyonları

Orexinler, keşfinden günümüze kadar olan birçok araştırmaya konu olmuştur. Orexinlerin ve reseptörlerinin santral sinir sistemi dışında periferik dokularda da üretildiği ve birçok fizyolojik fonksiyona katıldığı gösterilmiştir (Şekil 2.2). Orexinlerin insan metabolizmasındaki rolleri hakkındaki araştırmalar halen devam etmektedir (109).

Orexin sisteminin geniş bir bölgeye yayılması ve spesifik bağlantılarının bulunması, orexinlerin sadece uyku-uyanıklık döngüsü ve iştah kontrolünde değil,

aynı zamanda nöroendokrin sistem, kardiyovasküler sistem ve enerji metabolizması üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, üreme sisteminde ve insülin, leptin, katekolamin gibi hormonların salınmasında düzenleyici role sahiptirler (17).



Şekil 2. 2. Orexin A'nın Santral ve Periferel Dokulardaki Fonksiyonları (110).

Merkezi sinir sisteminin pek çok farklı alanında bulunan oreksinerjik nöronlar çeşitli fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde yardımcıdır. Bunlardan biri olan ve oreksinerjik nöronlarla yoğun olarak innerve edilen lokus seruleus, uyku/uyanıklık siklusunun regülasyonunda görev almaktadır. İştah merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alan bu liflerle uyarıldığında iştah artışı, lezyonunda ise iştah kaybı görülür. Oreksinerjik nöronlar bu bölgede nöropeptid-Y reseptörlerini eksprese ettiği için, nöropeptid-Y'nin beslenme üzerindeki rolünde dolaylı olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lateral hipotalamik alan, kardiyovasküler sistem otonom fonksiyonlarının regülasyonunda rol almaktadır (111).

Beslenme regülasyonunda rolü olduğu bilinen ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arkuat nukleus orexin reseptörlerinin bulunması, iştah üzerinde ve enerji dengesinin sağlanmasında bu peptidlerin önemli bir fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir (112).

Orexinlerin besin tüketimindeki rolü hakkında çeşitli tartışmalar bulunmakla birlikte sadece akut dönemde işlevselliğinin arttığı ileri sürülmektedir. Diğer yandan, orexinlerin iştah arttırıcı etkisinin uyanıklık süresiyle doğru orantılı olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Bu görüşe göre, uyanıklık süresi arttıkça enerji açığına neden olmakta ve organizma bu açığı kapatmak için besin alımını arttırmaktadır (100).

Başka çalışmalarda da orexin mRNA ekspresyonunun açlıkla arttığı ispatlanmıştır. Yapılan deneylerde aç bırakılan farelerde pre-proorexin mRNA düzeyinin arttığı gözlemlenmiş, buna bağlı olarak yiyecek tüketiminin arttığı saptanmıştır (10,113).

Uyku/uyanıklık sikluslarının düzenlenmesinde rolü olan hipotalamik alanlarda oreksinerjik nöronların bulunması, orexinlerin uykuda etkili olduğunu göstermektedir (114). Orexin nöronlarının aktifliği uykunun REM (*rapid eye movement*) ve NREM döneminde farklıdır. Buna göre, uykudan uyanıklığa geçişi ifade eden REM döneminde aktif, derin uykunun yaşandığı NREM döneminde ise daha az aktiftir.

Orexinlerin diğer bir etkisi de kardiyovasküler sistem üzerinde meydana getirdiği değişikliklerle regülasyonu sağlamasıdır. Lateral hipotalamik alanda bulunan oreksinerjik nöronlar, sempatik sinir sistemindeki otonomik etkilerini kullanarak kan basıncını ve kalp hızını düzenler (115,116). Bunu kanıtlayan deneysel çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalardan birinde, deney farelerine OXA ve OXB enjekte edilmiş, kan basınçları sonuçları değerlendirilmiştir. OXA enjekte edilen farelerde 3. gün sistolik kan basıncı yükselmiş, OXB enjekte edilen farelerde kan basıncında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (117). Başka bir çalışmada, Samson ve arkadaşları da farelerde orexin etkisiyle kan basıncının arttığını gözlemlemiştir (118).

Orexinlerin, saydığımız bu belli başlı fonksiyonları dışında sıvı hemostazında da rolü olduğu bulunmuştur (119). Ayrıca, orexinler reseptörleri aracılığı ile enerji hemostazında, nöroendokrin sistem, stres süreci, ödül arayışı davranışı, bilinç, ağrı ve viseral fonksiyonların düzenlenmesinde de fizyolojik etkilere sahiptir (120).

Orexinlerin, hipotalamo-hipofizer hormon salınımında indirekt olarak etkisi gösterilmiştir. Orexin reseptörlerinin mRNA'ları hipofizin ön ve arka loblarında gösterilmiştir (100). Merkezi sinir sistemindeki OXA nöronları ve OX1R'leri, hipotalamo-hipofizer gonadal aksın işleyişi ve seksüel davranışların düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir (121). Ayrıca OXA, hipotalamo-hipofizer aksı aktive ederek plazmada kotrikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon, kortikosteron ve epinefrin seviyelerini arttırmaktadır. Hipokretinlerin diğer nöroendokrin etkileri, plazma prolaktin ve büyüme hormonunu baskılaması ve kortizol, insülin ve luteinize edici hormon (LH) seviyelerini arttırmasını içerir (101).

2.2.4. Orexinler ve Gebelik Fizyolojisindeki Rolü

Enerji metabolizmasının bir parçası olduğu kanıtlanan hipokretinlerin üreme sistemindeki rolü ve uterus üzerindeki etkisi hakkında çalışmalar henüz çok yenidir. Bununla ilgili literatürde insanlar üzerindeki etkisini gösterecek yeterli veriye ulaşılamamıştır. Şu ana kadar yapılan hayvan çalışmalarında, enerji metabolizması ve üreme sistemi arasındaki bağlantıda rol aldığı düşünülen orexinlerin, endometrium, myometriyum ve plasentada üretildiği saptanmıştır (122).

Hipotalamo-hipofizer gonadal aksın birçok nöroendokrin fonksiyonlarının sürdürülmesinde orexinlerin yer aldığı belirtilmiştir. Hipofiz bezinde, lokal orexin üretimi ve spesifik reseptörlerin varlığı, orexinin bezdeki direkt otokrin ve /veya parakrin etkilerinin olduğunu göstermiştir (123). Orexinlerden OXA periferel organlar arasında insan plasentasının sinsityotrofoblastik ve desidual hücrelerinde gösterilmiştir. Dolaşım yoluyla fetusa ulaştığı, böylece fetal büyümeyi ve gebelik sonuçlarını etkilediği öne sürülmüştür (16). Dall'Aglio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, immünohistokimyasal teknikler kullanılarak OXA, OX1R ve OX2R kedi plasentasında gösterilmiştir. OXA, plasentanın lameller bölümünde bulunan sinsityotrofoblast ve birkaç desidual hücrede tanımlanmıştır. Bu sonuçlar, ilk kez bir memeli türünde plasental oreksinerjik sistemin varlığını kanıtlamıştır. Kedi plasentasında eksprese edilen bu lokal OXA ve reseptörleri, plasentanın büyümesine ve gelişimine katılabildiği gibi, aynı zamanda plasentanın steroidojenik kapasitesini endokrin, parakrin veya otokrin mekanizmalar yoluyla regüle ettiği gösterilmiştir

(124). Bu araştırmacılar daha sonra endotelyokoryal tipte plasentaya sahip köpeklerde trofoblastik uzantılarda ve koryonik villusların dış tabakasında dağılmış az sayıda OXA ve OX2R pozitif hücrelere rastlamıştır. Maternal kısma yakın olan bölgelerde glandular epitelde her iki peptiti de tespit etmiş ve OXA' nın kapiller endotelinde de var olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler sonucunda OXA kaynağının sadece kanın plasentası olmadığı, aynı zamanda hedefi de olabileceği ve OXA' nın normal fetal gelişim için önemli organ fonksiyonlarını kontrol etmede rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (125).

Orexin ve reseptörlerin varlığı ve erken gebeliğin aşamalarıyla ilişkisi başka bir çalışmada, hamile domuz uterusunda, plaseenta trofoblastlarında ve konseptusda gösterilmiştir (12). Smolinska ve arkadaşları bu çalışmada, erken gebelik boyunca domuzlardaki orexin sisteminin gen ve protein sentezindeki değişiklikleri ve varlığını analiz etmeyi amaçlamıştır. Sonuç olarak, PPO, OX1R ve OX2R ekspresyonun erken gebelik boyunca trofoblastlarda ve konseptusda farklı olduğu ve lokal orexin sisteminin gebelik evresine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca OX1R ekspresyonunun miyometriyumdan çok endometriyumda daha belirgin olduğu ve konseptusta gestasyonun ilk günlerinde diğer günlere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (12).

Yakın zamanda, Nakabayashi ve arkadaşları insan plasentasının sinsityotrofoblastlarında ve desidual hücrelerinde OXA' nın varlığını saptamıştır. Ancak, fetal-plasental ünitenin fonksiyonunda orexinlerin biyolojik önemi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışma ile, OXA' nın plasental kan akışı yoluyla fetal büyüme ve gelişim üzerinde rol alabileceği savunulmuştur; ancak orexinlerin bu konudaki spesifik rolünü netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (16).

Orexin A' nın, gebe uterusunda steroidojenik aktiviteyi sitokrom P450c17 (CYP17A1) ve sitokrom P450 aromataz (CYP19A3) gen ekspresyonu üzerindeki etkisiyle düzenlediğine dair çalışmalar mevcuttur. Kiezun ve arkadaşları, CYP17A1 ve CYP19A3 gen ekspresyonunun, gebeliğin erken evresinde 10-11. günlerde domuz endometrium ve myometriyumda tepe yaptığını tespit etmiştir. Böylece, uterin steroidojenez sürecinin embriyo varlığına cevap olarak ve konseptusun kendi steroidlerini üretmeye başlamasından önce aktive olabileceği gösterilmiştir (126).

Uterus tarafından üretilen bu steroidler; östradiol (E2), E1 ve testesteron, implantasyonun başlangıcının yanı sıra gebeliğin tanımlanması ve korunması için gereklidir. Dolaylı olarak, lokal steroidojenez kontrolünün bir parçası olan OXA da gebeliğin bu aşamasında rol alır. OXA' nın uterus steroidogenezi üzerindeki etkisi gebelik evresi, uterin doku tipi ve OXA dozu tarafından belirlenir (126).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif vaka-kontrol çalışması, Kasım 2018- Mart 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine ve aciline başvuran düşük tehdidi olan ve düşük yapan toplam 58 gebe ile beraber, gebe olmayan 29 sağlıklı kadının dahil edildiği toplam 87 olguyu kapsayan bir çalışmadır.

Etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2011-KAEK-50 formunda belirtilen 23 Kasım 2018 tarih ve 1529 karar numarası ile alındı. Ayrıca, çalışmanın İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalının laboratuvarında yapılacağına dair etik kurul kararı da 1 Şubat 2019 tarihinde 1690 karar numarası ile eklendi.

Katılımcılara çalışmamızın amacı, yöntemi ve hedefleri ile ilgili ayrıntılı bilgi sözel olarak verildikten sonra, çalışmaya katılmak isteyenlerin 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' (EK-2) imzalatılmak suretiyle yazılı onamı alındı.

Çalışmaya, vajinal kanama ve/veya kasık ağrısı şikayeti ile başvuran, ultrasonda intrauterin canlı gebeliği devam eden ya da etmediği tespit edilen, 18-35 yaş arası, 6-10. haftalar arasında spontan tekil gebeliği olan, ek sistemik hastalığı olmayan kadınlar dahil edildi. Yapılan klinik muayene ve ultrason değerlendirmesi sonucu abortus tanısı alan gebeler düşük yapan (DY) grubuna (n=29), abortus imminens tanısı konulup intrauterin gebeliği devam edenler düşük tehdidi yaşayan (DTY) grubuna (n=29) dahil edildi. Gebe polikliniğine kontrol amaçlı gelen ve tesadüfen fetal kalp atımı izlenmeyen hastalar da DY grubuna eklendi. Polikliniğe rutin kontrol amacıyla başvuran yaş ve BMI eş, 18-35 yaş arası, gebe olmayan (GO) sağlıklı kadınlar kontrol grubu olarak kabul edildi (n=29).

