



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MİSSED ABORTUSLARDA ADROPİN ve NİTRİK OKSİT
DÜZEYLERİ**

DR. HACER PAŞAOĞLU YAĞCI

UZMANLIK TEZİ

KARS 2016



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MİSSED ABORTUSLARDA ADROPİN ve NİTRİK OKSİT

DÜZEYLERİ

DR. HACER PAŞAOĞLU YAĞCI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları

Yard.Doç.Dr. Rulin DENİZ

Yard.Doç.Dr.Yakup Baykuş

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve uzun yıllar faydalanmaya devam edeceğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Yard.Doç.Dr. Levent Şahin'e, Yard.Doç.Dr. Haldun Arpacı'ya, Yard.Doç.Dr. Rulin Deniz'e, Yard.Doç.Dr. Yakup Baykuş'a, Yard.Doç.Dr. Nazan Ardiç'a, Yard.Doç.Dr. Hasan Çılgın'a, Yard.Doç.Dr. Yasemin Yavuz'a

Ayrıca bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımını esirgemeyen tez danışmanlarım Yard. Doç.Dr.Rulin Deniz'e, Yard.Doç.Dr Yakup Baykuş'a

Ayrıca tezimin planlanmasında ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Prof.Dr.Süleyman Aydın'a

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire ve hastane çalışanlarına,

Öğrendiğim pek çok şey için hastalarım,

Tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve çalıştığım süre boyunca zamanından çaldığım desteği, sabrı, sevgisi, varlığı için eşimeve hayatımıza anlam katan biricik kızım Ela Sare'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hacer Paşaoğlu Yağcı

Kasım 2016

ÖZET

Missed abortus, intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Adropin ve Nitrik Oksit kan düzeylerinin düşüklüğünün endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve bunun sonucunda missed abortusların etiolojisinde rol oynayabileceklerini düşünerek sağlıklı ve hasta gruplarında adropin ve nitrik oksit düzeylerini araştırdık. Çalışmaya, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 29 adet herhangi bir şikayeti olmayan ilk 20 hafta tamamen sağlıklı gebe ve Missed Abortus tanısı almış 30 olgu olmak üzere 59 gönüllü katılımcı dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular üç gruba ayrıldı: Grup 1: Sağlıklı olgular (n:29). Grup 2: Missed Abortus tanısı konulan olgular (n:30). Grup 3: Grup 2'deki olguların tedavi sonrası beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş olgulardan oluşmaktadır (n:30). Sağlıklı gebeler ile missed olguları adropin ve nitrik oksit düzeyleri karşılaştırıldı. Her 2 grup arasında adropin ve nitrik oksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin ve nitrik oksit düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Yaş, obstetrik parametreler (parite, gravida, yaşayan), biyokimyasal parametreler, boy-kilo-vücut kitle indexleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Literatürde missed abortuslarda nitrik oksit düzeylerinin bakıldığı çalışma bulunmakla birlikte adropin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Endotel fonksiyonunda nitrik oksit ve adropin moleküllerinin etkili olduğu düşünülerek bu çalışma planlanmış olup, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalar ile daha kesin sonuçlara varılmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Missed abortus, adropin, etiyoloji, nitrik oksit.

ABSTRACT

Missed abortus is a condition in which there is a loss of viability without the common symptoms such as bleeding and cervical dilatation. We hypothesized that endothelial dysfunction due to low blood levels of adropin and NO might be playing a role in the etiology of missed abortus. In order to test our hypothesis, we measured the blood levels of NO and adropin in patients and healthy individuals. 59 volunteers who applied to the Obstetrics Clinics of Kafkas University Medicine Faculty Hospital were included in the study. These 59 volunteers consisted of 29 healthy 20-week-pregnant women and 30 cases with missed abortus. Cases were classified into 3 groups as following; Group 1: healthy cases (n:29), Group 2: cases with missed abortus (n:30), Group 3: the same cases in group 2 right after treatment, when their beta hCG levels were below 5 ng/ml (n:30). Adropin and nitric oxide levels of missed abortus cases were compared with healthy pregnant women. Between the groups there was statistically significant difference regarding adropin and nitric oxide levels. Adropin and nitric oxide levels of missed abortus cases were compared with that of missed abortus cases with <5 ng/ml blood beta hcq levels. Regarding the adropin levels there was statistically significant difference between groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between groups regarding the nitric oxide levels. There was no statistically significant difference between groups regarding age, obstetric parameters (parity, gravida, alive child), biochemical parameters, height-weight-body mass indexes.

Although there are previous studies that link NO and missed abortus in the literature, our study was the first one to search the relationship between missed abortus and adropin. Since we planned this study considering the roles of NO and adropin in the

endothelial function, further studies in larger populations might be useful for more accurate results.

Keywords: Missed Abortion, adropin, nitric oxide, etiology



SİMGELER VE KISALTMALAR

aPTZ	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
β- hCG	: Human Chorionic Gonodotropin
CRL	: Crown-Rump Length
cNOS	: Yapısal (Konstitütif) NOS
DIC	: Dissemine Intravasküler Coagulasyon
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
IUGR	: Intrauterin Growth Retardation
iNOS	: Uyarılabilir (inducible) NOS
LH	: Luteinizan Hormon
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
PTZ_{sn}	: Protrombin Zamanı saniye
PTZ_{INr}	: Protrombin Zamanı INR
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VEGF	: Vasculer Endothelial Growth Faktor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1. Obstetrik Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Vücut Kitle İndeksi Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Tablo 3. Kontrol ve Hasta grubunun biyokimyasal özellikleri

Tablo 4. Sağlıklı gebeler ile Missed olguları adropin ve Nitrik oksit düzeyleri karşılaştırılması

Tablo 5. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Missed Abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının nitrik oksit düzeyleri karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar dizini.....	v
Tablolar Dizini.....	vi
İçindekiler.....	vii
1.Giriş ve Amaç.....	1
1.1.Abortusların Sınıflandırılması.....	1
1.2.İnsidans.....	6
1.3.Patoloji.....	7
1.4.Teşhis.....	8
1.5.Etiyoloji.....	9
1.6.Tedavi.....	15
1.7.Nitrik Oksit/Nitrik Oksit Sentaz (NO/NOS)	
1.7.1.Nitrik Oksit Sentezi.....	18
1.7.2.Nitrik Oksit Sentaz İzofomları.....	18
1.8.Adropin.....	19
2.Gereç ve Yöntem.....	22
2.1.Hasta Seçimi ve Takibi.....	22
2.2.Kan Örneklerinin Toplanması.....	23
2.3.Adropin Seviyesi Çalışma Prosedürü.....	23
2.4.Nitrik Oksit Seviyesi Çalışma Prosedürü.....	24

2.5. İstatistik.....	24
3. Bulgular.....	25
3.1. Yaş.....	25
3.2. Obstetrik Parametreler.....	25
3.3. Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi.....	26
3.4. Laboratuvar Değerleri.....	26
3.5. Sağlıklı gebeler ile Missed olguları adropin ve Nitrik oksit düzeyleri karşılaştırılması.....	27
3.6. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin ve nitrik oksit düzeylerinin karşılaştırılması.....	28
4. Tartışma.....	29
5. Sonuçlar.....	32
6. Kaynaklar.....	33
8. Ekler.....	43
Ek.1. Etik Kurul Onayı.....	43

1. GİRİŞ ve AMAC

Gebeliğin, fetüsün hayatta kalmaya yetecek kadar gelişmesinden önce herhangi bir yolla sonlanması abortus (düşük) olarak tanımlanmaktadır. Birleşik Devletler 'de bu tanım, son normal menstruasyonun ilk günü esas alınarak 20 haftadan önce gebeliğin sonlandırılmasıyla sınırlandırılmıştır. Abortuslar için sık kullanılan diğer tanımda ağırlığı 500 gr' dan az olan fetüsün doğurtulmasıdır. Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization) (WHO) 1977'de gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce ve/veya 500 gramdan daha az embriyo veya fetüs ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılmasına abortus denilmektedir (1). Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden sonraki bir-üç hafta arasında gerçekleşir. Başlangıçta desidua bazaliste kanama varken, implantasyon yerinde inflamasyon ve nekroz oluşmaktadır. Abortus nedeniyle görülen vajinal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırada yer almaktadır. Abortuslar erken gebelik kanaması yapması dışında neden olduğu obstetrik komplikasyonlar sebebiyle de kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde önemli yer işgal etmektedirler.

1.1.Abortusların sınıflandırılması;

A) Oluş zamanlarına göre:

1) Subklinik abortus (Belirlenemeyen abortus): Burada olay fekdasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşmektedir. Bu nedenle kadın gebe kaldığını fark etmemekte, ya zamanında bir menstrüel kanama ya da birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanmaktadır.

2) Erken abortus: Onikinci gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Abortusların %80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısına kromozomal anomaliler yol açmaktadır. Bu haftadan sonra düşük oranlarında hızlı bir azalma gözlenmektedir (2).

3) Geç abortus: Gebeliğin 13-20 haftaları arasında oluşan abortusdur.

B) Tamamlanma şekline göre:

1) Komplet abortuslar: Embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamen uterus kavitesi dışına atılmasıdır.

2) İnkomplet abortuslar: Embriyo veya fetüs ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vajinal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Kesin tedaviyi uterin kavitenin boşaltılması sağlamaktadır (3).

C) Oluş şekillerine göre:

1) Spontan abortuslar: Mekanik ya da farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gestasyonel haftadan önce sonlanmasıdır. Kadın yaşı arttıkça spontan abortus riski artmaktadır. Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük kadınlarda spontan abortus oranı %12 iken, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda bu oran %26' dır (4).