Çalışmaya, çoğul gebelikler, ektopik gebelikler, molar gebelikler, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlar, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, hipertiroidi gibi kronik hastalık öyküsü olanlar, sigara, alkol veya düzenli ilaç (vitamin ve folik asit dışında) kullanan hastalar dahil edilmedi.

Vajinal kanama şikayeti ile başvuran, düşük tehdidi tanısı konulan gebeler, poliklinik muayeneleri ile ya da gelmeyenler telefon ile aranarak en az 12. gebelik

haftasına mümkünse 24. gebelik haftasına kadar takip edildi. Böylece gebelikleri canlı devam edenler çalışma grubunda kalırken, spontan abortus ile sonuçlananlar DTY grubundan çıkarıldı.

Hastalardan ayrıntılı jinekolojik ve obstetrik anamnez alınarak her hasta için 'Olgu Rapor Formu' (EK-3) düzenlendi. Bu formlara hastanın adı-soyadı, protokol bilgileri, telefon numaraları dışında demografik özellikleri olarak yaşı, boyu, kilosu, son adet tarihi (SAT), gravida, parite, abortus, kürtaj sayıları, in vitro fertilization (IVF) durumu, kronik hastalıkları, ilaç kullanımı (vitamin, folik asit dışında), sigara, alkol gibi alışkanlıkları ve muayeneleri kaydedildi. Boy (m) ve kilo (kg) bilgileri alınarak BMI $kilo(kg) / ((boy(cm) / 100)^2)$ formülü ile hesaplandı (kg/m^2).

Son adet tarihine göre 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama şikayeti ile başvuran, servikal osun kapalı olup canlı gebeliği devam eden olgular abortus imminens olarak değerlendirildi (1). Spontan abortus tanısı ise ACR ve RCOG klavuz kriterlerine göre belirlendi. Buna göre; ultrason verilerinde CRL ≥ 7 mm üzerinde iken fetal kardiyak aktivitenin olmaması ya da yolk kesesi veya embriyo yokluğunda GS ≥ 25 mm olması şeklinde tanımlandı (82,127). Ultrasonda bu boyut kriterlerini karşılamayan gebelerde, Ultrason Radyologları Derneği'nin 2013 yılında yayınladığı klavuzda belirlenen kriterler esas alındı (21):

1. Yolk kesesi olmaksızın gestasyonel kesenin gösterilmesinden 2 hafta sonra halen fetal kalp atımı olan bir embriyonun oluşmaması.
2. Yolk kesesi ile birlikte gestasyonel kesenin gösterilmesinden 11 gün sonra halen fetal kalp atımı olan bir embriyonun oluşmaması.

Olguların gestasyonel yaşı (GY), SAT'a göre hesaplandı, ayrıca ultrasonografik değerlendirme (Voluson 730 Ultrasound TV Prob, GE Healthcare, ABD) ve/veya önceki ultrason kayıtları ile GY doğrulandı. Son adet tarihini bilmeyen ya da emin olmayan gebelerin CRL ölçümü esas alınarak gebelik süresi belirlendi. Vajinal kanama şikayeti ile başvuran gebelerin spekulum muayenesinde kanama durumu ve servikal açıklık değerlendirildi. Ultrason ile CRL, fetal kardiyak aktivite, gestasyonel kese, yolk kesesi ve subkoryonik hematoma varlığı değerlendirildi. Ektopik gebelik, çoğul gebelik, molar gebelik gibi durumlar dışlandı. Bütün ultrasonografik ölçümler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı ve kayıt altına alındı.

Serum OXA düzeyinin değerlendirilmesi için her üç grup hastadan ilk başvuru anında periferik ön kol venlerinden yaklaşık 10 ml kan alındı. Örnekler heparin yada benzeri katkı maddesi içermeyen, seperatörlü biyokimya tüplerine konularak en az yarım saat bekletildikten sonra 2500 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj ile ayrıştırılan serum örnekleri eppendorf tüplerine konuldu, analiz edilinceye kadar -80 °C dolapta saklandı. Aynı zamanda, başvuru anında gebe olanlardan β -hCG düzeyleri de gönderildi. β -hCG değerleri UniCel DxI 800 immunoassay cihazı (Beckman Coulter Inc, ABD) ile analiz edildi.

Maternal serum OXA seviyeleri, üretici protokolüne göre tasarlanan ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti kullanılarak belirlendi (Human Orexin-A ELISA Kit, Catalog No: LS-F39310, LifeSpan BioSciences, Inc., Seattle, WA, USA). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı merkez laboratuvarında immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Numunelerin işlem öncesi oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika bekletilerek çözünmesi sağlandı. Standart ve numuneler kılavuza uygun dilüe edilerek hazırlandı. Örnekler kuyucuklara koyulmadan önce Wash Buffer ile plaka 2 kez yıkandı, her kuyucuğa 50 μ l serum örneği eklendi. Hemen ardından 50 μ l 1x Biotin saptama antikoru eklendi ve 60 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Numuneler aspirasyon işleminden sonra 3 kez yıkandı. Tekrar 100 μ l 1x HRP-Streptavidin Konjugatı eklendi ve 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İşlem sonrası plakalar 5 kez daha yıkandı. 90 μ l TMB Substrat çözeltisi eklendi ve 15-20 dakika 37 °C'de inkübe edildi. 50 μ l bitirme solüsyonu eklendi ve hemen ardından Elisa Microplate Okuyucu RT-2100C (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd., Çin) cihazı ile 450 nm'de okundu. Tüm numuneler iki kopya halinde test edildi ve kitin tespit aralığı 62.5 - 4000 pg / mL idi. Test içi katsayısı değişimi % 5,3, testler arası katsayısı değişimi % 4,5 idi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada minimum örneklem büyüklüğü saptanırken, gruplar arasında OXA değerleri bakımından, %5 hata payı ve %80 güç ile saptanan 0,52 standart etki büyüklüğü esas alındığında farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkması için minimum örneklem genişliği her grup için 29 olarak hesaplanmıştır.

Bulguların istatistiksel analizi GraphPad Instat ver. 3.06 (GraphPad Inc, CA, ABD) bilgisayar programı ile yapıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $P < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler 0,05 hata payında sınanmıştır.

Demografik veriler, klinik bulgular ve biyokimyasal incelemeler analizlerin kantitatif sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterenleri ortalama \pm standart sapma olarak, göstermeyenleri medyan, minimum ve maksimum değerler olarak kaydedildi. Normal dağılım verilerin tespitinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım sergileyen değişkenler arasındaki karşılaştırma Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma testi ile, geçemeyen değişkenler arasındaki karşılaştırma Kruskal Wallis test ile yapıldı. İkili karşılaştırmalar için normal dağılım gösteren değerler arasında Unpaired T testi ile, göstermeyen değişkenler arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney testi ile yapıldı.

Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi ve bu değişkenler bağımsız Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Değişkenler arasındaki non-parametrik korelasyon analizi için Spearman Rank korelasyon testi kullanıldı. Değişkenler arası nedensel ilişkiler için basit doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Normal dağılmayan β -hCG değişkeni için Log dönüşümü uygulanmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişken arası doğrusal ilişkinin tespiti için Linearty testi yapılmıştır.

Receiver operating characteristic (ROC) analizleri NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ve MedCalc Statistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) ile yapıldı. Düşük riski varlığının kestiriminde OXA (pg/mL) ve β -hCG ölçümlerinin ROC eğrisi analizleri yapıldı. ROC eğrileri altındaki alanın karşılaştırılmasında De Long ve arkadaşlarının yöntemi kullanılmıştır (128).

4. BULGULAR

Başlangıçta 92 kadın (32 DTY'li kadın, 31 DY'li kadın ve 29 GO kadın) çalışmaya dahil edildi. Hasta takibi sürecinde, 12. gebelik haftasından önce kürtaj nedeniyle 3 kadın DTY grubundan, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kaldığı için 2 kadın DY grubundan çıkarıldı. Geriye kalan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 87 hasta (29 DTY'li, 29 DY'li ve 29 sağlıklı GO kontrol grubu) çalışma grubunu oluşturdu.

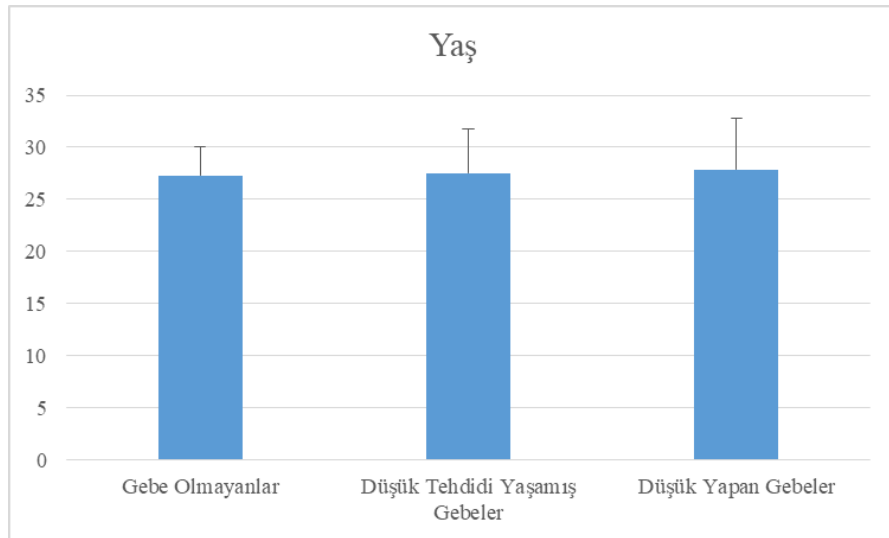
Tablo 4.1' de çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri sunulmuştur. Yaş ortalaması DTY gebelerde $27,6 \pm 4,2$ ve DY gebelerde $27,9 \pm 4,9$ ve GO kadınlarda $27,3 \pm 2,7$, olarak kaydedildi (Şekil 4.1). Bu üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,89$). DTY gebelerin BMI değerlerinin ortalaması $23,3 \pm 4,6$, DY gebelerin $24,2 \pm 4,2$ ve GO bireylerin $23,0 \pm 3,5$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak bir farka rastlanmadı ($P = 0,53$) (Şekil 4.2). GO bireyler ve gebeler arasında abortus ve küretaj parametrelerine göre de anlamlı bir farka rastlanmadı. DTY gebelerin %72,4'ünde, DY gebelerin %69'unda ve GO kadınların %89,7' sinde abortus hikayesi yoktu. 1-2 arasında abortus yapmış kadınların yüzdeleri sırasıyla %27,6, %31 ve %10,3 olarak hesaplandı.