2) Zorlanmış (provake) abortuslar: Kendi aralarında ikiye ayrılırlar;

a) Medikal abortus (Terapötik abortus): Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikozu, sarılık, kanser veya fetusda anomali tespit edilmişse, gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, genetik hastalık saptanmışsa, pelvise aşırı radyasyon uygulanmışsa, fenilketonuri-galaktozemi gibi doğuştan metabolik hastalıklar varsa, medikal abortus önerilmektedir.

1987 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ; terapötik abortusun gerektiği koşulları belirledi (5);

- Gebeliğin devamı, annenin hayatını tehdit ediyor ya da onun sağlığını ciddi olarak bozuyorsa,
- Gebelik tecavüz veya ensest ilişki sonucu oluşmuş ise,
- Gebeliğin sürdürülmesi ağır anomalili veya mental retarde bir çocuk doğumuna neden olacaksa.

b) İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetüs açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. Onuncu gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir. Şahsın kendisi veya başkaları tarafından paramedikal aletler kullanılarak düşüküğün gerçekleştirilmesi kriminal abortus olarak değerlendirilirken, genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi ile sonuçlanan düşük şekline ise septik abortus denilmektedir (6).

D) Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir;

- 1) Abortus imminens (Düşük tehdidi)
- 2) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük)
- 3) Missed abortuslar
- 4) Habituel abortuslar
- 5) Septik abortuslar

1) Abortus imminens (Düşük tehdidi): Yirminci gebelik haftasından önce vajinal kanama olması şeklinde tanımlanır. Gebelerin %20-25’inde ilk aylarda damlama tarzında vajinal kanama oluşmaktadır. Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında abortus gerçekleşmektedir. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahve renkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilmektedir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte olmaktadır. Pelvik muayenede uterus beklenen gebelik haftasına uygun, serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü bulunmamaktır (7).

Klinik olarak abortus tehdidi, komplet abortus ve rüptüre olmamış ektopik gebeliği birbirinden ayırmak çoğunlukla olanaksızdır (5). Abortus imminens klinik tanısı olan gebelerin ultrasonografik muayenesi, gerçek bir düşük tehdidiyle ektopik gebelik, mol hidatiform, unembriyonik gebelik, missed abortus gibi hemen sonlandırılması gereken patolojik gebeliklerin ayırıcı tanısı açısından şarttır. Tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vajinal sonografi, seri serum kantitatif koryonik

gonadotropin (hCG) seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin, canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının kesinleştirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Eğer bir gestasyonel kese görülebiliyorsa ve serum hCG seviyesi 1000 mIU/ml'nin altındaysa gestasyonun canlı kalması olasılığı bulunmamaktadır. 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle ilişkilidir ancak bu gebeliğin intrauterin mi yoksa ekstrauterin mi olduğunu belirleyemez.

Düşük tehdidinin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Önerilmesine rağmen yatak istirahatı etkisi kanıtlanamamış olmakla birlikte koitustan ve ağır fizik aktiviteden kaçınma önerilmektedir. İlişi sırasında spermdeki prostaglandinlerle temasın, servikal uyarı nedeniyle endojen prostaglandin salınımının artmasınin, orgazm ve hatta meme başı uyarısının uterin kontraksiyonları başlatabilmesi nedeniyle koitustan kaçınmak teorik olarak savunulabilir.

2) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Düşük, tekil bir olay değil, bir süreçtir. Farklı olgular gibi sınıflandırılmalarına rağmen, kaçınılmaz ve tam olmayan düşükler, benzer klinik problemler göstererek aynı tedaviyi gerektirir. Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini göstermektedir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir. Tam olmayan düşükte, gebelik ürünleri uterus kavitesinden kısmen dışarı çıkmıştır, serviksin dış ağzından gözlenebilmektedir ve beraberinde kanama ile kramplar bulunmaktadır. Fetüs ve plasenta, 10 haftadan önce oluşan abortuslarda birlikte atılma eğilimindeyken, bundan sonraki haftalarda genellikle ayrı ayrı atılma gözlenir. Kaçınılmaz veya tam olmayan düşüklerde, fetal yaşam devam edemeyeceği için, gebeliği korumaya yönelik eylemler endike değildir. Tedavinin amacı daha fazla maternal kanama veya enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için uterusun boşaltılmasıdır.

3) Missed abortus: İnauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Fetüs uzun süredir ölmüş olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero kalması olarak tanımlanmasıdır. Kesin tanı ultrasonografide fetal kardiyak aktivitenin olmaması ile konmaktadır. Kesin bir zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir ve bunun herhangi bir klinik amaç için de bir yararı bulunmamaktadır. Ölü fetüsün atılmama nedeni bilinmemektedir. Bu tür vakaların bir kısmında uterin septum varlığı saptanmıştır (8). Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı

zamanlarda missed abortus tanımlamasında fetal ölümden sonra en az dört, bazılarında göre ise de sekiz haftanın geçmesi gerektiği öne sürülmekte idi. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile konulabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla ve β -hCG'nin (Human Chorionic Gonadotropin) yükselmediğinin saptanmasıyla hastalara missed abortus tanısı kolayca konulabilmektedir.

Missed abortus olgularında gebeliğin subjektif yakınmalarının kaybolmasının yanında çoğu kez kahverengi bir vajinal akıntı vardır. Olguların çoğunda ağrı şikâyeti çoğunlukla bulunmamaktadır. Bir süre uterus boyutları sabit kalabilir ancak meme değişiklikleri erken dönemde genellikle geriler. Takiplerde B-hCG artışı gözlenmez. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır (9). Gestasyonun, genelde fetüsün ölümünden önce ikinci trimestere ulaştığı olgularda fetal ölümü takiben gebelik ürünleri uterus dışına atılmazsa, gecikmiş olgularda ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilmektedir.

Missed abortusun en önemli komplikasyonu dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC). Plasentadaki yüksek miktardaki tromboplastin aktivatörü, DIC'i tetikleyen en önemli faktördür. DIC riski gestasyonel yaş ve fetal ölümün üzerinden geçen süre ile direkt ilişki göstermektedir. Dört haftadan önce risk çok düşüktür. Missed abortus tedavisi cerrahi ya da medikal olarak uterusun boşaltılmasıdır. Rh negatif olgularda işlem sonrası mutlaka anti-D immünglobulin uygulanması gerekmektedir.

4) Habituel abortuslar (Rekürren abortus): Bu durumun çeşitli sayı ve sıra kriterleriyle tanımı yapılmıştır. Geleneksel olarak son menstürüasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş, üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1-2'si arka arkaya üç veya daha fazla spontan abortus yaşamaktadır (10). Etiyolojide anatomik anomaliler %12-16, endokrinolojik sorunlar %17-20, enfeksiyonlar %0.5-5, antifosfolipid antikor sendromu dâhil immunolojik faktörler %20-50 oranında tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında olası bir neden saptanamamaktadır (11). Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde, araştırmaya başlamak için kesin kriterler ve belirli bir düşük sayısı bulunamamaktadır. Bu konudaki karar kişiselleştirilmeli ve kadının yaşı, çiftin anksiyete düzeyi, kişisel ve ailesel öykü gibi durumlar göz önünde

bulundurulmalıdır. Günümüzde tekrarlayan gebelik kaybı, birbirini takip etmesi şart olmamakla birlikte üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Birçok yazar, özellikle, gebelik kaybindan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise, önceki gebelik kaybindaki konsepsiyon ürününün normal karyotipte olması ve infertil çift olması gibi durumlarda, birbirini takip eden iki spontan düşüğü bulunan çiftlerde klinik araştırma ve tedavi yapılmasını uygun görmektedir.

5) Septik abortuslar: Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yaygın bir enfeksiyon tablosu vardır. Endometrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit, endokardit ve septisemi gibi yaygın bir enfeksiyon tablosu oluşabilmektedir. Patojen ajanların başında E.coli ve diğer enterik gr(-) bakteriler olmak üzere, B hemolitik streptokoklar, anaerobik ajanlar, bacteriodes, stafilokoklar ve clostridiumlardır. Clostridium perfiringes gibi şiddetli hemolitik egzotoksini olan bir ajan mevcutsa böbrek yetmezliği hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkmaktadır. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC, paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilmektedir. Tedavide temel prensip uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır. Eğer enfekte doku alınamıyorsa adneksiyal veya myometriyal abse oluşumu varsa histerektomi ve salpingooferektomi yapmak gerekebilmektedir.

1.2. İnsidans

Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'i, 4. ile 20. gebelik haftaları arasında abortus ile sonlanmaktadır. Ne var ki klinik olarak fark edilen ve fark edilmeyen gebelikleri de hesaba kattığımızda, gerçek erken gebelik kaybı oranları yaşa bağlı olarak iki ile dört kat daha fazladır. Hassas insan koryonik gonadotropin (hCG) kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur (3). Çeşitli çalışmalar abortus oranlarının önceki obstetrik öykü ile değiştiğini göstermektedir (12-14). İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı olan kadınların abortus riski nispeten daha düşük olmaktadır (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek gebeliklerindeki düşük riski (%19-24) çok daha fazladır. Klinik olarak fark edilmiş iki kaybı takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır (12). Bu bilgiler

tekrarlayan gebelik kayıpları ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirmektedir. Çünkü önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekmektedir (15). Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 35-40 yaş arası risk %17-28' dir. 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52'dir (16,17). Eğer tanımlanmış ve fark edilmeyen gebelik kayıpları göz önüne alınırsa, 40 yaş üstü kadınlardaki gebelik kaybı %75'e ulaşır veya %75'i geçer.