Tablo 4. 1. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin demografik verileri

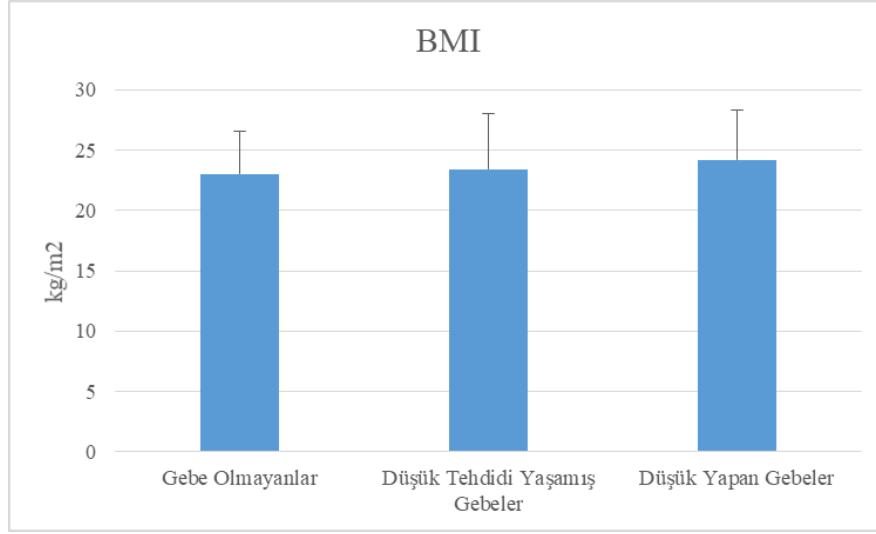
		GO (n=29)	DTY (n=29)	DY (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	X ± SS	27,3 ± 2,7	27,6 ± 4,2	27,9 ± 4,9	0,89
Boy (cm)	X ± SS	163,8 ± 5,6	163,5 ± 4,7	161,2 ± 4,7	0,13
Kilo (kg)	X ± SS	61,6 ± 8,8	62,5 ± 12,7	62,9 ± 11,5	0,91
BMI (kg/m ²)	X ± SS	23,0 ± 3,5	23,3 ± 4,6	24,2 ± 4,2	0,53
Gravida					
0	N (%)	21 (72,4)	0 (0)	0 (0)	<0,0001*
1-5	N (%)	8 (27,6)	27 (93,1)	25 (86,2)	<0,0001*
>5	N (%)	0 (0)	2 (6,9)	4 (13,8)	0,12
Parite					
0	N (%)	22 (75,9)	12 (41,4)	9 (31,0)	0,0017*
1-3	N (%)	7 (24,1)	17 (58,6)	18 (62,1)	0,006*
>3	N (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	0,13
Abortus					
0	N (%)	26 (89,7)	21 (72,4)	20 (69,0)	0,13
1-2	N (%)	3 (10,3)	8 (27,6)	9 (31,0)	0,31
Küretaj	N (%)	1 (3,5)	1 (3,5)	3 (10,3)	0,43

X ± SS: Ortalama ± standart sapma *P<0,05 anlamlı kabul edildi.

DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar, GO: Gebe olmayanlar, BMI: Body Mass Index



Şekil 4. 1. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin yaş dağılım grafiği



Şekil 4. 2. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin BMI dağılım grafiği

Tablo 4.2’ de gebe olmayan kadınlar ile toplam gebelerin OXA düzeyleri görülmektedir. Biyokimyasal analiz sonucunda elde edilen OXA düzeyleri GO kadınlarda 1406 ± 578 pg/ml iken tüm gebelerde $2146,4 \pm 734,1$ pg/ml idi. OXA düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($P<0,0001$).

Tablo 4. 2. Gebe olmayan ve tüm gebelerin Orexin A düzeyleri

	GO (n=29)	Gebeler (n=58)	P değeri
Orexin A (pg/ml)	$X \pm SS$ 1406 ± 578	$2146,4 \pm 734,1$	$<0,0001^*$

$\bar{X} \pm SS$: Ortalama \pm standart sapma; $*P<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gebeler=DTY+DY

DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar, GO: Gebe olmayanlar.

Tablo 4.3’ de verilen ikili karşılaştırmalar sonucunda DTY gebelerinin OXA değerlerindeki artış, GO kadınlara kıyasla anlamlıydı ($P<0,01$). DY gebelerdeki artış da GO kadınlara ($P<0,001$) ve DTY gebelere ($P=0,042$) kıyasla anlamlıydı. En yüksek OXA düzeylerine DY grubunda rastlandı ($P<0,001$) (Şekil 4.3).

Tablo 4. 3. Gebe olmayan bireylerin, düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerin Orexin A düzeyleri

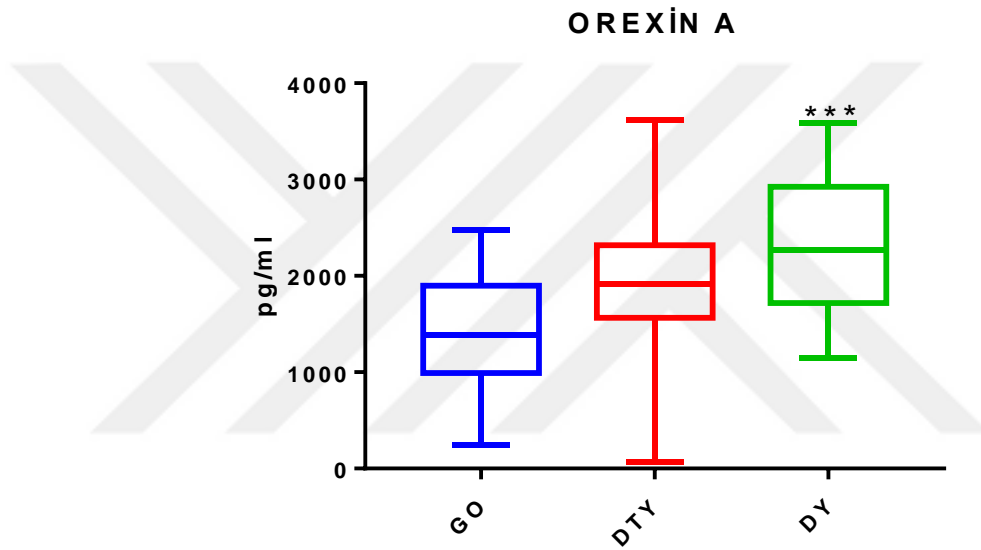
	GO (n=29)	DTY (n=29)	DY (n=29)
Orexin A (pg/ml) X ± SS	1406 ± 578	1951,5 ± 706,2 ^a	2341,3 ± 720,9 ^{b,c}

X ± SS: Ortalama ± standart sapma. DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar, GO: Gebe olmayanlar.

a p<0,01 GO grubu ile karşılaştırıldı.

b p<0,001 GO grubu ile karşılaştırıldı.

c p=0,042 DTY grubu ile karşılaştırıldı.



Şekil 4. 3. Gebe olmayan (GO) bireylerin ve düşük tehdidi yaşayan (DTY) ve düşük yapan (DY) gebelerin Orexin A düzeylerinin grafiği.

P<0,01 ve *P<0,001 GO bireylerle karşılaştırıldı.

Tablo 4.4' de gebelerin klinik ve biyokimyasal verileri gösterilmektedir. DTY gebelerin GY ortalaması $61,7 \pm 10,8$ gün iken DY gebelerin $60,6 \pm 10,8$ gün olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0,69$). β -hCG düzeyleri ortalaması DTY grubunda $143517,7 \pm 93207$ mIU/ml iken DY grubunda $15992,7 \pm 11610$ mIU/ml olarak tespit edildi. β -hCG değerleri DTY grubunda DY grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,0001$). Ayrıca DY grubunda OXA değerleri DTY grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($P=0,042$).

Tablo 4. 4. Gebelerin klinik ve biyokimyasal verileri

		DTY (n=29)	DY (n=29)	P değeri
GY (gün)	X ± SS	61,7 ± 10,8	60,6 ± 10,8	0,69
β-hCG (mIU/ml)	X ± SS	143517,7 ± 93207	15992,7 ± 11610	<0,0001*
Orexin A (pg/ml)	X ± SS	1951,5 ± 706,1	2341,3 ± 720,9	0,042*

X ± SS: Ortalama ± standart sapma; *P<0,05 anlamlı kabul edildi.

β-hCG: Human chorionic gonadotropin, GY: Gestasyonel yaş, DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar.

Tablo 4.5' de gebe olmayan ve gebelerin BMI ile OXA düzeylerinin korelasyonu verilmiştir. Spearman Rank korelasyon analizi sonucuna göre GO bireylerde (r=-0.127, P=0.51) ve gebelerde (r=0.231, P=0.08) BMI ile OXA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4. 5. Gebe olmayan bireylerin ve gebelerin BMI (*Body mass index*) ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu

	GO (n=29)	Gebeler		
		DTY (n=29)	DY (n=29)	Total (n=58)
Spearman r katsayısı	-0.127	0.184	0.20	0.231
%95 GA	[-0.48-0.26]	[-0.21-0.52]	[-0.19-0.54]	[-0.04-0.47]
P değeri	0.51	0.34	0.29	0.08

GA: Güven aralığı, GO: Gebe olmayanlar, DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar.

Tablo 4.6' da DTY ve DY gebelerinin GY ile OXA düzeylerinin korelasyonu verilmiştir. Spearman Rank korelasyon analizi sonucuna göre DTY gebelerde (r=-0.220, P=0.25) ve DY gebelerde (r=-0.181, P=0.35) GY ile OXA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4. 6. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerin gebelik yaşı ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu

	DTY (n=29)	DY (n=29)	TOTAL (n=58)
Spearman r	-0,220	-0,181	-0.198
[%95 GA]	[-0,55–0,17]	[-0,52–0,21]	[-0,44–0.07]
P değeri	0,25	0,35	0,14

GA: Güven aralığı, DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar.

Tablo 4.7’ de DTY ve DY gebelerin β -hCG ile OXA düzeylerinin korelasyonu verilmiştir. Spearman Rank korelasyon analizi sonucuna göre DTY gebelerde ($r = -0,172$, $P=0,38$) ve DY gebelerde ($r=-0,064$, $P=0,74$) β -hCG ile OXA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak totalde tüm gebeler ele alındığında β -hCG düşüşü ile OXA düzeylerindeki artışlar arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,288$, $P=0,028$).

Tablo 4. 7. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerin β -hCG ile Orexin A düzeylerinin korelasyonu

	DTY (n=29)	DY (n=29)	TOTAL (n=58)
Spearman r	-0,172	-0,064	-0,288
[%95 GA]	[-0,52–0,22]	[-0,43–0,32]	[-0,51 – -0,03]
P değeri	0,38	0,74	0,028*

* $P<0,05$ anlamlı kabul edildi. GA: Güven aralığı, DTY: Düşük tehdidi yaşayıp intrauterin gebeliği devam edenler, DY: Düşük yapanlar.

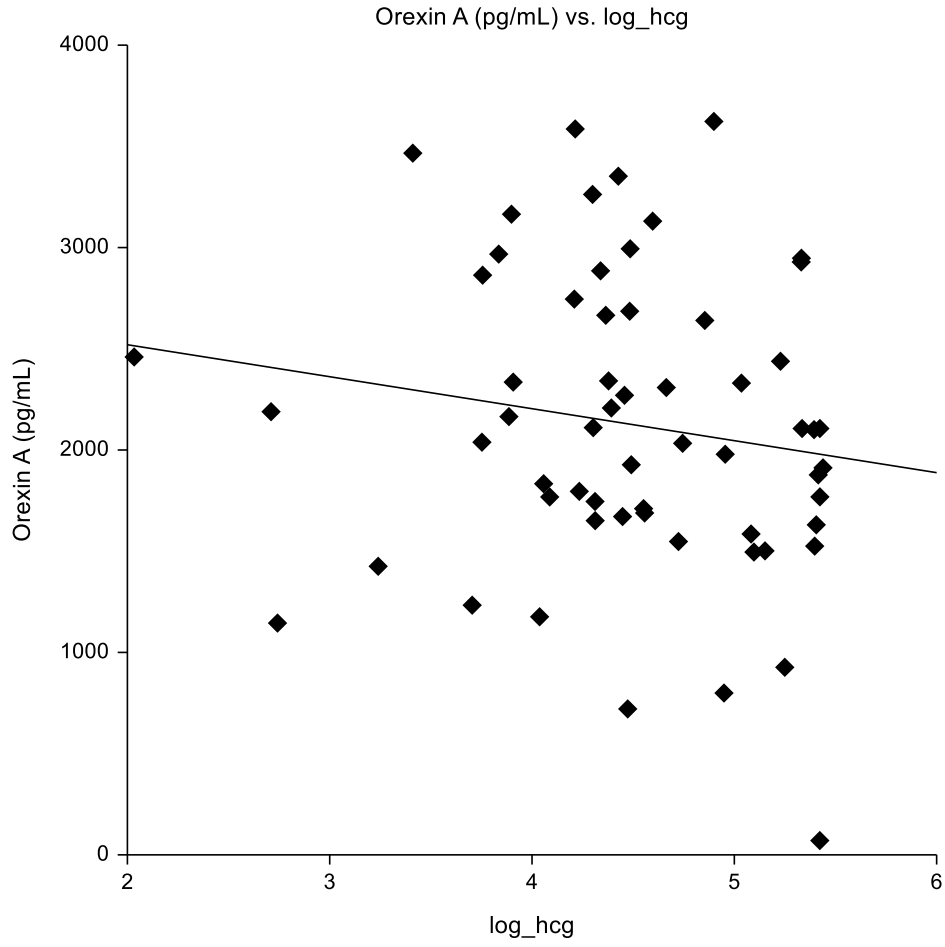
Tablo 4.8’ de gebelerin β -hCG düzeylerinin OXA düzeylerine olan etkisini incelemek amacıyla yapılan basit doğrusal regresyon analiz görülmektedir. Buna göre bağımlı değişkenin OXA ve bağımsız değişkenin β -hCG olduğu varsayılarak Enter metodu kullanıldı. Test edilen basit doğrusal modele ilişkin sonuçlar incelendiğinde bu modelde istatistiksel bir anlamlılık tespit edilememiştir ($F=1,437$ $p=0,235$).