1.3.Patoloji

Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik ürünü kısmen veya tamamen desidua basalisten ayrılır ve böylece uterus yabancı cisim haline gelen gebelik ürününü atmak için kontraksiyonlara başlar (8). Kесе açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış masere bir fetüsü çevrelediği görülür ya da kese içinde görülebilir bir fetüs olmayabilir ve buna da blighted ovum (unembriyonik gebelik) denir. Tüm abortus materyallerinin histolojik incelemesinde plasental villuslarda dejenerasyon görülmüştür (18). Kan molü yada carneous mol, ovum etrafına olan kanama sonucunda pıhtılaşmış kandan bir kapsülle çevrili ovumdur. Kapsül değişken kalınlıktadır ve dejenere koryonik villus her yanına dağılmıştır. İçindeki küçük, sıvı içeren boşluk, eski kan pıhtısının kalın duvarlarıyla komprese olmuş ve bozulmuş görünür. Tutulan fetüs yumuşamaya uğrayabilir. Kafatasının kemikleri kollabe olur ve abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve in utero olarak ya da en hafif bir dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. Fetusun rengi mat kırmızı bir renge dönüşür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar. Fetüs kendisi ile komprese olduğunda ve bir fetüs compressus oluşturmak üzere kurduğunda amniyotik sıvı absorbe edilebilir. Bazen fetüs en sonunda o kadar kuru ve komprese hale gelir ki parşömene benzer ve fetüs papyraceous olarak adlandırılır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

1.4. Teşhis

Tanıda öncelikle yapılması gereken dikkatli bir öykü almaktır. Son adet tarihi özellikle sorgulanmalı ve adet düzeni mutlak sorulmalıdır. Çoğu kez hastalar sekonder bir amenore sonrası olan vajinal kanama şikâyeti ile başvururlar. Bu hastaların ayırıcı tanısında olası servikal polipler, vajinit, servikal karsinom, gestasyonel trofoblastik hastalık, ektojik gebelik, alt genital traktüs travmaları ve yabancı cisim düşünülmelidir. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre leke tarzında, bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Abortus olayının ilerleyişine göre düşen parça öyküsü alınabilir. Eğer gebelik önceden biliniyorsa gebelikte yapılan muayene ve laboratuvar bulguları sorgulanmalıdır.

Pelvik muayenenin zorlamadan ve kolay bir biçimde yapılması gerekir. Önce spekulum ile kanamanın nereden olduğu (uterus kavite, portio vaginalis, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı ve abort materyalinin kavite dışına atılıp atılmadığı anlaşılmalıdır.

Ultrasonografi, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz bir tanı aracıdır. İlk trimester kanamalarının değerlendirilmesinde temel bir role sahiptir. Çünkü gebeliğin intrauterin olup olmadığı; intrauterin ise, embriyonun canlı olup olmadığını en kısa yoldan gösteren yöntemdir. İntrauterin gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş, kalın ekojenik bir halkayla çevrili küçük bir sıvı boşluğu ve gestasyonel sac'tır. Endovaginal transduserlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tespit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son normal menstruasyon periyoduna göre dört-beş hafta arasında ve ortalama gestasyonel sac çapı sadece 2-3 mm.dir (19,20). Erken embriyonik yapılar genellikle gestasyonel kese yaklaşık 10 mm ortalama sac çapına ulaşıncaya kadar görülmez ve sürekli olarak görülebilmesi için 15 mm ortalama çapa ulaşması gerekmektedir. Görülen bu ilk yapı, gelişen amniotik kese ve yolk sac kombinasyonudur. Embriyo ultrasonografik olarak 2-3.9 mm'lik CRL (Crown-Rump Length) varken görülebilir ve bu menstrüel yaşa göre 30-40 gün arasıyla uyumludur. Tüm yaşayan embriyolarda CRL 5 mm'ye ulaştığı zaman kardiyak pulsasyon görülebilir. Bu zamanda ortalama kese çapı 15-18 mm ve menstrüel yaş 6.5 haftadır (21).

Human koryonik gonodotropin (HCG) sinsityotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. HCG'in ikiye katlanma zamanı gestasyonel yaşla korelasyon

göstermektedir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum hCG seviyesi eksponansiyonel olarak artmaktadır. Bu süre zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak hCG'in ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir. 48 saatten fazla bir süre zarfında hCG'deki %66'lık bir artış %85 güven seviyesi ile viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır (22). Serum progesteronu, hCG seviyelerine bakılma ve ultrasonografi yapma imkânı olmayan yerlerde, normal ve anormal gebeliklerin öngörülmesinde kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri prediktivitesi %100 olmamakla beraber, kuvvetle anormal gebeliği düşündürmektedir. Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür. Bu nedenle serum progesteron düzeyi tek başına nonviable gebelik belirlenmesinde kullanılmamalıdır (23).

1.5. Etiyoloji

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer (4). Etiyolojiyi fetal, maternal, paternal nedenler olarak üç bölümde incelenebilmektedir. Fetüse ait sebepler, malformasyonlar ve kromozom anomalileridir. Maternal faktörler arasında enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, uterus anomalileri, kronik debilizan hastalıklar, ilaç kullanımı, çevresel faktörler, travma ve laparotomi sayılabilir.

1) Fetüse ait faktörler: Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'inin 4. ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlandığı belirtilmektedir.

Abortusların %80'inden fazlası ilk 12 hafta içinde olmakta ve bu oran bundan sonra hızla düşmektedir. Bu erken abortusların yaklaşık %50 ile 60'ı Fetusun bir kromozomal anomalisiyle bağlantılıdır.

Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte birinin annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlı olduğu söylenmiştir (24). Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mosaizm oluşturur (25,26). Otozomal trizomi, ilk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomalidir. Trizomiler izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonun sonucu

olabilirler. Abortuslarda birinci kromozom dışındaki tüm otozomlarda trizomiler tanımlanmıştır. 13, 16, 18, 21, 22 nolu otozomlar en sık olanlarıdır. Hiç bir yeni doğanda trizomi 16 görülmemesi bunun ileri derecede fatal olduğunu göstermektedir.

Monozomi X (45,X0) ikinci sık kromozomal anomalidir. Monozomi X (45,X0), %14.6 oranı ile tek başına en sık rastlanan anormalliktir. Monozomi Y olgularına hiç rastlanmamıştır. Otozomal monozomi son derece nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz. Geriye kalan kromozomal anomalilerin çoğu poliploidilerdir. Triploidi (%15) sıklıkta hidropik dejenerasyon ile birlikte dir. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Tetraploid abortuslar nadiren canlı doğar ve sıklıkla gestasyonun erken döneminde abortusa uğrarlar. Abortus materyalinin karyotipini saptamak düşüğü açıklayabilir (anöploidi), dengesiz translokasyon söz konusu olduğunda ebeveyninde kromozomal translokasyon lehine kanıt oluşturabilir ya da normal bulunduğu genetik dışı bir nedene işaret edebilir. Ne var ki karyotipin normal bulunması genetik nedenleri tamamıyla dışlayamaz ve normal bir dişi karyotip doku kültüründeki maternal hücrelerin kontaminasyonu sonucu olabilir.

2) Maternal faktörler: Anneye ait faktörler daha ziyade birinci trimester sonu ile ikinci trimester abortuslarına sebep olmaktadır.

a) Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar gebelik kayıplarının potansiyel sebepleri arasında yer almakla beraber çok tartışmalı bir konudur. Düşüklerde spesifik enfeksiyöz ajanların risk faktörü olarak ileri sürüldüğü periyodik raporlara rağmen bakteriyel veya viral enfeksiyonların tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasında mekanizmalar halen belirsizdir.

Bazı virüslerin doğrudan fetüsü ve plasentayı infekte ederek, villus enfeksiyonu ve doku hasarı ile gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Patolojik organizmalara karşı oluşan immun yanıt gebelik kaybı ile ilişkili olabilir. Bazı yazarlar, genital ureaplasma veya mycoplasma enfeksiyonları ve spontan düşükler arasında ilişkiler bildirmişlerdir. Toxoplasma gondii, listeria monocytogenesis, campylobacter türleri, herpes virüs ve cytomegalovirusün de gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğu söylenmiştir. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada annede enfeksiyona karşı abartılmış immün cevabı yansıtan anti-

chlamydia antikorlarının prevalansının yüksek bulunması üzerine ileri sürülmüş, fakat daha sonra yapılan başka bir prospektif çalışmada anti-chlamydial antikorlar ve tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Temmerman ve arkadaşları, spontan abortusun bağımsız olarak maternal HIV-1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (27). Son zamanlarda düşük riski ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada, gestasyonun 14. haftasından önce yapılan prenatal vizitte bakteriyel vajinozis tanısının 20. gestasyonel haftadan önce beş kat artmış bir gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka geniş çalışmada ise bakteriyel vajinozisin erken gebelik kaybını göstermediği ancak 13. gestasyonel haftadan sonra gebelik kaybında makul bir risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (28-32).

b) Endokrin bozukluklar: Artmış gebelik kaybı riskine predispozan endokrin faktörler arasında tiroid hastalığı, diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve luteal faz defektleri bulunmaktadır. Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anormallikleri eşlik etmektedir. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Halen tartışılabilir da klinik olarak ötiroid olan hastalarda dahil, antitiroid antikor varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Başka bir çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı çok düşük bulunmuş fakat tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve belirgin hastalığı olup da yeterli ekzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek tiroid stimulan hormonu (TSH) bulunanlarda belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (33,34).

Metabolik regülasyonu iyi olan diyabetik kadınların gebelik kaybı yaşama ihtimali nondiyabetik kadınlardan fazla değildir. Fakat ilk trimesterde artmış kan glukoz ve glikolize hemoglobin seviyeleri olan diyabetik kadınlar, spontan düşükler için önemli ölçüde artmış risk altında olduğu saptanmıştır. Hem spontan abortus hem de majör konjenital malformasyonlar insüline bağımlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır (35,36).

Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Gebeliğin onuncu haftasından önce

oluşan gebelik kayıpları progesteronun normal düzeyde üretimi veya kullanımı ile ilişkili bir dizi değişiklikten kaynaklanabilmektedir. Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açabilmektedir. Luteal faz defektlerinin bazılarında luteinizan hormonunun (LH) fazla salgılanmasını da içeren çeşitli sebepler bulunmaktadır. Birçok çalışma artmış LH seviyeleri ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki saptamıştır. Geçmişte bu ilişki, LH'ın kendisinin yan etkilerine ya da polikistik over sendromlu kadınlarda LH'ın indüklediği hiperandrojenizme dayandırılmaktadır (37,38).

c) Beslenme bozuklukları: Çok ileri derecedeki beslenme bozukluklarının abortusa yol açabileceği vurgulanmaktadır. Diyetle herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri yoktur.

d) Toksik etkenler: Birçok çalışma sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan abortus riskini attırdığı sonucunu desteklemekte; sigara içmenin yan etkileri 10 sigara/gün kadar içenlerde belirgin hale gelmektedir. Sorumlu mekanizmalar belli değildir fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vasokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabileceği düşünülmektedir (39,40). Gebeliğin ilk sekiz haftasında, sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (41). Kline ve arkadaşları, abortus riskini alkol kullanmayanlarla karşılaştırdıkları çalışmada, haftada iki defa alkol alan kadınlarda riskin iki katına, her gün alkol alan kadınlarda ise üç katına çıktığını bildirmişlerdir (42). Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma ağır kafein tüketiminin (günde 300mg'dan fazla- üç fincan kahveye eş değer), spontan abortus riskinde hafif (iki kattan az) bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur (43-45).

Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve başka organik solventler, ağır metallere maruziyet (civa, kurşun) düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir (46). Video gösterim terminalleri ve eşlik eden elektromanyetik alanlara maruz kalma abortus riskini attırmamaktadır (47). İsoetretinoin kesinlikle yükselmiş spontan düşük

insidansı ile ilişkilidir (48). Sekizinci ile 15. gestasyonel haftalar arası embriyonun en fazla radyasyon kaynaklı mental retardasyona açık olduğu zamandır. Son kanıtlar ışığında, beş rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk bulunmamaktadır. Brent'e göre 20 rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmeyecektir (49). Tek bir teşhis amaçlı x ışını işleminden dolayı fetusun radyasyona maruz kalmış olması terapötik bir abortus için endikasyon değildir. Tek başına hiçbir teşhis amaçlı yapılan işlem, gelişmekte olan fetus veya embriyonun iyi halini anlamlı düzeyde tehdit edecek kadar radyasyon yaymamaktadır (49,50).

e) Genital organ anomalileri, pozisyon bozuklukları ve tümörleri: Uterus kavitesini çok küçülten konjenital anomaliler (füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septum v.s) myom, fibromyomlar (özellikle submuköz ve intramural olanlar) aşırı retrofleksiyon durumundaki inkansere uterus olguları genelde geç abortus insidansında artışa neden olmaktadır. Uterin anomaliler uzun zamandır gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Konjenital uterin malformasyonlu kadınlardaki gebelik kayıplarının patogenezi tam bilinmemektedir. Fakat genel olarak azalmış intrauterin hacimle veya vasküler desteğin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (51). Bikornuat uteruslu kadınlarda yapılan çalışmalarda düşük oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Konjenital uterin anomalilerle ilişkili olarak oluşan servikal yetmezlik insidansı bikornuat uterusu olanlarda en yüksektir ve vaka serilerinde servikal serklajın fetal yaşam beklentisini yükseltebildiği gösterilmiştir (52-54). Septat uterus en sık görülen gelişimsel uterin anomalisidir. Hem tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını kapsamaktadır. Ayrıca kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (55-57).

Büyük ve multiple uterus leiomyomlarının abortusla ilişkili olarak buldukları yer, büyüklüklerinden daha önemli olmaktadır. Gebelik sonuçları submuköz myomlarla kötü yönde etkilenirken subseröz veya 5-7 cm altındaki intramural myomların gebeliği etkilemediği düşünülmektedir. Uterin myomlar kavitede distorsiyona neden olmadığı ve cerrahi tedavi gerektiren myoma spesifik herhangi bir semptom eşlik etmediği

sürece cerrahi endike değildir (58-61). Asherman sendromu da abortus insidansını arttırmaktadır. Konjenital uterin anomaliler birinci trimester kayıplarının %10-15'inden sorumlu tutulmaktadır.

f) Travmalar: Gebeliğin 14. haftasından önceki dönemlerdeki elektrik çarpmaları, amniyosentez girişimleri, ateşli ve delici silah yaralanmaları, trafik kazaları ve ekstra genital orijinli peritonitis tabloları sayılabilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında % 4 olmaktadır (6).

g) İmmünolojik hastalıklar: İmmun tolerans sistemi yetersiz olan olgularda fetüs immünolojik olarak reddedilmektedir. Sorumlu immünolojik mekanizma gebeliğin sonlandığı devreye bağlı olarak olarak değişmektedir. Preimplantasyon döneminde ve implantasyonun sonuna kadar (13. gün) hücrel immün mekanizma erken abortuslardan sorumludur. Kan grubu uyumsuzluklarında özellikle ABO, Rh, Kelly ve subgrup uyumsuzlukları abortusa neden olmaktadır. Paternal ve maternal orijinli antijenlerin bazen benzerlikleri, bazen de farklılıkları abortusa neden olabilmektedir. Anne ve babanın MHC (özellikle HLA klas-II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri (lenfositleri) ile ilişti oldukları takdirde, anti-paternal antikorlar oluşmakta ve düşükler önlenmektedir (62). İmplant olan fetusun annenin bağışıklık sistemi tarafından fark edilmesini önlemeye yönelik birçok mekanizma var ise de hem insan hem de hayvan çalışmaları fetal antijenlere karşı oluşmuş bağışıklık cevaplarının varlığını göstermiştir. Bu cevabın maternal fetal yüzeyde kontrolü kritik öneme sahiptir. Progesteronun üreme sistemindeki bağışıklığı baskılayıcı etkisini, implante olan semiallojenik fetüsün devamlılığının sağlanmasında kısmen sorumlu olduğu öne sürülmektedir (63-65). Gebeliğe özgü antijenlere karşı humoral cevap oluşmaktadır Ayrıca tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda endometriyum antijenlerine karşı gelişmiş bir humoral cevap oluşabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı ve antifosfolipid antikor sendromu ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antifosfolipid antikorlar ile trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye antifosfolipid antikor sendromu denilmektedir. Antifosfolipid antikor tanısı alması için

linik bulgulardan bir veya daha fazlası ve laboratuvar bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip olması gerekmektedir (1,66,67).

h) Annenin diğer hastalıkları: Annede, kronik renal ve hipertansif hastalıklar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, endometriozis, Wilson hastalığı abortus nedeni olabilmektedir.

3) Paternal faktörler: Bu konuda çok az şey bilinmektedir. Spermdeki transloke kromozomlar abortusa yol açabilmektedir. Steril erkeklerden elde edilen sperm örneklerinin %40'ında adenovirus ya da herpes simplex virüsü bulunmuştur. Virüsler hücrelerin %60'ında latent formda tespit edilmiştir ve aynı virüsler abortuslarda da bulunmuştur. Gametlerin fertilizasyon öncesi kadın genital sisteminde yaşlanması abortus ihtimalini arttırmaktadır. Oligospermi veya hiperspermi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabilmektedir (1,5,6).

1.6. Tedavi

Abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir:

- Cerrahi tedavi
- Medikal tedavi
- İzleyici yaklaşım

Cerrahi Teknikler:

1. Dilatasyon ve Küretaj: Ülkemizde ve dünyada en sık uygulanan tedavi şeklidir. Gebelik canlı değilse, hastanın ateşi, enfeksiyon bulguları, inatçı ve fazla miktarda kanaması varsa veya takip olanakları kısıtlıysa gereklidir. Deneyimli ellerde çok etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya lokal anestezi altında, mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde yapılabilmektedir. Uterusun tam boşaltılamaması, perfore edilmesi, işlem sonrası enfeksiyon gelişmesi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Asherman sendromu riski vakum aspirasyonun ardından keskin küretaj yapılan olgularda en fazladır. Şüpheli olgular dışında rutin antibiyotik profilaksisine gerek bulunmamaktadır. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

2. Histeretomi, histerektomi: Histeretomi prensip olarak küçük bir sezaryen ameliyatıdır. Günümüzde bir abortus yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Histerektomi ise tıbbi endikasyon varsa yapılmaktadır. Histeretomi operasyonunun bir avantajı da sterilizasyon yapma şansını da vermesidir. Bu yöntemler postoperatif morbidite yüksekliği nedeniyle fazla kullanılmamaktadır.

Medikal Tedavi:

Cerrahi tedaviden kaçınan, spontan rezolüsyon için beklemeyen olgular için bir seçimdir. Abortus indüksiyonu sırasında dilatasyon nedeniyle meydana gelebilecek servikal travmaların önüne geçebilmek için serviksin önceden hazırlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla Prostaglandin E1(PGE1) (mizoprostol) kullanılması önerilmektedir.

Medikal abortus yaptırmak için kullanılan yöntemler:

1) Oksitosin perfüzyonu

2) İntraamniotik hipertonik maddeler

a) Hipertonik tuz solüsyonu, %20-25 dilüsyonlu olarak hazırlanır ve 150-200 cc intraamniyotik verilir. Komplikasyonları; DIC, hipernatremi ve serebral ödemdir.

b) Hipertonik üre, % 30'luk solüsyonu 200 cc intraamniotik olarak verilir.