Bağımsız değişken olan β -hCG düzeyinin bağımlı değişken olan OXA düzeyi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4).

Tablo 4. 8. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerin β -hCG düzeylerinin Orexin A düzeylerine etkisinin regresyon analizi

Model	Standardize edilmemiş katsayılar		Standardize edilmiş katsayılar	t	Sig. (P)	Modele İlişkin Bilgiler		
	B	SS	β			R ²	F	P
Sabit	2836,845	600,648		4,723	,000	0,024	1,437	0,235
β -hCG	-158,371	132,095	-0,156	-1,199	,235			

Bağımlı Değişken: Orexin A (pg/mL)



Şekil 4. 4. Düşük tehdidi yaşayan gebeler ile düşük yapan gebelerin Orexin A seviyelerine kıyasla log β -hCG seviyelerinin lineer regresyonunun dağılım grafiği.

Tablo 4.9' da DTY ve DY gebelerde OXA ve β -hCG' nin karşılaştırmalı ROC analizi sonuçları verilmiştir. Test sonuçlarına göre OXA (AUC=0,65, p=0,0475) ve β -hCG (AUC=0,94, p<0,0001) değişkenleri abortus kestiriminde istatistiksel olarak anlamlı birer parametredir. Tüm gebelerin OXA değerinin 2110,4 pg/ml'den yüksek olması ve β -hCG'nin 39480 mIU/ml'den az olması düşük varlığı ile ilişkilendirilebilir.

Tablo 4. 9. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerde Orexin A ve β -hCG' nin karşılaştırmalı ROC analizi

	Cut off	Tanısal Test				ROC Eğrisi	
		Sensitivite [%95 GA]	Spesifisite [%95 GA]	PPV [%95 GA]	NPV [%95 GA]	AUC [%95 GA]	P değeri
OXA (pg/ml)	>2110,4	62,1 [42,3-79,3]	72,4 [52,8-87,3]	69,2 [53,9-81,2]	65,6 [53,2-76,2]	0,65 [0,51-0,77]	0,0475*
β -HCG (mlU/ml)	\leq 39480	100 [88,1-100]	82,8 [64,2-94,2]	85,3 [72,3-92,8]	100	0,94 [0,85-0,99]	<0,0001*

* $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

OXA: Orexin-A, ROC: Receiver operating characteristic, PPV: Pozitif Kestirim Değeri, NPV: Negatif Kestirim Değeri, AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, GA: Güven aralığı

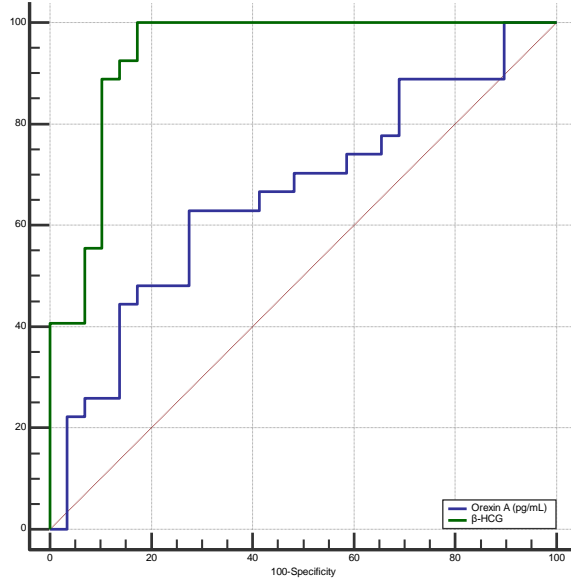
Tablo 4.10' da ROC analizine göre DTY ve DY gebelerde OXA ve β -hCG' nin sonuçlarının karşılaştırılması verilmiştir. Düşük kestiriminde β -hCG' nin ROC eğrisi altına kalan alanı ile (AUC) ile OXA' nın ROC eğrisi altında kalan alanı (AUC) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($P=0,0008$) (Şekil 4.5).

Tablo 4. 10. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerde Orexin A ve β -hCG' nin sonuçlarının karşılaştırılması

	Δ AUC	%95 GA	P değeri
Orexin A ~ β -hCG	0,276	[0,115-0,437]	0,0008*

* $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Δ AUC: ROC eğrisi altında kalan alanların farkı, GA: Güven aralığı.



Şekil 4. 5. Düşük tehdidi yaşayan ve düşük yapan gebelerde β -hCG ve Orexin A düzeylerinin ROC (Receiver operating characteristic) eğrilerinin analizi

5. TARTIŞMA

Düşük, gebelerde potansiyel yıkıcı etkilere sahip genel bir problemdir (129). Spontan düşükler; embriyonik anöploidi, intrauterin enfeksiyon, trombotik olaylar veya anormal plasentasyona bağlı olarak meydana gelebilir. Bununla birlikte çoğu vakada spontan abortusların sebebi bilinmemektedir (5). Günümüzde erken dönemde intrauterin gebelik devamlılığı, ardışık serum β -hCG düzeyleri ve TV USG ölçümleri ile değerlendirilmektedir. Ancak normal süreçli bir gebelikte yükselmekte olan β -hCG düzeyi bile, ilk trimesterde kanama şikâyeti ile başvuran gebelerde canlı gebeliğin devamlılığını tam olarak tahmin edememektedir (7). Bu nedenle klinikte intrauterin canlı gebeliğin ayırımı yapabilmek ve erken gebelik kayıplarının tahmin edilmesini kolaylaştırmak için ulaşılabilir ve hassas yeni bir belirteç ihtiyacı doğmuştur. Biz de bu çalışmada, literatürde yer alan verilerden yola çıkarak OXA' nın yeni bir belirteç için aday olup olmayacağını araştırdık.

İnsan dokularında OXA' nın varlığı; torasik sempatik yolda, miyenterik plexuslarda, gastrointesitnal yolun endokrin hücrelerinde, pankreas adacıklarında, ayrıca plasentanin sinsityotrofoblast ve desidual hücrelerinde gösterilmiştir (16). Bununla birlikte orexinlerin embriyo fizyolojisini kontrol etmedeki rolü tam olarak anlaşılmasa da daha önceki çalışmalarda orexin mRNA ve protein varlığı embriyo beyinde saptanmıştır (17). Bu verilerden yola çıkılarak çalışmalarda OXA' nın plasental kan akışı yoluyla fetal büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynadığı savunulmuştur (16). Literatürde OXA düzeyinin erken gebelik kayıplarında rolü ile ilgili insan çalışmalarına rastlanmamıştır. Bu çalışma düşük ve düşük tehdidi yaşayan olgularda OXA' nın değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda OXA düzeyinin DY gebelerde DTY gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ve OXA' nın erken gebelik kaybı ile intrauterin canlı gebeliğin ayırımında yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşıldı.

Gebe kadınlarda ve sıçanlarda merkezi ve/veya periferik OXA düzeylerini inceleyen bir çalışmada, gebeliğin plasentasyon aşamasında serum OXA düzeylerinin gebe olmayan sıçanlara kıyasla 2 ila 2,2 kat arasında arttığı gösterilmiştir ($P<0,001$) (130). Aynı zamanda, serum OXA seviyelerinin sağlıklı normal gebeliklerin ikinci (13–26 hafta) ve üçüncü (27–40 hafta) trimesterinde gebe olmayan kadınlara kıyasla

1,9 ila 2 kat arttığı (P<0,001), erken gebelikte (<12 hafta) ise OXA değerinin kontrol grubundan (gebe olmayan kadınlardan) düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında, serum OXA düzeyinin gebelik durumu ve GY ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (130). Bu çalışmada gebelik haftası 6-10 hafta arasında olan DY ve DTY gebeler birbirleriyle ve GO kadınlarla kıyaslanarak serum OXA düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda serum OXA düzeyleri gebelerde, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca DY grupta OXA düzeyi, DTY ve GO gruba göre daha yüksek saptandı. Bununla birlikte elde ettiğimiz bulgularda DTY ve DY gebelerde GY ile OXA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda her ne kadar DTY ve DY gruplarda β -hCG düzeylerindeki azalış ile OXA düzeylerindeki artış arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamış olsa da ROC analiz sonuçları, OXA' nın abortus ile intrauterin canlı gebeliğin ayırımında β -hCG kadar değerli bir marker olabileceğini düşündürmektedir. ROC analizinde OXA değerinin 2110,4'den yüksek olması düşük varlığı ile ilişkilendirildi. Dolayısıyla OXA' nın klinikte β -hCG ve TV USG kullanımına ek diagnostik belirteç olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Reprodüktif başarının genellikle hormonal kontrol ve beslenme durumuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hormonal gen ve protein ekspresyon seviyeleri, gebeliğin farklı aşamalarında farklılık göstermektedir. Hipotalamik nöropeptidler olan OXA ve OXB' nin reprodüktif fonksiyonu etkileyebildiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (122). Kanenishi ve ark. çalışmalarında, gebe sıçanlarda OXA ve OXB nöronlarının, hipotalamusun yan ve arka çekirdeklerinde lokalize olduğunu ve erken gestasyonel dönemde hipotalamusta PPO mRNA düzeyinin arttığını göstermişlerdir (131). Bilindiği üzere hipotalamus; gebelikte beslenme davranışları, kilo kontrolü, enerji homeostazında önemli roller oynamaktadır (131). Bu çalışmada, sıçan beyinde PPO mRNA seviyelerindeki artışın erken gebelikte enerji metabolizması üzerinde rolü olduğu savunulmuştur (131).

Orexinlerin hipotalamik-pitüiter-ovaryan aksın kontrolüne katıldığı ve bu yolla enerji metabolizması, besin alımı ve reprodüktif fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir (11,14,123). Orexinlerin; endometrium, miyometrium ve

plasentada da üretilmesi, enerji metabolizması ve reprodüktif sistem arasındaki ilişkide rol oynadığını düşündürmüştür (13,16,124).

Erken gebelik sürecinde uterin dokular yoğun biçimde yeniden şekillendirilerek uterus implantasyon ve plasentasyona hazırlanır (132). Bu durum farklı hücre popülasyonlarına yol açarak dokuların P4 ve östrojen reseptivitesini değiştirebilir. Uterustaki hormonal çevredeki ciddi değişimler östrojenler tarafından tetiklenir ve östrojen P4 ile birlikte özel bir hormonal mikroçevre meydana getirir (133). Memelilerde başarılı bir hamilelik için P4 üretiminin devam etmesi gerekir. Konseptus ve implantasyonun gelişimi için P4 üretimiyle beraber östrojenler de önem arz etmektedir.

Smolinska ve ark. domuzlar üzerindeki çalışmalarında; orexin ve reseptör genlerinin, proteinlerinin östrus siklusunun mid-luteal fazında endometriyal ve miyometriyal eksresyonlarında, gebeliğin implantasyon ve plasentasyon döneminde, konseptusta ve trofoblastlarda erken gebelik boyunca değiştiğini göstermiştir. Bu durum orexin sentezinin lokal hormonal çevre ve konsantrasyonlarına bağlı olarak değiştiğini akla getirmiştir. Uterusun hormonal ortamındaki bu değişikliklerin, muhtemelen konseptus tarafından üretilen ve gebeliğin maternal tanımlanmasında sinyal rolü üstlenen östrojenler tarafından tetiklendiği savunulmuştur (12). İlk östrojen piki, implantasyon döneminde *prostaglandin E2* (PGE2) sentezini uyarır ve PGE2 / *prostaglandin F2a* (PGF2 α) oranını artırır (134). Diğer taraftan, kandaki PGF2 α konsantrasyonunu azaltarak korpus luteum devamlılığını korur, P4' ün kesintisiz sentezini sağlar ve sonuç olarak uygun gebelik sürecini garanti eder (134). Ayrıca endometrial *fibroblast büyüme faktörü 7* (FGF7), *transforme büyüme faktörü beta* (TGF β), *interlökin-1 β* , *tümör nekroz faktör alfa* (TNF α), *interferon delta* (IFND) ve *interferon gama* (IFNG) gibi sitokinlerin üretimini artırır (12). Saydığımız bu büyüme faktörleri ve sitokinler, luteoprojektif etkiler sunan ve konseptus gelişimini destekleyen çeşitli genleri doğrudan etkiler. Dolayısıyla bu çalışmada gözlemlenen orexin ve reseptörlerinin ekspresyonundaki değişikliklerin yukarıda bahsedilen değişikliklerle dolaylı olarak ilişkili olduğu ve orexinlerin steroidogenez üzerinden etki göstererek uterusu düzenleyici rolünün olduğu savunulmuştur (12). Gebelikte steroid sentezinin gebeliğin devamı için vazgeçilmez olduğu söylenebilir. Erken gebelik komplikasyonlarından biri olan düşüklerde araştırdığımız OXA düzeyinin

anlamli olarak yuiksek bulunmasi; bahsedilen uterin dokularda ve plasentada OXA uiretilmesinin ve orexinlerin lokal steroid (oestrojen, progesteron) regulasyonunda yer almasi sonucu olabilir. Burada OXA' nın abortus patofizyolojisinde rol oynayarak fetal buyume ve gelism acısından iliskili olduğu savunulabilir. Boylelikle OXA' nın gebelik suresince takibi ile duşuğuğn oğgörümleri mümkün olabilir. Ancak orexinler ve duşuk iliskisinin aydınlatılması için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnsan üzerinde erken gebelik döneminde oestrojen hormonu ile OXA arasındaki iliskiyi açıklayacak deneysel bir çalışma olmamasına rağmen, Nitkiewicz ve ark. domuz overinde orexin ve öncüllerinin ekspresyonlarını ve orexinlerin ovaryan steroidogeneze etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, domuz overlerinde *granuloza, teka interna* hücreleri ve *korpus luteumda* orexinlerin ostrus siklusunun farklı evrelerinde steroid hormon salgılanması üzerindeki in vitro etkisi incelenmiştir. Laboratuvar koşulları altında, 10 nM konsantrasyondaki OXA ve OXB'nin, foliküler stimulan hormon (FSH) ile indüklenen granuloza hücrelerinde E2 salınımını inhibe ettiği gözlenmiştir ($p < 0.05$). Sonuç olarak bu çalışma ile orexin ve reseptörlerinin ovaryumdaki ekspresyonu, orexinlerin lokal/otokrin/parakrin etkilerinin olduğu ve gonadotropin sentezinde rol oynadığı saptanmıştır (13). Ovaryumda orexin ekspresyon modelinin ovaryan steroidogenezin modülasyonu ile reproduktif fonksiyonları etkileyebileceği verisine ulaşılmıştır. Ayrıca, OXA' nın over granuloza hücrelerinde oestrojen sentezini azalttığını gösteren bu deneysel çalışmada orexinler ile oestrojenler arasında negatif bir geri bildirim mekanizmasının varlığından söz edilebilir. Çalışmamızda, OXA düzeyinin DY gebelerde yuiksek saptanması oestrojenlerle olan bu negatif geri bildirim mekanizmasının sonucu ya da nedeni olabilir.

Progesteron, orexin reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirerek orexinleri dolaylı yoldan etkiler. Orexinler de endometrium ve miyometrium dokularında steroidojenik enzimler olan sitokrom P450C17 ve sitokrom P450 aromatazi kodlayan gen ekspresyonlarını değiştirir. OXA ve OXB' nin doza bağlı olarak E1, E2 ve testosteronun salınımını da etkileyebileceği gösterilmiştir (122). Başka bir çalışmada, orexin ve reseptörlerinin varlığı ve erken gebeliğin aşamalarıyla iliskisi gebe domuz uterusunda, plasenta trofoblastlarında ve konseptusda gösterilmiştir (12). Bu çalışmada, erken gebelik döneminde domuzlarda orexin sisteminin gen ve protein sentezindeki değişikliklerin analiz edilmesi ve bunların varlığının kanıtı

amaçlanmıştır. PPO, OX1R ve OX2R ekspresyonunun erken gebelik boyunca trofoblastlarda ve konseptusta farklı olduğu ve lokal orexin sisteminin gebelik evresine bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OX1R ekspresyonunun miyometriumdan çok endometriumda daha belirgin olduğu ve konseptusta gestasyonun implantasyon ve plasentasyon döneminde değişkenlik gösterdiği bulunmuştur (12). Aynı araştırmacılar daha sonra domuzlarda erken gebelik döneminde serum ve uterin lümen sıvısında OXA ve OXB konsantrasyonlarını incelemişler ve orexin düzeylerinin bu dönemdeki lokal hormonal dalgalanma ile değişebileceğini göstermişlerdir (135). Orexinlerin GY ve hormonal çevreden etkilenebileceğini savunan bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda GY ile OXA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Başka bir hayvan çalışmasında, OXA ve OXB' nin sıçan overlerindeki luteal ve granüloza hücrelerinde orexin reseptörlerinin ekspresyonu ve bunların P4 salınımına etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, luteal hücrelerde OXA veya OXB' nin 1 nM konsantrasyonda P4 sekresyonunu azalttığı izlenmiştir. Ayrıca, overin luteal ve granüloza hücrelerinde oreksinerjik reseptörlerin selektif varlığı, oreksinerjik sistemin overde fonksiyonel bir rolünün olabileceğini düşündürmüştür (136). E2 sentezinde olduğu gibi OXA' nın P4 sekresyonunu azaltması benzer bir negatif geri bildirim mekanizmasının varlığını düşündürülebilir. Laboratuvar verilerinde P4 düzeyinin düşüklüğü anormal gebelikle ilişkilendirilir. Serum P4 düzeylerinin >20 ng/ml olması sağlıklı bir gebeliği doğrularken, <5 ng/ml olması düşük destekler (1). Spontan abortusta bahsedilen P4 düzeyinin düşük olması yüksek OXA düzeyinin sonucu olabilir. Bizim araştırmamızda da serum OXA düzeyi DY grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,001$). Düşük tehdidi yaşayan ve intrauterin canlı gebeliği devam eden grupta ise DY gruba göre daha düşük saptandı ($P=0,042$).

Over, adrenal bez ve uterusta gerçekleşen steroidogenez sonucu oluşan hormonlar (östrojen, P4), üreme sisteminde gebeliğin devamı ve maternal tanınması için önemlidir (137). Dobrzyn ve ark. erken gebelikte domuz uterusunda P4'ün, orexin sistem gen ekspresyonuna ve proteinlerine etkisini inceledikleri çalışmada, P4'ün erken gestasyonda modulator etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin gestasyonun her aşamasında farklı olduğunu göstermiştir (134). Bu çalışmada gestasyonun farklı aşamalarında dışarıdan P4 enjeksiyonları uygulanmış ve orexin ekspresyon düzeylerindeki değişim bu şekilde yakalanmıştır. Sonuçlara bakıldığında, P4 etkisi ile

her iki orexin salgılanmasının gebeliğin 15 ila 16. günlerinde ve OXB salgılanmasının 12 ila 13. günlerde inhibe olduğu gözlenmiştir. Ayrıca gebeliğin 15 ila 16. günlerinde P4, 100 nM dozunda uygulandığında endometriumda OX1R gen ekspresyonu azalırken, 1000 nM dozunda uygulandığında arttığı izlenmiştir (122). Bu farklılığın P4 reseptörlerindeki ekspresyon farklılığına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Görülen etkinin dokuya ve doza bağlı olduğu da belirtilmiştir (122). Ayrıca, P4' ün uterustaki orexin duyarlılığını kontrol ederek steroidogenezin otoregülasyonunda rol oynayabileceği vurgulanmıştır (122). Vücutta P4' ün ana kaynağı overlerdir ancak uterin dokularda da sentezlenebilir (138,139). Sağlıklı bir gebelik için gebeliğin erken dönemlerinde uterin dokularda, uterusun her gramında günlük yaklaşık 2000 pg P4 salındığı tespit edilmiştir. Bu da uterin dokuların P4 için önemli bir alternatif kaynak olabileceğini gösterir (134). İntrauterin canlı bir gebeliğin devamlılığında önemli bir role ve yere sahip olan P4' ün orexin reseptörlerine etki ederek çalıştığı düşünülebilir. Biz de araştırmamızda, P4' teki dalgalanmalar ile orexin düzeyleri arasındaki değişimlerin birbirleriyle yakından ilişkili olduğunu savunmaktayız.

Gonadlarda steroidogenezi doğrudan etkilemenin yanı sıra orexinler, hipotalamik ve hipofizyal sekretuar aktiviteyi değiştirerek de ovaryan fonksiyonları dolaylı yoldan etkileyebilir. Laboratuvar çalışmalarında OXA' nın, proöstrusta dişi sıçanlardan toplanan hipotalamik doku örneklerinde gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınımını arttırdığı izlenmiştir (140). Ekzojen steroidler ile önden muamele görmüş ve oofektomi yapılmış sıçanlarda OXA ve OXB' nin intraserebroventriküler enjeksiyonunun LH sekresyonunu stimüle ettiği de gösterilmiştir (141). Prepubertal domuzlarda yapılan bir araştırmada OXB' nin hipofiz hücrelerinden, bazal ve GnRH ile indüklenen LH sekresyonunu stimüle ettiği bulunmuştur (142). PPO ekspresyonu ve orexin proteinlerinin ovaryumlarda varlığı hormonların otokrin/parakrin etki mekanizmalarını akla getirmektedir. Başka bir çalışmada proöstrus sırasında hipotalamus ve anterior hipofizde OX1R ve OX2R ekspresyonunda artışlar saptanmış ve bunun proöstrus aşamasının nöroendokrin durumuyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu iki reseptör antagonistinin gonadotropin piklerini, ovulasyon ve ovum sayısını azaltarak ovaryumda yapısal değişimlere yol açtığı tespit edilmiştir. Hipotalamus ve adenohipofizde OX1R' nin ekspresyonunun E2 etkisi altında olduğu ve bu etkinin zamana bağlı olarak değiştiği

tespit edilmiştir (143). Dolayısıyla oreksinerjik sistemin reproduksiyon ve gebeliğin devamı için hayati fonksiyonlar arasında bütünleyici bir bağlantı olduğu söylenebilir. Östrus siklusundaki orexin ve reseptörlerinin değişen konsantrasyonları, steroid hormonları başta olmak üzere hormonal durumun orexin sistemini etkilediğini ortaya koymaktadır.