3) Rivanol: İkinci trimesterde tıbbi tahliye ve intrauterin mort fetüs (ölü çocuk) vakalarının sonlandırılmasında intraamniyotik ve ekstraamniyotik olarak kullanılmaktadır. İntraamniyotik rivanol %1'lik olarak kullanılır. Bildirilen nadir komplikasyonlar rivanolün miyometriyum veya over dokusu içine verilmesinden dolayı oluşan akut nekrozlara bağlıdır. Ekstraamniyotik rivanol %0,1'lik olarak uygulanır. Foley kateter intraservikal yerleştirilir ve ağırlıkla tercihen bacağı asılır.

4) Prostaglandinler: Vajinal PGE1 oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonlanmasını sağlayabilmektedir (66). Medikal yöntemlerle ilk trimester missed abortusların sonlandırılmasında vajinal PGE1 kullanılması % 77 oranında başarılıdır (67). Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır (68). Yedi haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır

(69). Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vajinal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

5) RU-486 (mifepriston): Antiprogesteron etkili maddedir. Hayvan deneylerinde erken gebelik haftalarında abortus yaptırdığı saptanmıştır.

İzleyici Yaklaşım: Hastada cerrahi girişimi zorunlu kılan komplikasyonların hiçbiri yoksa konservatif kalınabilir. Olguların çoğunda 72 saat içinde olay sonuçlanır.

1.7. Nitrik Oksit/Nitrik Oksit Sentaz (NO/NOS)

NO, çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerde yer alan, organizmanın hemen her yerinde bulunan, yüksek afiniteye sahip, en düşük molekül ağırlıklı, reaktif, memeli hücresi sekresyon ürünüdür. Serbest radikal yapısından dolayı yarı ömrü çok kısadır (2–30 sn). Reseptörlerden bağımsız olarak membranlardan kolayca diffüze olabilir. Tüm bu özellikleri ile NO ideal bir haberci moleküldür (70,71).

Hücreler arasında sinyal iletiminde yer alan hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörleri gibi moleküllerin çoğu sıklıkla plazma membranı ile bağlantılı olan spesifik protein reseptörleri olarak görev yaparken, NO üretildiği hücreden dışarı diffüze olmakta ve spesifik moleküler hedeflerinin bulunduğu hedef hücrenin içine girerek etkisini göstermektedir (72).

NO'nun çok sayıda ve kompleks biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Döllenmeden hemen sonra erkek gametositlerinde bulunan NOS aktivitesi yumurtaların aktivasyonu için gereklidir. Bundan sonraki gelişim işlemlerinde de pek çok fizyolojik reaksiyonun gerçekleşmesinde rol almaktadır (72).

Nitrik oksit, başta düz kas gevşemesi olmak üzere pek çok fizyolojik ve patofizyolojik olayda rol alır (70,73). Nitrik oksit, dolaşım sisteminde vazodilatatör, lokal kan akımı ve sistemik kan basıncını düzenleyici ve endoteli koruyucu etki yapmaktadır (70). Vasküler endotelde bazal NO salınımı vardır. Kan akışının damar endoteli üzerindeki mekanik etkileşimi de endotelden NO salınımına yol açar. Alt üriner ve genital sistemde düz kas tonusunun ve kan akımının düzenlenmesinde, sekretuar fonksiyonlarda rol oynar (74).

1.7.1. Nitrik Oksit Sentezi

Nitrik oksitin karakterize edilmiş en önemli hedef molekülleri; demir, kükürt ve oksijen türevi yapılarıdır (75-77). Nitrik oksit, sitokrom P-450 redüktazın homoloğu olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden sentezlenir. NO sentezlenirken NOS dışında moleküler oksijen ve dört tane kofaktöre ihtiyaç duyar. Bu kofaktörler; hem, flavin adenin dinukleotid (FAD), flavin mono nukleotid (FMN) ile tetrahidrobiyopterin'dir (BH4). NOS uyarıldığında, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomu, L-arginine girerek NO ve sitrullin üretilmektedir (78). NOS ekspresyonu ve aktivitesi transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel mekanizmalarla düzenlenir (72).

1.7.2. Nitrik Oksit Sentaz İzofomları

NOS enziminin izoformlarının, farklı hücre tiplerinde bulunduğu, farklı yerlerde lokalize olduğu; regülasyonları, katalitik özellikleri ve inhibitör duyarlılıklarının değişik olduğu bildirilmiştir (72).

Nitrik oksit sentaz geni, fizyokimyasal ve kinetik özelliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır;

I-Yapısal (Konstitütif) NOS : cNOS

II-Uyarılabilir (inducible) NOS : iNOS (NOS2)

I- Yapısal (Konstitütif) NOS: cNOS: Bu izoformun ayırıcı özelliği aktivitesinin kalsiyuma (ikincil haberci olarak) bağımlı olmasıdır. Hücre içi iyonize kalsiyumu artıran her türlü etkileşim, cNOS'un aktive olmasını sağlar ve NO sentezlenir. Ancak uyarı sonlanınca, hücre içi kalsiyum da azalır, enzim aktivitesi ve NO sentezi de buna paralel olarak azalır. Bu nedenle bu izoform, normal biyolojik sistemlerde düşük miktardaki NO sentezinden sorumludur. Yapısal NOS'un nNOS (nöronal NOS/NOS1) ve eNOS (endotelial NOS/NOS3) olarak adlandırılan iki izoformu mevcuttur. Bu enzimlerin hücre içi yerleşimleri farklıdır. Hücrede eNOS esas olarak hücre membranına bağlı bulunurken nNOS sitozolde bulunmaktadır (79).

2) Uyarılabilir (inducible) NOS : iNOS (NOS2): Sitozolde bulunmaktadır. iNOS kalmodulinle sıkı bağlandığından aktive olması için kalsiyuma bağımlı değildir. iNOS, enfeksiyon, enflamasyon veya vasküler travma gibi sebeplerle indüklendiği zaman NO üretimi, yapısal formdaki gibi kısa sürmez, saatlerce hatta günlerce devam edebilir.

Diğer formların ürettiğinden 100–1000 kat fazla NO üretilir. iNOS hücre yapısında mevcut değildir.

Sistemik kan basıncının düzenlenmesinde rol alan nitrik oksid (NO), Vasculer Endothelial Growth Faktor (VEGF) ile indüklenen angiogenez ve hiperpermeabilitede de kritik, hayati bir role sahiptir. VEGF, endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) enziminin up regulasyonunu ve buna bağlı olarak NO salgısını indükler. Endojen olarak üretilen NO da sonuçta VEGF sentezini artırır.

eNOS'un farmakolojik blokajı ya da genetik olarak bozukluğa uğraması VEGF ile indüklenmiş angiogenezi ve hiperpermeabilityyi inhibe eder (80). eNOS blokajı yada eksikliği, oksijenle indüklenen retinal vasoklüzyonu ve vitroz neovaskularizasyonu azaltmaktadır (81).

eNOS'un aksine, indüklenebilir NOS (iNOS), VEGF reseptörünü down-regüle ederek angiogenezi inhibe edebilmektedir. İskemik retinopati ile ilgili bir fare modelinde iNOS, VEGF ile sürdürülen neovaskularizasyonu inhibe etmektedir (81).

1.8. Adropin

Son yıllarda endotel disfonksiyonu ve endotel fonksiyonunun korunması odaklı araştırmalarda vasküler hemostazın sağlanmasında önemli etkisi olduğu öngörülen yeni bir molekül tespit edilmiştir. Adropin adı verilen peptid yapıdaki bu molekül ilk olarak 2008 yılında Kumar ve çalışma arkadaşlarınca enerji-lipid metabolizması ve insülin tepkisinin muhafazasında bağımsız bir etken olarak tanımlanmıştır (82).

Adropin 76 aminoasitten oluşmuş ve 4499.9 Da moleküler ağırlığa sahiptir. İnsan, fare ve sıçanlarda aminoasit dizilimi %100 olarak aynıdır. Yarılanma ömrü 3 ila 30 dakika olduğu tahmin edilen adropinin insan kanında normal şartlar altında 3.4–4.5 ng/mL gibi bir konsantrasyona sahip olduğu belirtilmektedir.(83) C57BL/6J tipi fareler üzerinde yapılan yüksek yağlı beslenme çalışmaları esnasında farkedilmiş ve izole edilmiştir. Araştırmalar sonucunda yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde kan serumu adropin miktarında önemli artış ve insülin tepkisi ile glukoz intoleransında gözle görülür değişimler kaydedilmiştir. (82). İlerleyen çalışmalarda vasküler fonksiyon ve insülin duyarlılığının yakın ilişkisi olduğundan yola çıkılarak adropinin de endotel doku üzerinde direk etkisinin olup olmadığı araştırma konusu haline getirilmiştir.

Adropinin endotel üzerine etkisi ilk olarak 2010 yılında Lovren ve grubu tarafından çalışılmış ve bu yöndeki hipotezleri kanıtlar nitelikte sonuçlar elde edilmiştir (84). İn

vitro ve invivoda Balb/c fareler kullanılarak yapılan araştırmada, dışarıdan adropin verilen endotel hücresinin daha yüksek proliferasyon gösterdiği, yer değiştirim hızlarının arttığı ve kapillar tıp formuna büründükleri gözlemlenmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinin daha az geçirgenlik ve TNF-alfa kontrollü apoptoz geçirdiği kaydedilmiştir. Sonuçlara dayanarak adropinin endoteli koruyucu ve sürdürülebilirliğini sağlayıcı rolü olduğu kanaatine varılmıştır. Adropinin eNOS ekspresyonunu (VEGFR2)-phosphatidylinositol3-kinase-AKt yolağıyla yukarı doğru regüle ederek endotel fonksiyonun işleyişini devam ettirdiği ve endotel disfonksiyona karşı koruyucu nitelikte olduğu çıkarımına gidilmiştir (84).