Fetal adrenalenden üretilen hormonlar; fetal büyümeyi, steroidojenik aktiviteyi ve intrauterin homostazı düzenleyerek gebeliğin devamını ve fetusun ekstrauterin yaşama hazırlanmasını sağlar. Karteris ve ark. insan fetal adrenal bezlerinde OXA ve OX2R varlığını göstererek, orexinler ile steroidogenez arasında bağlantı olabileceğini öne sürmüştür. Orexinlerin, CRH ile birlikte çalışarak insan fetusunda fetal beslenmeyi koruma ve adrenal steroidogenez yoluyla fetal hayati organ sistemlerinin gelişimini sağlama gibi rollerinin olabileceğini araştırmıştır (144). CRH ile fetal adrenal doku arasında fonksiyonel bir etkileşim söz konusudur. Gebelik devam ederken CRH' nin fetal konsantrasyonları 200-300 pg/ml'e ulaşır (145). Plasenta kaynaklı CRH, fetal adrenal kompleks tarafından doğrudan veya dolaylı olarak *dihidroepiandrosteron sülfatın* (DHEA-S) üretimini stimüle eder. Fetal DHEA-S, dolaşımpla plasentaya taşınarak burada östrojene çevrilir ve gerekli steroid hormonlar üretilmiş olur (146). CRH' nin oreksinlerle beraber çalışarak adrenal dokulardaki androjenleri artırıp fetal plasentada steroidogenezini uyarması oreksinerjik sistemin gebeliğin devamında fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Fetal adrenal fonksiyonlardaki bu işleyişin herhangi bir sebeple bozulması düşük patofizyolojisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Gestasyon süreci anne ve fetus için kritik bir dönem olup düzgün gidişatı için birçok maternal faktöre ihtiyaç vardır. Maternal organizma plasenta aracılığıyla gelişmekte olan embriyoya glikoz, amino asit ve lipid gibi besinleri sağlar (147). Memelilerde gebelik sırasında karbonhidrat metabolizması gibi birçok metabolik süreçte değişimler meydana gelir. Gebelikte, progresif insülin direnci maternal glukoz kullanımını engeller ve fetusa glukoz taşınmasını arttırır. Düşük glukoz düzeyleri, plasenta ve fetusu büyüme için gerekli olan ana substrattan mahrum bırakarak abortus riskini arttırabilir (148). Normal gestasyonda progresif insülin direnci, maternal serum P4 düzeylerindeki artışla ilişkilidir. Orexinler de insülin ve karbonhidrat metabolizması üzerine benzer etkiler gösterir (149). Nowak ve ark. sıçan pankreatik

hücrelerinde orexinlerin insülin salınımını stimüle ettiğini göstermiştir (149). Gebeliğin erken tanımlanma ve embriyo migrasyon sürecinde endometriumu implantasyona hazırlamak için orexin seviyesi yükselebilir. Bununla birlikte, implantasyon sırasında her iki orexin reseptör konsantrasyonlarındaki P4 artışı ile görülen azalma, endometriumu orexinlere karşı desensitize edebilir ve normal gebelik için karakteristik olan insülin direncini artırabilir. Sunulan bu veriler, maternal enerji metabolizması ile reproduktif sistem regülasyonu arasındaki mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Kısaca ifade etmek gerekirse, sağlıklı gebede P4 artışı sonucu orexinlerin azalması ile insülin direnci bir miktar artmakta ve besin alımı uyarılmaktadır. Böylece, fetal büyüme ve gelişme için ihtiyaç duyulan besin sağlanır. Tam tersi olarak, düşüklerde P4' deki azalma ile orexin üzerindeki inhibitör etkinin ortadan kalkması ile insülin direncinin azaldığını söyleyebiliriz. Bunun sonucu olarak da fetal beslenme ve büyüme geri kalır. Çalışmamızda, DY gruptaki OXA düzeyinin DTY gruba göre artmış olduğunun izlenmesi de bu bahsettiğimiz enerji metabolizmasındaki dengenin bozulmasının sebebi ya da sonucu olabilir ($P < 0,042$).

Preeklampitik gebelerde serum OXA düzeyinin değerlendirildiği bir tez çalışmasında preeklampitik ve normotansif gebelerin ($n=90$) maternal serum OXA düzeyleri karşılaştırılmış, preeklampitik grup ile normotansif grup arasında serum OXA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (150). Preeklampitik grupta kontrol grubuna göre OXA düzeyinin daha yüksek olduğu ve preeklampsi öngörüsünde anlamlı olduğu belirlenmiştir. OXA düzeyi 1 birim arttığında preeklampsi görülme riskinin 1,009 kat arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Uygulanan ROC analizinde işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,608 olarak saptanmış ve anlamlı bulunmuştur. OXA düzeyi için kesme değeri (%83,1 duyarlılık - %34,7 özgünlükte 446,33 ve %50,7 duyarlılık - %65,3 özgünlükte 551,57 olarak bulunmuştur. OXA düzeyi 551,57' nin üstünde olan gebelerde preeklampsi görülme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (150). Çalışmamızda da ROC analizi sonuçlarına göre gebelerde OXA düzeyi için kesme değeri %62,1 duyarlılık ve % 71,4 özgünlükte 2110,4 pg/ml olarak hesaplandı ve bu değerden yüksek olmasının düşük varlığı ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü. OXA ($AUC=0,647$, $p=0,0475$) düzeyinin abortus kestiriminde istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olduğu sonucuna varıldı. Preeklampsi patofizyolojisinde trofoblastik

invazyonda hata ya da eksiklik söz konusudur. Söz konusu düşüklerde de herhangi bir implantasyon hatası veya eksikliği olabilmektedir. Gebelikte yaşanan bu iki anormal süreçte OXA seviyelerinin yüksek saptanması bunun rastlantısal olmadığını düşündürmektedir. OXA düzeylerinin yukarıda bahsedilen tez çalışmasından farklı olmasının sebebi ise farklı demografik verilere sahip, farklı trimesterlerdeki hasta gruplarının kullanılmasıdır. Ayrıca örneklem sayılarının farklı olması da bu seviyelerin ortalamalarındaki değişimleri açıklayabilir. Preeklampsi ile ilgili bu tez çalışmasının sonuçlarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da GY ile OXA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (150).

Gebelikte orexinlerin araştırıldığı başka bir çalışmada, Yılmaz ve ark. gestasyonel diyabet varlığında maternal serum ve kordon kanında OXA düzeyini değerlendirmiş, gestasyonel diyabeti olan grupta sağlıklı gruba göre serum OXA' nın daha düşük olduğunu saptamıştır (151). Kordon kanında ise OXA düzeyinin gestasyonel diyabeti olan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat kordon kanı OXA düzeyi ile kordon kanı glikoz düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Diyabetik gebelerde serum OXA seviyesinin düşük saptanması yukarıda bahsettiğimiz insülin direnci ile OXA arasındaki mekanizmayla açıklanabilir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, gestasyonel diyabeti olan gebelerde OXA' nın insülin direnci üzerinden etki göstererek gebelikte düzenleyici bir rolünün olduğuna ulaşılabilir.

Yılmaz ve ark. PCOS' lu kadınlarda OXA düzeylerini inceledikleri başka bir çalışmada, serum OXA düzeyini, genç PCOS' lu kadınlarda gebe olmayan sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük bulmuşlardır. Çalışmada seçtikleri 36 hasta ve 40 kontrol olgusu arasında yaş ve BMI açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. PCOS ile ilişkili anormal hormonal ve metabolik değişimlerin, kan glukoz seviyesini etkileyebilen OXA düzeylerini değiştirebileceği düşünülmüştür. Ancak Yılmaz ve ark. PCOS' lu kadınlarda açlık insülini ve insülin direnci artışı ile serum OXA konsantrasyonları arasında bir ilişki saptayamamıştır. OXA düzeyindeki azalmanın sebebi olarak, OXA ile serbest testosteron ve LH düzeyleri arasındaki negatif ilişki yani hiperandrojenizm gösterilmiştir (152). Sonuç olarak, bu çalışma ile OXA' nın farklı anormal durumlarda farklı mekanizmalarla işlev gördüğünü söyleyebiliriz. OXA PCOS patofizyolojisinde rol oynayarak, dolaylı olarak PCOS' da görülen diğer komplikasyonların da sebebi olabilir. Ayrıca bu çalışmada olduğu gibi biz de

araştırmamızda vakaların BMI ile OXA değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

El-sedeek ve ark. postmenopozal kadınlarda OXA düzeyini değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan kadınlar östrojen replasman tedavisi alıp almadığına göre iki gruba ayrılmıştır. Hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda OXA düzeyi yüksek olarak saptanmıştır ($705,61 \pm 165,62$ lg/dl). Bu durum, postmenopozal kadınlardaki hipoöstrojenizme bağlanmıştır (153). Böylece, östrojen ve P4'ün uterusu orexin ekspresyonu ve reseptivitesini kontrol ederek steroidogenezin otoregülasyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (126). Literatürdeki bu veriler ve araştırma bulgularımız, uterusu gebelik sırasında orexinler ve steroidler arasında lokal bir geri bildirim döngüsü olduğunu ve bunun maternal-fetal metabolizmanın düzenlenmesinde rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları, her ne kadar minimum örneklem büyüklüğü saptanırken, gruplar arasında OXA değerleri bakımından %80 güç ile saptanan 0,52 standart etki büyüklüğü esas alınsa da, örneklem büyüklüğünün az olması ve çok merkezli bir çalışma olmamasıdır. Ayrıca sadece ilk trimesterde OXA ölçümlerinin alınması gebeliğin devamında veya abortusun hemen öncesinde OXA değerleri hakkında bilgi vermemektedir. Terme kadar hasta takibi yapılamayan bu çalışmada sağlıklı doğum yapacak veya asemptomatik gebelerdeki OXA düzeyleri ile DTY veya DY gebelerin düzeyleri arasındaki fark da değerlendirilememiştir. Ek olarak, benzer yaş aralığındaki farklı ırk ve etnik gruplarda veya benzer ırk ve etnik yapıda olup farklı yaş aralığına sahip olan gruplarda OXA düzeylerindeki farkları belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın gücü, serum OXA değerlerini incelenmesi sırasında başlangıçta ilk trimesterdeki 6-10 haftalık gebelerin seçilmesine ve seçilen vakaların yaş, BMI ve GY' ye göre anlamlı farklılık göstermemesine bağlıdır. Bilindiği üzere insanlarda yapılan araştırmalarda homojen örneklemelerin seçilmesi çalışmanın gücü ve değeri açısından çok önemlidir.

Çalışmamızın sonuçları, artmış OXA düzeylerinin erken gebelik kaybında rolü olabileceğini göstermektedir. OXA, erken gebelik kaybı ile intrauterin canlı gebeliğin ayırımında umut vadeden bir belirteç olabilir. OXA ve erken gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi anlamak, erken gebelik kayıplarının etiyojisini netleştirmek için

potansiyel bir araştırma alanı olabilir. Orexinlerin uterin ve plasental fonksiyonların düzenlenmesindeki rolünü açıklamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalarda, orexin sisteminin bu rolünü açıklamak için IVF, ektopik, preeklampatik veya PCOS' lu gebelerde OXA düzeylerindeki değişimler araştırılabilir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda erken gebelik kayıplarında dolaşımdaki OXA düzeyinin rolünü araştırdık. Bu çalışma, insanda erken gebelik kayıplarında OXA' nın klinik uygulamada bir serum belirteci olarak kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda, düşük yapmış ve düşük tehdidi olup intrauterin canlı gebeliği devam eden gebelerde, gebe olmayan kadınlara kıyasla serum OXA düzeyinin yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca, en yüksek OXA düzeylerine düşük yapmış gebelerde rastladık.
- Düşük tehdidi yaşayan intrauterin canlı gebelikler ile düşük yapan gebelerin β -hCG düzeyleri ile OXA düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiş olsa da ROC analizleri, OXA' nın abortus ile intrauterin canlı gebeliğin ayırımında β -hCG kadar değerli bir marker olabileceğini göstermiştir. OXA değerinin 2110,4'den yüksek olması düşük varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla OXA' nın klinikte β -hCG ve TV USG kullanımına ek olarak diagnostik kesinliği arttırabilecek bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilceği söylenebilir.
- Çalışmamızın gücü, serum OXA değerlerinin incelenmesi sırasında başlangıçta sadece 6-10 haftalık gebelerin seçilmesine ve seçilen vakaların yaş, BMI, ve gestasyonel yaşa göre homojen grupların oluşturulmasına bağlıdır. Çalışmamızda, GY ve BMI değerleri ile OXA düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.
- Bu çalışmada, OXA düzeyinin DY gebelerde DTY gebelere göre anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. Burada OXA' nın erken gebelik kayıplarının patofizyolojisinde, fetoplasental steroidogeneze etki ederek yer alabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak düşüklerin etyopatogenezinde yer alan faktörlerin ayrı ayrı incelenerek; OXA düzeyinin ne yönde etkileneceği konusunda daha detaylı prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.
- Normalde yükselen β -hCG düzeyleri ilk trimesterde kanamayla seyreden semptomatik gebelerde canlı intrauterin gebelik devamlılığını tahmin etmede başarısız olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda erken gebelik kayıplarının