Çalışmanın devamında fareler üzerinde arka bacak iskemi modeli yaratılmış ve adropin tedavisinin perfüzyonu ve kılcal damar yoğunluğunu artırdığı gözlemlenmiştir (85). İnsan odaklı yapılan çalışmalarda da Adropinin endotel disfonksiyonuna bağlı hastalıklarda tanı amaçlı bağımsız bir faktör olabileceği yönünde hipotezler test edilmiştir. Wu ve arkadaşları 392 hastanın katıldığı klinik çalışmasında kan serumundaki adropin miktarının koroner ateroskleroz derecesi ile ters orantılı olarak değiştiğini saptamıştır. ELISA yöntemi kullanılarak kan serumundaki adropin miktarları tüm hastalar için ayrı ayrı ölçülmüştür. Gensini, Friesinger and SYNTAX skorlamalarına göre ateroskleroz derecesi yükselen vakalarda, kan serumundaki adropin miktarında orantılı bir azalış göze çarpmıştır. Sonuç olarak da düşük adropin seviyesinin endotel disfonksiyonu neticesinde gerçekleşen ateroskleroz için bir öngörü niteliği taşıdığı fikri ileri sürülmüştür (86). Bir başka çalışmada ise 92 adet Tip 2 Diyabet hastasında endotel disfonksiyonu, akış aracılı dilatasyon metoduyla değerlendirme altına alınmıştır. Hastalar endotel disfonksiyonuna sahip olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki ayrı grup altında toplanmış ve ELISA protokolüyle yapılan adropin ölçümünde disfonksiyon grubunda ortalama adropin miktarının diğer gruba göre önemli derece düşük olduğu tespit edilmiştir (87).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar bağlamında araştırmacılar adropinin endotel fonksiyonunun sağlanması önemli bir faktör olduğu konusunda hemfikir olmuştur. Adropinin eNOS'u VEGFR2- PI3K-Akt ve VEGFR2-ERK1/2 sinyal yolakları üzerinden yukarı doğru regüle ederek endotel yapıyı ve işlevi koruduğu ortaya konmuştur (85).

Literatürde missed abortuslarda nitrik oksit düzeylerinin bakıldığı çalışma bulunmakla birlikte bizim çalışmamız adropin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Endotel fonksiyonunda nitrik oksit ve adropin moleküllerinin etkili olduğu düşünülerek bu çalışma planlanmış olup bu moleküllerin missed abortus etiolojisinde rol oynayıp oynamadıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.



2.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2016 - Ekim 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.05.2016 tarihli 7 karar no' lu onayı alındıktan sonra başlatıldı. Hastalar

çalışma hakkında bilgilendirilerek, çalışma öncesi aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 29 adet herhangi bir şikayeti olmayan ilk 20 hafta tamamen sağlıklı gebe ve ilk kez Missed Abortus tanısı almış 30 olgu olmak üzere 59 gönüllü katılımcı dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular üç gruba ayrıldı:

Grup 1: Sağlıklı olgular (n:29).

Grup 2: Missed Abortus tanısı konulan olgular (n:30).

Grup 3: Grup 2'deki olguların tedavi sonrası beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş olgulardan oluşmaktadır (n:30).

Gebelik haftası, düzenli adet görenlerde son adet tarihine göre ve transvajinal USG ile CRL veya gestasyonel kese ölçümleri yapılarak tespit edildi. Son adet tarihinden (SAT) emin olmayanlar ve SAT ile USG ölçümüne göre hesaplanan gestasyonel büyüklük arasında 1 haftadan fazla fark olanlarda CRL ölçümü esas alınarak gestasyonel hafta hesaplandı.

Kontrol grubunun tamamında fetal kalp atışları izlendi ve anormal bir USG bulgusuna rastlanmadı. Missed Abortus grubunun tamamında fetal kalp atışları izlenmedi.

Her iki grup başvurularında ayrıntılı öykü alındı, sistemik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm sistemik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), boy ve ağırlık ölçümüne dayalı Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (VKİ: vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi), şikayetleri, SAT' ları, varsa önceki gebelik öyküsü kayıt altına alındı. Her hastadan ayrı ayrı laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, platelet), açlık kan glikozu, TSH, Serbest T3, Serbest T4, ALT, AST, Üre, Kreatinin, Protrombin Zamanı saniye (PTZsn), Protrombin Zamanı INR (PTZInr), aktive parsiyel tromboplastin zamanı

(aPTZ) seviyeleri değerlendirildi. Ayrıca üç gruptaki olguların adropin ve nitrik oksit düzeylerine bakıldı. Yine her olgunun USG ile CRL ve fetal kalp atımlarına bakıldı.

Tüm olgulara bilgilendirilmiş onam formunun okunarak rızalarının alınmasından sonra kan örnekleri toplandı.

Missed abortus grubunda enfeksiyon, DIC bulguları gelişen, genel durumu bozuk ve değişkenleri etkileyebilecek herhangi bir durumu olan hastalar, abortus öyküsü olan olgular ve sigara-alkol tüketimi olanlar çalışmaya alınmadı. Aynı şekilde kontrol grubu olgularına da anamnez, genel durum değerlendirmesi, genel fizik muayene ve obstetrik-ultrasonografik değerlendirme yapıldı ve uygun olmayan, değişkenleri etkileyebilecek herhangi bir durumu olan gebeler ve abortus öyküsü olanlar ve sigara-alkol tüketimi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Olgulardan sabah 08:00-10:00 saatleri arasında 5 ml bir gecelik açlık venöz kanı olarak alındı. Hormonel ve biyokimyasal ölçümler alınan venöz kan örneklerinden aynı gün içerisinde çalışılarak sonuçları alındı. Ayrıca peptitlerin, hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalanmasını önlemek ve örneklerdeki Adropin ve Nitrik Oksit düzeylerinin doğru ölçülebilmesi amacıyla tarafımızdan temin edilen aprotininli tüplere venöz kanlar alındı. Ayrıca santrifüj edildikten sonra bu örnekler çalışılana kadar, – 80 °C’de saklandı.

2.3. Adropin Seviyesi Çalışma Prosedürü

Çalışma için hasta, hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlık sonrası 08:00-10:00 arası antekübital venden 5 ml kan alındı. Numuneler 10 dk 1000 g santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinin saklanması için aprotininli tüp kullanıldı. Çalışma günü gelinceye kadar -80 0C’de saklandı. Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile hazır ticari kitler (Human Adropin (AD) ELISA Kit, EASTBIOPHARM CO.LTD, Inc. Code: ck-e90267) kullanılarak idrar ve serum adropin düzeyleri üretici firmanın katalogunda belirttiği gibi çalışıldı. Çalışılan bu

numuneler Elisa cihazında okutuldu. Adropin referans aralığı 5ng/L-1000ng/L arasındadır.

2.4. Nitrik Oksit Seviyesi Çalışma Prosedürü

Çalışma için hasta, hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlık sonrası 08:00-10:00 arası antekübital venden 5 ml kan alındı. Numuneler 10 dk 1000 g santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinin saklanması için aprotininli tüp kullanıldı. Çalışma günü gelinceye kadar -80 C'de saklandı. Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile hazır ticari kitler (Human Nitric Oxide (NO) Elisa Kit, EASTBIOPHARM CO.LTD, Inc. Code: CK-E11333) kullanılarak idrar ve serum nitrik oksit düzeyleri üretici firmanın katalogunda belirttiği gibi çalışıldı. Çalışılan bu numuneler Elisa cihazında okutuldu. Nitrik oksit referans aralığı 2 µmol/L-600 µmol/L arasındadır.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre ortanca(25-75 yüzdeler) ve ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında T-Test ve Mann whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Pearson ve spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya toplam 59 kişi dâhil edildi. Grup 1; 29 Sağlıklı gebe, Grup 2; 30 missed abortus olgusu Grup 3; Missed abortus tanısı konulan olguların Beta Hcg değerleri < 5 ng/ml altına düştükten sonra tekrar adropin ve nitrik oksit düzeyleri tespit edilerek

oluşturuldu. Her iki grupta seçilirken sistemik hastalığı olanlar dâhil edilmedi, çalışma dışında tutuldu.

3.1. Yaş

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunun yaş ortalaması $27,93 \pm 6,082$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 18 ve 42 idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $27,77 \pm 6,127$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 18 ve 45 idi. Gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,918$).

3.2. Obstetrik Parametreler

Gebelik haftasına bakıldığında kontrol grubunda ortalama $10,72 \pm 2,724$ hafta iken hasta grubunda ortalama $10,23 \pm 2,75$ hafta idi. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,494$).Gruplar arasında gravida sayıları, parite sayıları, yaşayan sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.Abortus öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1.Obstetrik Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Gravida	$2,28 \pm 1,62$	$2,93 \pm 1,78$	0,144
Parite	$0,90 \pm 1,20$	$1,57 \pm 1,33$	0,48
Yaşayan	$0,83 \pm 0,88$	$1,47 \pm 1,13$	0,20

(Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P<0.05$)

3.3. Boy,Kilo, Vücut Kitle İndeksi

Çalışma kapsamındaki kontrol grubunda boy ortalaması $1.64 \pm 6,98$ iken hasta grubunda boy ortalaması $161,4 \pm 6,63$ 'dir.İstatistiksel olarak iki grup arasında fark tespit edilmedi ($p=0,137$) (Tablo 2).

Kontrol grubunda ağırlık ortalaması $62,45 \pm 9,75$ iken hasta grubunda ağırlık ortalaması $65,60 \pm 11,90$ 'dur. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,272$) (Tablo 2).

Vücut kitle indeksine bakıldığında kontrol grubunda ortalama $24,04 \pm 3,503$ iken hasta grubunda $25,25 \pm 4,48$ 'dür. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,06$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Vücut Kitle İndeksi Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Boy	$1.64 \pm 6,98$	$161,4 \pm 6,632$	0,137
Kilo	$62,45 \pm 9,75$	$65,60 \pm 11,90$	0,272
Vücut Kitle İndeksi	$24,04 \pm 3,50$	$25,25 \pm 4,48$	0,06

(Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$)

3.4. Laboratuvar Değerleri

Kontrol ve hasta gruplarının hemoglobin, hemotokrit, trombosit, beyaz küre hücreleri, açlık kan şekeri, alt, ast, üre, kreatinin, Tsh, Serbest T4, Serbest T3, Protrombin Zamanı saniye (PTZsn), Protrombin Zamanı INR (PTZ_{INR}), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi. Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tablo 3

Tablo 3. Kontrol ve Hasta grubunun biyokimyasal özellikleri

Değişken	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
Lökosit	$7,55 \pm 2,14$	$8,91 \pm 2,53$	0,31

Hemoglobin	12,84 ± 1,35	12,96 ± 1,12	0,715
Hemotokrit	38,05 ± 3,53	39,06 ± 3,36	0,264
Trombosit	253 ± 60,31	285,03 ± 85,37	0,103
Alt	18,28 ± 8,95	14,03 ± 8,84	0,107
Ast	17,97 ± 3,40	16,50 ± 3,27	0,098
Glukoz	90,55 ± 16,16	96,69 ± 19,62	0,20
Üre	18,38 ± 5,82	18,67 ± 5,72	0,849
Kreatinin	0,58 ± 0,096	0,55 ± 0,07	0,238
TSH	2,14 ± 1,39	1,57 ± 0,976	0,73
Serbest T3	3,11 ± 0,91	3,66± 1,39	0,079
Serbest T4	0,95 ± 0,21	0,89± 0,13	0,06
PTZsn	12,1 ± 1,07	12,4± 1,41	0,317
PTZmr	0,97 ± 0,07	0,96± 0,12	0,659
aPTZ	99,98 ± 5,90	103,5± 10,84	0,123

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

3.5. Sağlıklı gebeler ile Missed Abortus olguları adropin ve Nitrik oksit düzeyleri karşılaştırılması

Sağlıklı gebeler ile Missed abortus olguları adropin ve nitrik oksit düzeyleri karşılaştırıldı. Missed abortus olgularında nitrik oksit ve adropin düzeyleri sağlıklı gebelere göre daha düşük bulundu. Her 2 grup arasında adropin ve nitrik oksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05) Tablo4.

Tablo4.Sağlıklı gebeler ile Missed olguları adropin ve Nitrik oksit düzeyleri

GRUP		
Kontrol	Missedabortus	P value

ADROPIN	71,0600	53,1500	160,4300	61,7700	35,0400	79,2900	,036
NİTRİKOKSİT	84,1100	59,4500	225,7000	60,5500	41,8300	86,6900	,048

İstatistiksel anlamlılık P<0.05

3.6.Missed Abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin ve nitrik oksit düzeylerinin karşılaştırılması

Missed Abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin ve nitrik oksit düzeyleri karşılaştırıldı. Missed Abortus olgularında adropin ve nitrik oksit düzeyleri beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularına göre daha düşük bulundu. Her iki grup arasında adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) Tablo6.

Tablo5.Missed Abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin düzeyleri

Adropin	Median	Percentile 25	Percentile 75	P value
Grup 1	61,77	35,04	79,29	,020
Grup 2	124,82	40,28	175,51	

Grup 1:Missed olguları Grup 2:beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olguları, istatistiksel anlamlılık p<0.05

Tablo6.Missed Abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının nitrik oksit düzeyleri

Nitrik Oksit	Median	Percentile 25	Percentile 75	P value
Grup 1	60,55	41,83	86,69	,382
Grup 2	76,88	40,37	172,10	

Grup 1:Missed olguları Grup 2:beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olguları, istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.TARTIŞMA

Missed Abortus intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur.

Fetüs uzun süredir ölmüş olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero kalması olarak tanımlanmasıdır. Kesin tanı ultrasonografide fetal kardiyak aktivitenin olmaması ile konmaktadır. Ölü fetüsün atılmama nedeni bilinmemektedir (8). Gestasyonun, genelde fetüsün ölümünden önce ikinci trimestere ulaştığı olgularda fetal ölümü takiben gebelik ürünleri uterus dışına atılmazsa, gecikmiş olgularda ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilmektedir Missed abortusun en önemli komplikasyonu dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC). Plasentadaki yüksek miktardaki tromboplastin aktivatörü, DIC'i tetikleyen en önemli faktördür. DIC riski gestasyonel yaş ve fetal ölümün üzerinden geçen süre ile direkt ilişki göstermektedir.

Adropinin endotel üzerine etkisi ilk olarak 2010 yılında Lovren ve grubu tarafından çalışılmış ve bu yöndeki hipotezleri kanıtlar nitelikte sonuçlar elde edilmiştir (84). Adropin yeni keşfedilen bir peptit olup, karaciğerde (85,88), beyinde (85,88), böbrekte (88), kalpte (88), pankreas (88), kas (89) ve vasküler endotel hücrelerinde (84) bulunur. Adropin insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (90). İn vitro ve in vivo da Balb/c fareler kullanılarak yapılan çalışmada, dışarıdan adropin verilen endotel hücrelerin daha yüksek proliferasyon gösterdiği, yer değiştirim hızlarının arttığı ve kapiller tüp formuna büründükleri gözlemlenmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinin daha az geçirgenlik ve TNF-alfa kontrollü apoptoz geçirdiği kaydedilmiştir. Sonuçlara dayanarak adropinin endoteli koruyucu ve sürdürülebilirliğini sağlayıcı rolü olduğu kanaatine varılmıştır (84). Adropinin eNOS ekspresyonunu (VEGFR2)-phosphatidylinositol3-kinase-Akt yoluyla üstten regüle ederek endotel fonksiyonun işleyişini devam ettirdiği ve endotel disfonksiyona karşı koruyucu nitelikte olduğu çıkarımına gidilmiştir (84). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, dolaşımdaki düşük adropin düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (91).

Maternal ve fetal dolaşım arasında her iki yönde de adropin transferine izin verilir. Plasental vasküler disfonksiyon IUGR'nın (Intrauterin Growth Retardation) nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (92). Bu nedenle, düşük doğum ağırlıklı ciddi IUGR'lerinde maternal adropin düzeylerinde belirgin artış bulgusu, bu vakalarda mevcut olan endotel disfonksiyonuna karşı koymak için düzenleyici bir geribildirim mekanizması olabileceği bildirilmiştir (93). Qiu ve ark. kordon kanının adropin düzeylerinin plasenta ağırlığı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu tespit

edilmiştir (90). Bununla birlikte, önceki çalışmalarda plasentanın histolojik incelemesi yapılmış olmasına karşın, tarafımızdan missed abortuslarda endotel disfonksiyonunun gösterilmemiş olmaması çalışmamızın sınırlılığıdır.

Vasküler fizyolojinin ve plasental vaskülarizasyonun bozulmasında eNOS'un rol oynadığı gösterilmiştir (94). Adropin'in eNOS ekspresyonunu upregüle ettiği, endotel hücreleri için perfüzyon ve anjiyogeneziyi geliştirerek koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir (84). Önceki çalışmalar, eNOS'un plasental vasküler fonksiyonda önemli bir rol oynadığını (95) gösterirken, plasental vasküler disfonksiyonun erken doğum eyleminin nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir (96). Bu nedenle, düşük adropin düzeylerinin plasental işlev bozukluğuna, daha sonra erken doğum eylemine neden olabileceği ifade edilmiştir (90). Çalışmamızda missed abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin düzeyleri, sağlıklı gebe olgularından daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı gebeler ile missed olguları adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Literatür bilgileri çerçevesinde çalışmamız sonuçlarına bakıldığında düşük adropin düzeylerinin nitrik oksit ekspresyonunun azalmasına yol açtığı ve sonuç olarak endotel disfonksiyonu sonucunda gebeliğin missed abortus ile sonlandığı söylenilebilir.

Paradisi ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada serum NO konsantrasyonu düşük tehdidi, missed abortus, gebe kontrol ve gebe olmayan kontrol gruplarında çalışılmış ve gebe olmayan kontrol grubunda, gebe kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NO konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (97). Literatürde missed abortusta bulunan periferik düşük NO düzeyleri, uterus damar yatağındaki vazokonstriksiyonu, endometrial platelet agregasyon aktivasyonunu ve servikal olgunlaşmanın oluşmamasını ve abortusa neden olabileceği bildirilmiştir (97). Çalışmamızda missed abortus olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının nitrik oksit düzeyleri, sağlıklı gebe olgularından daha düşük bulunmuştur. Missed olguları ile sağlıklı gebeler arası nitrik oksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının Nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Missed abortus grubunda ise tüm gebe ve gebe olmayan

kontrol gruplarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmamız sonuçlarının literatür ile paralellik göstermektedir.

Literatürde kadın hastalıkları ve doğum alanında adropinle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Endometrium kanseri (98), gestasyonel diabetlilerde (99), polikistik over (100) olgularında adropin düzeyler bakılmış fakat missed abortus olgularında adropin düzeylerinin bakıldığı çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.



Sonuçlar

Literatürde missed abortuslarda nitrik oksit düzeylerinin bakıldığı çalışma bulunmakla birlikte bizim çalışmamız adropin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

-Çalışmamızda gruplar arası yaş, obstetrik Parametreler, boy, kilo, vücut kitle indeksi, laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

-Çalışmamızda missed abortus olguları ile sağlıklı gebeler arası nitrik oksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının Nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

-Sağlıklı gebeler ile missed abortus olguları adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Missed olguları ile beta Hcg kan değeri <5 ng/ml altına düşmüş missed olgularının adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Adropin düzeylerinin missed abortus grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmasının nedeninin; gerçekten endotelyal disfonksiyonuna bağlı olarak mı adropin düzeylerinde düşüşe sebep olduğu; yoksa adropin düzeylerindeki nedeni bilinmeyen düşmenin bir sonucu olarak endotelyal disfonksiyona yol açarak missed abortus patofizyolojisinde rol oynayabileceği konusu mevcut bulgularımızla net olarak açıklığa kavuşturulamamış olup önemli bir araştırma konus olarak geride kalmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Human Pregnancy. Williams Obstetrics. 20th Edition. USA,1997.
2. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. Lancet 1980;2:173-176.

3. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. N.Engl J Med 1998;319(4):189-194.
4. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables: human Embryonic and fetal death. Academic pres, New York, 1980.
5. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1996.
6. Atasü T. Şahmay S. Jinekoloji 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
7. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Cilt 1. 1991 Merck yayıncılık İstanbul, 1992;747-760.
8. Scoott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7th edition. Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers; 1994.
9. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. Teratology 1975;12(1):11-26.
10. Blummenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia associated pregnancy wastage. Fertil Steril 1999;72(5):765-774.
11. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. Fertil Steril 1996; 66(1):24-29.
12. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ 1989; 299:541-545.
13. Stirrat GM. Recurrent miscarriage, clinical associations, causes and management. Lancet 1990;336(8717):728-733.
14. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion Recurrent miscarriage. Hum Reprod Update 1996;2(2):118-136.
15. J.S. Berek, E.Y. Adashi, P.A. Hillard Novak's gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

16. Maurilus GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9:165.
17. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Cristens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss. *BMJ* 2000;320:1708-1712.
18. Sperroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5 th edition. Paris;Williams and Wilkins;1994.
19. de Crispigny LC, Cooper D, McKenna M. Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med* 1988;7(1):7-10.
20. Bree RL, Marn CS. Transvaginal sonography in the first trimester:embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin Ultrasound CT MRI* 1990;11(1):12-21.
21. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 5 th edition.USA; Saunders Elsevier;1997.
22. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981;58(2):162-166.
23. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA. Receiver operator characteristics, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6):1729-1737.
24. Jacops PA, Hassold TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB editor: *Human embryonic and fetal death*. Newyork, Academic pres; 1980. P. 289.
25. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18(8):1724-1732.
26. Ward KJ. Genetic factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):425-432.
27. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int JSTD AIDS* 1992;3(6):418-422.

28. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1):135-139.
29. Osher S, Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage, *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:137.
30. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman MI. Serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(2):245-250.
31. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):431-437
32. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: Prospective community based cohort study. *BMJ* 2002; 325:1334.
33. Abalowich M, Gutierrez S, Alceraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-68.
34. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71(5):843-848.
35. Milis JE, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH . Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception, *N Engl J Med* 1988;319(25):1617-23.
36. Sutherland HW, Pritchard CW, Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, *Am Obstet Gynecol* 1986; 156(1):135-138.
37. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336:1141-1144.
38. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297:1024-1026.
39. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;82(1):85-87.

40. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996;66(5):679-689.
41. Floyd RL, Decoufle P, Hungerfort DW. Alcohol used prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999; 17(2):101-107.
42. Kline J, Stein ZA, Shrout P, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 1980;2:176-180.
43. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion; a prospective cohort study. *Epidemiology* 1996;7(3):250-255.
44. Rasch V. Cigarette, alcohol and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(2):182-188.
45. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G. Coffee consumption and the risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation. *Hum Reprod* 1998; 13(8):2286-2291.
46. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Eniarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998;34(3):288-292.
47. Gardella JR, Hill JA 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):407-424.
48. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperin WE. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1991;324(11):727-733.
49. Brent RL. Utilization of developmental basic science principals in the evaluation of reproductive risks from pre and post conception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999;59(4):182-204.
50. Hall EJ. Scientific view of low level radiation risks. *Radiographics* 1991; 11(3): 509-518.
51. Leible S, Munoz H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am Obstet Gynecol* 1998; 178(5):1048-1053.

52. Propst AM, Hill JA, 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 2000;18:341.
53. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP. Cervical cerclage's role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil* 1990; 35(3):164-170.
54. Blum M. Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus. *Int Surg* 1977;62(4):213-215.
55. Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaides KH. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104(11):1320-1321.
56. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 1991;56(6):1192-1193.
57. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla- Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12(10):2277-2281.
58. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18(3):139-143.
59. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, *Fertil Steril* 2001;75(2):405-410.
60. Goldernberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility. *Fertil Steril* 1995; 64(4):714-716.
61. Giatras K, Berkeley As, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA. Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas. *J am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(2):155-158.
62. Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: An overview. *EXS Regul Angiogenesis* 1997; 79: 1–8.
63. Brucker PU, Izzo NJ, Chu CR. Tonic activation of hypoxia inducible factor 1 alpha in avascular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(10):3181-3191.
64. Hu CJ, Chen SD, Yang DI, Lin TN, Chen CM, Huang TH, Hsu CY. Promoter region methylation and reduced expression of thrombospondin-1 after oxygen–

glucose deprivation in murine cerebral endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(12): 1519–1526.

65. Rodriguez - Manzanique JC, Lane TF, Ortega MA, Hynes RA. Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(22): 12485-12490.

66. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the sapparo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):440-443.

67. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis rheum* 1999;42(7):1309-1311.

68. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69(1): 152-154.

69. Coumans AB, Huijgens PC, Jacobs C, Schats R, De Vries JIP, Van Pumpus MG. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:211-214.

70. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder S.: Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120(3):227-237.

71. Xu WM, Liu LZ. Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. *Recent progress in nitric oxide research. Cell Res* 1998;8(4):251-258.

72. Çelik R. Endotelial Nitric Oksid Sintaz (eNOS) Gen Polimorfizmi ile Miyokard infarktüs (MI) ilişkisinin incelenmesi [tez]. Konya: Seçuk Univ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2007.

73. Burnett AL, Ricker DD, Chamness SL, Maguire MP, Crone JK, Brecht DS, Snyder SH, Chang TS. Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. *Biol Reprod* 1995;52(1):1-7.

74. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326(2):90-94.
75. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993;268(17):12231-12234.
76. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109-142.
77. Hegesh E, Shiloah J. Blood nitrates and infantile methemoglobinemia. *Clin Chim Acta* 1982;125(2):107-115.
78. McCall TB, Boughton-Smith NK, Palmer RM, Whittle BJ, Moncada S. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils. Release and interaction with superoxide anion. *Biochem J* 1989;261(1):293-296.
79. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298(2): 249-258.
80. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, Buerk DG, Huang PL, Jain RK. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(5):2604–2609.
81. Brooks SE, Gu X, Samuel S, Marcus DM, Bartoli M, Huang PL. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):222–228.
82. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. Low circulating adiponectin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3783–3791.
83. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, Fan L. Low serum adiponectin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(5):751-758.

84. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh K.K, Shukla PC, Gupta M Al Omran M, Teoh H, Verma S. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122:185-192.
85. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8(6):468–481.
86. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, Altas Y, Aydın S. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther* 2013;31(3):174–178.
87. Aydın S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
88. Aydın S, Kuloglu T, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Kocaman N, Citil C, Kendir Y. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013;380(1-2):73–81.
89. Kuloglu T, Aydın S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem* 2014;89(2):104-110.
90. Qiu X, He JR, Zhao MG, Kuang YS, Xu SQ, Zhang HZ, Hu SP, Chen J, Xia HM. Relationship between human cord blood adropin levels and fetal growth. *Peptides* 2014;52: 19–22.
91. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydın S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61(8):1161–1164.
92. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28(1):67–80.
93. Baka S, Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Marmarinos A, Gourgiotis D, Boutsikou T. Adropin concentrations in term pregnancies with normal, restricted and increased fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(15): 2403-2407.

94. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(5): 335-347.
95. Krause BJ, Hanson MA, Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 2011;32(11):797–805.
96. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113(3):17–42.
97. Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C, Facchinetti F, Venturoli S. Nitric oxide levels in women with missed and threatened abortion: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2007;88(3):744-748.
98. Nergiz S, Altinkaya SO, Kurt Ömürlü İ, Yuksel H, Küçük M, Demircan Sezer S. Circulating adropin levels in patients with endometrium cancer. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(9): 730-735.
99. Beigi A, Shirzad N, Nikpour F, Nasli Esfahani E, Emamgholipour S, Bandarian F. Association between serum adropin levels and gestational diabetes mellitus; a case–control study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(12): 939-941.
100. Kume T, Calan M, Yilmaz O, Kocabas GU, Yesil P, Temur M, Calan OG. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(7):747-754.



Etik Kurul Onayı

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
(Etik Kurulu Başkanlığı)

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ: 25.05.2016

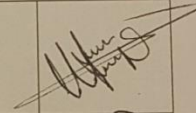
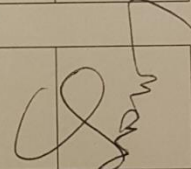
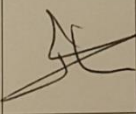
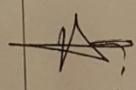
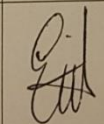
TOPLANTI SAYISI: 2016/06

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Prof.Dr.Mahmut Can YAĞMURDUR başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

KARAR 07

Yrd.Doç.Dr.Rulin DENİZ'in "Missed Abortuslarda Adropin ve Nitrik Oksit Düzeyleri" adlı çalışması.

Yukarıda belirtilen çalışmanın Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesine uygun olduğuna karar verildi.

Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.Mahmut Can YAĞMURDUR	
Başkan Yardımcısı		Raportör Üye Doç.Dr.Barlas SÜLÜ 
Üye		Üye Prof.Dr.Ayşe BURCU (İzinli)
Üye Yrd.Doç.Dr.Hülya ÇAKMUR		Üye Yrd.Doç.Dr.Damla ÇETİN 
Üye Avukat Emine TUNA		Üye Nihat KARS 