öngörüsünde yararlı olabilecek çeşitli alternatif belirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

- ROC analizi sonuçlarına göre, OXA düzeyi için kesme değeri %62,1 duyarlılık ve % 71,4 özgünlükte 2110,4 pg/ml olarak hesaplanmış ve bu değerden yüksek olmasının düşük varlığı ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. OXA (AUC=0,647, p=0,0475) düzeyinin düşük ile intrauterin canlı gebeliğin ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bir parametre ve β -hCG' ye alternatif bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.
- Asemptomatik canlı intrauterin gebeliğe sahip olan kontrol denekleri çalışmaya dâhil edilmedi; bu nedenle erken gebelikte başvuran semptomsuz hastalar için bu çalışma genelleştirilememektedir. Gelecekte, serum OXA düzeyini araştıran asemptomatik hastaları da içeren daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir.
- İlerleyen zamanlarda bu bulguların kanıtlanması için daha geniş örneklemler, daha uzun süreli (term gebeliğe kadar) hasta takibi yapılan çalışmalarda OXA ve reseptörlerinin gen ve protein düzeyleri araştırılabilir. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerin, ektopik, preklampsik veya PCOS gebeliklerin sonuçlarına bağlı olarak OXA düzeylerindeki değişimler incelenebilir. Çalışmamız bu konuda yapılacak araştırmalara yol gösterici niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM SJ. Williams Obstetrics. 24th ed. Williams obstetrics. New York: McGraw-Hill Education; 2014. 350–396 p.
2. Dugas C SV. Miscarriage [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/#article-25187.s1>
3. Elish N, Saboda K, O'Connor J, Nasca P, Stanek E, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. Hum Reprod [Internet]. 1996;11(2):406–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671233>
4. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril. 1996;65(3):503–9.
5. Stephenson MD. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod. 2002;17(2):446–51.
6. Bagheri A, Chianeh Y, Rao P. Role of angiogenic factors in recurrent pregnancy loss. Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol. 2013;2(4):497–502.
7. Horne AW, McBride R, Denison FC. Normally rising hCG does not predict live birth in women presenting with pain and bleeding in early pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;156(1):120–1.
8. Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, Comminos AN, Harvey RA, Gonzalez Maffe J, et al. Reduced levels of plasma kisspeptin during the antenatal booking visit are associated with increased risk of miscarriage. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):E2652-60.
9. Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, et al. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. Fertil Steril. 2018;109(1):137–41.
10. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573–85.
11. Maleszka A, Smolinska N, Nitkiewicz A, Kiezun M, Chojnowska K, Dobrzyn K, et al. Expression of orexin a and b in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. J Physiol Pharmacol. 2013;64(1):55–63.
12. Smolinska N, Kiezun M, Dobrzyn K, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. Expression of the orexin system in the porcine uterus, conceptus and trophoblast during early pregnancy. Animal. 2015;9(11):1820–31.
13. Nitkiewicz A, Smolinska N, Maleszka A, Chojnowska K, Kaminski T. Expression of orexins and their precursor in the porcine ovary and the influence of orexins on ovarian steroidogenesis in pigs. Anim Reprod Sci. 2014;148(1–2):53–62.
14. Smolinska N, Nitkiewicz A, Maleszka A, Kiezun M, Dobrzyn K, Czerwinska J, et al. The effect of the estrous cycle on the expression of prepro-orexin gene and protein and the levels

- of orexin A and B in the porcine pituitary. *Animal*. 2014;8(2):300–7.
15. Kiezun M, Dobrzyn K, Rytelawska E, Kisielewska K, Gudelska M, Szeszko K, et al. The effect of estrone and estradiol on the expression of the orexin/hypocretin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Domest Anim Endocrinol*. 2019;4(68):11–24.
 16. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;205(1–2):43–50.
 17. Steininger TL, Kilduff TS, Behan M, Benca RM, Landry CF. Comparison of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone neurons and axonal projections in the embryonic and postnatal rat brain. *J Chem Neuroanat*. 2004;27(3):165–81.
 18. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;21:2172.
 19. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839–54.
 20. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JL, Corton MM. Section 1: Benign General Gynecology. In: *Williams GYNECOLOGY*. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2016.
 21. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Ph D, Blaivas M, et al. Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1443–51.
 22. Atasü T, Şahmay S. *JİNEKOLOJİ (Kadın Hastalıkları) Yenilenmiş ve genişletilmiş 2. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 349–384 p.
 23. Günalp S, Yüce K. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*ile. 3. Günalp S, Yüce K, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014.
 24. Harlap S, Shiono P, Ramcharan S. A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables. In: Porter I, Hook E, editors. *Human embryonic and fetal death*. 1st ed. New York: Academic press; 1980. p. 145.
 25. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of Early Loss of Pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189–94.
 26. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79:577.
 27. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:240.
 28. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Fertil Steril*. 2005;83:1000.
 29. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Gülerman CH, Karakaş Yılmaz N, ve ark. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Cilt 1-2*. 3rd ed. İstanbul: Atlas Kitapçılık; 2012.
 30. Taylor E, Bedaiwy M, Iwes M. Recurrent miscarriage. *B C Med J*. 2018;60(5):258–62.
 31. Benn PA. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities through Chorionic Villus

- Sampling and Amniocentesis. In: Milunsky A, Milunsky J, editors. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 7th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p. 178–266.
32. Klein J, Stein Z. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: prevalence, manifestation and determinants. In: Bennett M, Edmonds KD, editors. *Spontaneous and recurrent abortion*. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p. 29.
 33. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:89.
 34. Boué J, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*. 1975;12:11–6.
 35. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J, et al. NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med*. 2017;377:544.
 36. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320:1708.
 37. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 1997;337:509.
 38. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. *Clin Lab Med*. 2016;36(2):407–19.
 39. Pauku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1999;72:427.
 40. Oakeshott P. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ*. 2002;325:1334.
 41. Holbrook WP, Óskarsdóttir Á, Fridjónsson T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontol Scand*. 2004;62:177.
 42. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2–1):290.
 43. Sher KS, Jayanthi V, Probert CSJ, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis*. 1994;12:186.
 44. Kemp M, Thomas W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus*. 2018;27(1):28–31.
 45. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31:702.
 46. Castaneda R, Lechuga D, Ramos RI, Magos C, Orozco M, Martinez H. Endemic goiter in pregnant women: utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(12):1366–72.
 47. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid Antibodies and Fetal Loss: An Evolving Story.

- Thyroid. 2001;11(1):57–63.
48. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587–91.
 49. Satpathy H. Maternal Obesity and Pregnancy. *Postgrad Med [Internet].* 2008 Sep 15;120(3):E01-9. Available from:
http://www.postgradmed.com/index.php?art=pgm_09_2008?article=1920
 50. Helgstrand S, Andersen AMN. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:1197.
 51. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage - Results from a UK-population-based case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114:170.
 52. Balsells M, García-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:73–9.
 53. Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1353–67.
 54. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal Vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173605.
 55. Johnson EM. Perspectives On Reproductive and Developmental Toxicity. *Toxicol Ind Health.* 1986;2(4):453–82.
 56. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and Tobacco Use and the Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med.* 1999;340(5):333–9.
 57. ACOG. Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2010.
 58. Li DK, Ferber JR, Odouli R, Quesenberry C. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):e1-275.e8.
 59. Phillips C, Poyser N. Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. *J Reprod Fert.* 1981;62:73.
 60. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive Performance of Women with Uterine Anomalies: An Evaluation of 182 Cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:157.
 61. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl.* 2003;49(1):49–55.
 62. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):369–77.
 63. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. The ICMART glossary on ART terminology. *Hum Reprod.* 2006;21(8):1968–70.

64. Muin DA, Haslacher H, Koller V, Kiss H, Scharrer A, Farr A. Impact of fetal maceration grade on risk of maternal disseminated intravascular coagulation after intrauterine fetal death – A retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):12742.
65. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):205–9.
66. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, Pexsters A, Naji O, Stalder C, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: A multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):497–502.
67. Minelli E, Buchi C, Granata P, Meroni E, Righi R, Portentoso P, et al. Cytogenetic findings in echographically defined blighted ovum abortions. *Ann Genet*. 1993;36:107.
68. Slim R, Mehio A. The genetics of hydatidiform moles: New lights on an ancient disease. *Clin Genet*. 2007;71:25.
69. Trabetti E, Galavotti R, Zanini L, Zardini E, Zatti N, Bernardi F, et al. The parental origin of hydatidiform moles and blighted ova: Molecular probing with hypervariable dna polymorphisms. *Mol Cell Probes*. 1993;7:325.
70. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2005;106:993.
71. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117:245.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 4: Prevention of Rh D alloimmunization. *Obstetrics and gynecology*. 1999.
73. Daif JL, Levie M, Chudnoff S, Kaiser B, Shahabi S. Group a streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 2):504–6.
74. Bulletins--Gynecology AC on P. ACOG Practice Bulletin No. 104: Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 May;113(5):1180–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-200905000-00044>
75. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 385 November 2007: the limits of conscientious refusal in reproductive medicine. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1203–8.
76. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346:f3676.
77. Deutchman M, Tubay AT, Turok DK. First trimester bleeding. *Am Fam Physician*. 2009;79(11):985–94.
78. Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an

- accurately dated pregnancy: The importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod.* 1997;12:2820.
79. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):975–81.
 80. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;361:379.
 81. Dighe M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *J Clin Ultrasound.* 2008;36:352.
 82. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, Glanc P, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness criteria® first trimester bleeding. *Ultrasound Q.* 2013;29:91.
 83. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, Syed S, Naji O, Pexsters A, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: A multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:503.
 84. Pearlstone M, Baxi L. Subchorionic hematoma: a review. *Obs Gynecol Surv.* 1993;48:65.
 85. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology.* 1996;200(3):803–6.
 86. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: Single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124:202.
 87. Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12(5):CD007422.
 88. Li L, Dou L, Leung PC, Wang CC. Chinese herbal medicines for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;16(5):CD008510.
 89. Lede R, Duley L. Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20(3):CD002857.
 90. Aleman A, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD003576.
 91. Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8(9):CD001993.
 92. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin A. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2001;16(2):365–9.
 93. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;31(1):CD007223.
 94. American College of Obstetricians and Gynecologists Bulletin. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol [Internet].* 2018 Nov;132(5):e197–207. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201811000-00041>
 95. Dunford A, Fyfe R. Combination therapy with mifepristone and misoprostol for the

- management of first trimester miscarriage: Improved success. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2018;58:438.
96. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;99(Suppl 2):S156.
 97. Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Peloggia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;14(3):CD003518.
 98. Nishino S. The hypothalamic peptidergic system, hypocretin/orexin and vigilance control. *Neuropeptides* [Internet]. 2007 Jun;41(3):117–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143417907000169>
 99. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;6(95):322–7.
 100. Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S, Åkerman KEO. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2002 Dec;283(6):C1567–91. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00055.2002>
 101. Ebrahim IO, Howard RS, Kopelman MD, Sharief MK, Williams AJ. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med* [Internet]. 2002 May;95(5):227–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983761>
 102. Korczynski W, Ceregrzyn M, Matyjek R, Kato I, Kuwahara A, Wolinski J, et al. Central and local (Enteric) action of orexins. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(Suppl 6):17–42.
 103. Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JCG, Blundell JE. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides* [Internet]. 2002 Oct;36(5):303–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450737>
 104. Smart D, Jerman J. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* [Internet]. 94(1–2):51–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12191593>
 105. Kirchgeßner AL. Orexins in the Brain-Gut Axis. *Endocr Rev* [Internet]. 2002 Feb 1;23(1):1–15. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/23/1/1/2424066>
 106. De Lecea L, Sutcliffe JG. *Hypocretins Integrators of Physiological Signals* [Internet]. de Lecea L, Sutcliffe JG, editors. Boston, MA: Springer US; 2005. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/b107412>
 107. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(1):219–23.
 108. Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2006 Mar 1;58(1):46–57. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/pr.58.1.4>
 109. Samson WK, Resch ZT. The hypocretin/orexin story. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Sep;11(7):257–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920381>
 110. Heinonen M V., Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral

- tissues. *Acta Physiol* [Internet]. 2008 Apr;192(4):471–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.2008.01836.x>
111. Cai XJ, Liu XH, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch JRS, et al. Orexins and feeding: special occasions or everyday occurrence? *Regul Pept* [Internet]. 2002 Mar 15;104(1–3):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830270>
 112. Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent Feeding and Metabolic Actions of Orexins in Mice. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1998 Dec;253(2):241–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X98997509>
 113. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. *Brain Res* [Internet]. 1999 Mar 13;821(2):535–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064843>
 114. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mieux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience* [Internet]. 2001;108(2):177–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734353>
 115. Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* [Internet]. 74(4–5):683–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790431>
 116. Dun NJ, Le Dun S, Chen CT, Hwang LL, Kwok EH, Chang JK. Orexins: a role in medullary sympathetic outflow. *Regul Pept* [Internet]. 2000 Dec 22;96(1–2):65–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11102654>
 117. Lin Y, Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I, Iida M. Chronic central infusion of orexin-A increases arterial pressure in rats. *Brain Res Bull* [Internet]. 2002 Mar 15;57(5):619–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927364>
 118. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res* [Internet]. 1999 Jun 12;831(1–2):248–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412003>
 119. Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res* [Internet]. 1999 Sep 18;842(1):256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526122>
 120. Li Y, van den Pol AN. μ -Opioid Receptor-Mediated Depression of the Hypothalamic Hypocretin/Orexin Arousal System. *J Neurosci* [Internet]. 2008 Mar 12;28(11):2814–9. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.5447-07.2008>
 121. Russell SH, Small CJ, Kennedy AR, Stanley SA, Seth A, Murphy KG, et al. Orexin A interactions in the hypothalamo-pituitary gonadal axis. *Endocrinology* [Internet]. 2001 Dec;142(12):5294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713229>
 122. Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. *Acta Vet Scand* [Internet]. 2018 Dec 26;60(1):76. Available from: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-018-0430-4>

123. Nitkiewicz A, Smolinska N, Przala J, Kaminski T. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine ovary during the oestrous cycle. *Regul Pept* [Internet]. 2010 Dec 10;165(2–3):186–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688107>
124. Dall’Aglia C, Pascucci L, Mercati F, Polisca A, Ceccarelli P, Boiti C. Immunohistochemical detection of the orexin system in the placenta of cats. *Res Vet Sci* [Internet]. 2012 Jun;92(3):362–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528811001354>
125. Dall’Aglia C, Polisca A, Troisi A, Zelli R, Ceccarelli P. Immunohistochemical localization of orexin A and orexin type 2 receptor-positive cells in the placenta of dogs. *Acta Histochem.* 2014;116(5):989–92.
126. Kiezun M, Smolinska N, Dobrzyn K, Szeszko K, Rytelewska E, Kaminski T. The effect of orexin A on CYP17A1 and CYP19A3 expression and on oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Theriogenology* [Internet]. 2017 Mar;90:129–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093691X16305672>
127. Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Nov;98(5):1091–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084011>
128. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* [Internet]. 1988 Sep;44(3):837–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>
129. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2012;94:417–23.
130. Sun G, Tian Z, Yao Y, Li H, Higuchi T. Central and/or peripheral immunoreactivity of orexin-A in pregnant rats and women. *J Mol Endocrinol.* 2006;36:131–8.
131. Kanenishi K, Ueno M, Momose S, Kuwabara H, Tanaka H, Sato C, et al. Prepro-orexin mRNA expression in the rat brain is increased during pregnancy. *Neurosci Lett.* 2004;368:73–7.
132. Bazer FW, Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bayless K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Mol Hum Reprod.* 2010;16:135–52.
133. Bazer FW, Johnson GA. Pig blastocyst-uterine interactions. *Differentiation.* 2014;87:52–65.
134. Dobrzyn K, Smolinska N, Szeszko K, Kiezun M, Maleszka A, Rytelewska E, et al. Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *J Anim Sci.* 2017;95:338–52.
135. Smolinska N, Kiezun M, Dobrzyn K, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. Adiponectin, orexin A and orexin B concentrations in the serum and uterine luminal fluid during early

- pregnancy of pigs. *Anim Reprod Sci.* 2017;178:1–8.
136. Cataldi NI, Lux-Lantos VAR, Libertun C. Effects of orexins A and B on expression of orexin receptors and progesterone release in luteal and granulosa ovarian cells. *Regul Pept.* 2012;178:56–63.
 137. Bazer FW, Thatcher WW. Theory of maternal recognition of pregnancy in swine based on estrogen controlled endocrine versus exocrine secretion of prostaglandin F₂ α by the uterine endometrium. *Prostaglandins.* 1977;14:397–401.
 138. Nanmoku T, Isobe K, Sakurai T, Yamanaka A, Takekoshi K, Kawakami Y, et al. Effects of orexin on cultured porcine adrenal medullary and cortex cells. *Regul Pept.* 2002;104:125–30.
 139. Ziolkowska A, Spinazzi R, Albertin G, Nowak M, Malendowicz LK, Tortorella C, et al. Orexins stimulate glucocorticoid secretion from cultured rat and human adrenocortical cells, exclusively acting via the OX1 receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;96:423–9.
 140. Small CJ, Goubillon ML, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central orexin A has site-specific effects on luteinizing hormone release in female rats. *Endocrinology.* 2003;144:3225–36.
 141. Pu S, Jain MR, Kalra PS, Kalra SP. Orexins, a novel family of hypothalamic neuropeptides, modulate pituitary luteinizing hormone secretion in an ovarian steroid-dependent manner. *Regul Pept.* 1998;78:133–6.
 142. Barb CR, Matteri RL. Orexin-B modulates luteinizing hormone and growth hormone secretion from porcine pituitary cells in culture. *Domest Anim Endocrinol.* 2005;28:331–7.
 143. Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C. Role of orexins in the hypothalamic-pituitary-ovarian relationships. *Acta Physiol.* 2010;198:355–60.
 144. Karteris E, Randeva HS, Grammatopoulos DK, Jaffe RB, Hillhouse EW. Expression and coupling characteristics of the CRH and orexin type 2 receptors in human fetal adrenals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4512–9.
 145. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995;1:460–3.
 146. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2916–20.
 147. Brett KE, Ferraro ZM, Holcik M, Adamo KB. Prenatal physical activity and diet composition affect the expression of nutrient transporters and mTOR signaling molecules in the human placenta. *Placenta.* 2015;36:204–12.
 148. Baaziz N, Curry DL. Synthesis-secretion coupling of insulin: Effect of pregnancy and lactation. *Pancreas.* 1993;8:316–24.
 149. Nowak KW, Maćkowiak P, Świtońska MM, Fabiś M, Malendowicz LK. Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: In vivo and in vitro studies. *Life Sci.* 2000;66:449–54.
 150. Serpim G. Preeklampitik Gebelerde Serum Oreksin A Düzeyinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2018.

151. Yilmaz E, Celik O, Celik N, Celik E, Turkcuoglu I, Simsek Y, et al. Maternal and fetal serum orexin-A levels in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2013 Jan;39(1):139–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889404>
152. Yilmaz E, Celik O, Celik N, Simsek Y, Celik E, Yildirim E. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):388–90.
153. El-Sedeek MSEA, Korish AA, Deef MM. Plasma orexin-A levels in postmenopausal women: possible interaction with estrogen and correlation with cardiovascular risk status. *BJOG* [Internet]. 2010 Mar;117(4):488–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105164>



EKLER

EK-1 ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erken Gebelik Kayıplarında Orexin-A Seviyesinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DiĞER:	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 1539	Tarih: 23/11/2018
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgü KESME ZACAR	Haik Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması esastir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erken Gebelik Kayıplarında Orexin-A Seviyesinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op.Dr.Zeynep SOYMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma				
	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

(Handwritten signature)

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erken Gebelik Kayıplarında Orexin-A Seviyesinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 1690	Tarih: 01.02.2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve 23/11/2018 tarih ve 1529 Karar No ile uygun bulunmuş olan çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Prof.Dr.HafizeUZUN'un dahil edilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
				E	H	E	H	
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKİNPASA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erken Gebelik Kayıplarında Orexin-A Seviyesinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op.Dr.Zeynep SOYMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	ILAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKİNPASA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının alınması gerekmektedir

EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz.

Biz bu çalışmamızda, seçilmiş gruplara göre toplamda 87 olmak üzere düşük yapan, düşük riski olan ve gebe olmayan sağlıklı 18-35 yaş arası kadınlardan Orexin-A maddesi bakarak erken gebelik kayıplarında rolünün olup olmadığını araştırmaktayız.

Bu araştırmada, periferik kandan orexin-A seviyesinin bakılması için sizden yaklaşık 10 ml venöz kan alınacaktır. Özel bir tüpte santrifüj edildikten sonra elde edilen serumdan bu madde çalışılacaktır.

Çalışmada elde ettiğimiz verilerle, orexin-A'nın erken gebelik kayıplarındaki rolünün varlığı, bunun etyopatogenenezin değerlendirilmesine ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkıda bulunması amaçlanmaktadır. Araştırmanın sizin için tıbbi olarak bir yarar sağlaması söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu unutulmamalı ve doğrudan yarar görmemiz beklenmemelidir.

Bu uygulama ile ilgili oluşabilecek risk ve komplikasyonlar (istenmeyen sonuçlar); kan alma sırasında veya sonrasında bayılma, ağrı, morluk, şişlik sayılabilir. Nadir de olsa iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı, alerjik reaksiyonlar gibi bulgular görülebilmektedir. Ancak bu etkiler uzun süreli değildir. İstenmeyen bir yan etki durumunda uygulamayı yapan doktorunuza başvurmanız gerekmektedir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

HASTANIN BEYANI:

Sayın Dr Huriye Akyol Taştekin tarafından İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; Dr Huriye Akyol Taştekin, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (0212) 588 44 00 / 6542 veya 05415297744 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası:

Tarih-saat:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih-saat:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih-saat:

EK-3 OLGU RAPOR FORMU

Hasta Adı Soyadı:

Protokol No:

Tel No:

Yaş:

Boy:

Kilo:

SAT:

Gravida:

Parite:

Abortus:

Küretaj:

IVF:

Hastalık Özgeçmiş:

İlaç Kullanımı:

Sigara/Alkol Kullanımı:

Şikayeti:

Obstetrik/Jinekolojik Muayene:

Usg Bilgileri:

EK-4 ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Huriye AKYOL TAŞTEKİN

Doğum yeri ve tarihi: İslahiye 20.11.1986

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: drhuriyeakyol@gmail.com tel: 0(541) 529 77 44

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği- 2015-2019,

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi- 2005-2011,

İskenderun İbni Sina Anadolu Lisesi- 1997-2004,

İskenderun Yunus Emre İlköğretim Okulu- 1997

IV- Mesleki Deneyimi

Kastamonu Tosya Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim

SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi- Asistan Hekim (Aile Hekimliği)

SBÜ İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi- Asistan Hekim (Kadın Hast. ve Doğum)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: TJOD

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Poster:

1. 'Role of hematological markers on the prognosis and survival of ovarian cancer.' Bacanakgil BH, Kaban I, Unal F, Deveci M, Akyol H. 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology. 2017

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Kurslar:

1. MİJİD Temel Laparoskopik Cerrahi Kursu 21.02.2018

Kongre ve seminerler:

1. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi 21-25 Şubat 2018
2. Oral Kontraseptiflere Güncel Yaklaşım Nisan 2018
3. SBÜ 3. Kadın Doğum Günleri 11-12 Kasım 2017
4. TJOD İstanbul Pazar Toplantısı "Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis" 15 Ekim 2017
5. 4. Acıbadem Kadın Doğum Günleri 8-10 Nisan 2016
6. İstanbul Üniversitesi 6. Kadın Doğum Günleri 9-11 Aralık 2016
7. Acıbadem Kadın Doğum Günleri 8-10 Nisan 2016