T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

MİSSED ABORTUS TANISI ALAN HASTALARDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kenan KUZU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

MİSSED ABORTUS TANISI ALAN HASTALARDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kenan KUZU

Tez Danışmanı: Doç Dr Sevcan SARIKAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkıları ve her zaman arkamızda olduğu için başta klinik eğitim sorumlumuz kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Azmi ve heyecanıyla her zaman bize örnek olan. Her türlü sorunumuzda bizim hep arkamızda olan. Tez yazma sürecinde sonsuz desteğini esirgemeyen kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA'ya

Uzmanlık eğitimi boyunca deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yeteneğiyle iyi ve disiplinli birer hekim olmamız için elinde geleni yapan, kıymetli desteğini hep arkamızda hissettiğimiz değerli hocam Doc. Dr. Nur Gözde KULHAN'a

Sadece hekimliği değil aynı zamanda ilkeli ve iyi bir insan olmayı da bizlere öğreten. En zor zamanlarımızda davet beklemeden yanımızda olan. Hem bir insan olarak hem de bir hekim olarak hep örnek aldığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya

Asistanlığımız süresince desteğini hep arkamızda hissettiğimiz, bilgi birikimini bizimle sonsuz bir sabırla paylaşan, bir hekim olarak hep örnek alacağım değerli hocam Dr Öğr. Dilay GÖK KORUCU'ya

Azmiyle ve özgüveniyle bize hep örnek olan. Hekimlik sanatını icrasını hep örnek aldığım. Bilgi birikimini büyük bir özveriyle bizlere aktaran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melike GEYİK BAYMAN'a

Hem örnek bir hekim hem de örnek bir insan olan. Asistanlığımız boyunca bir hoca gibi sabırla bilgi birikimini bize aktaran ve bir abi gibi hep yanımızda olan kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Mete BERTİZLİOĞLU'na

Her birini tanıdığım için çok şanslı olduğum, Osman, Muhammet, Şeyma, Bahriye, Hülya, Seyran ve tüm asistan arkadaşlarıma

Sağlamış oldukları kıymetli destek için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Bu zorlu süreçte sonsuz sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olan. Asistanlık sürecini benim için kolaylaştıran. Bu dünyadaki en büyük şansım olan değerli eşim Mesude KUZU'ya, hayatım boyunca beni hep destekleyip teşvik eden hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli annem, babam ve kardeşlerime

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

KISALTMALAR vii

TABLO DİZİNİ viii

ŞEKİL DİZİNİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT x

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. ABORTUSLAR TANIM, PATOGENEZ ve İNSİDANSI 3

2.2. ABORTUS ETYOLOJİSİ 3

2.2.1. Fetal Faktörler 3

2.2.2. Maternal Faktörler 4

2.2.3. Hastalıklar 4

2.2.4. Maternal yaş 4

2.2.5. Enfeksiyonlar 4

2.2.6. Radyasyon 4

2.2.7. Uterin Anomaliler 5

2.2.8. Davranışsal Problemler 5

2.3. ABORTUS SINIFLANDIRMASI 5

2.3.1. Gebelik Dönemine Göre Abortus Sınıflandırması 5

2.3.1.1. Subklinik abortus: 5

2.3.1.2. Erken abortus: 5

2.3.1.3. Geç abortus: 5

2.3.2. Oluş Şekillerine Göre Abortus Sınıflandırması 5

2.3.2.1. Spontan gebelik kayıpları 5

2.3.2.2. İndüklenmiş gebelik kayıpları 6

2.3.3. Klinik Seyre Göre Abortus Sınıflandırması 6

2.3.3.1. Abortus imminens: 6

2.3.3.2. Abortus inspiens: 6
2.3.3.3. Missed abortus: 7
2.3.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı 7
2.3.3.5. Septik abortus: 7
2.3.4. Tamamlanma Şekillerine Göre Abortuslar 7
2.3.4.1. İnkomplet abortus: 7
2.3.4.2. Komplet abortus: 7
2.4. ABORTUS TANISI 8
2.4.1. Anamnez 8
2.4.2. Fizik Muayene 8
2.5. ABORTUS TEDAVİSİ 10
2.5.1. Bekleme Tedavisi 10
2.5.2. Medikal Tedavi 10
2.5.3. Cerrahi Tedavi 10
2.6. ENDOPLAZMİK RETİKULUM 10
2.6.1. Endoplazmik Retikulum Stresi 11
2.6.2. Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) 12
2.6.3. ATF6 Sinyal Yolağı 13
2.6.4. PERK Sinyal Yolağı 14
2.6.5. IRE1 Sinyal Yolağı 15
2.6.6. ER Stresi ve Apopitozis 16
2.6.6.1. Transkripsiyonel uyarı yolağı (CHOP): 17
2.6.6.2. JNK yolağı 18
2.6.6.3. Kaspaz aktivasyonu 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ETİK KURUL ONAYI 20
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ 20
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 21
3.4. BİYOKİMYASAL İŞLEM SÜRECİ 22
8.5. EK 1 23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 38

7. KAYNAKLAR 39

KISALTMALAR

ER : Endoplazmik Retikulum

ATF-6 : Activating Transcription Factor 6

IRE-1 : inositol-requiring enzyme 1

PERK : phospho extracellular signal regulated kinase

UPR : Unfolded Protein Response

ERAD : Endoplasmic Reticulum Associated Degradation

YS : Yolk Sac

β-hCG : Beta- human chorionic gonadotropin

CRL : Crown-rump lenght

BİP : Binding Immunglobulin Protein

CHOP : C/EBP Homologous Protein

XBP-1 : X-Box Binding Protein 1

eIF2α : Eukaryotic Initiation Factor 2 alfa

ATF-4 : Activating Transcription Factor 4

BCL-2 : B-cell Lymphoma Gene-2

JNK : c-Jun N-terminal kinase

SII : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

PLR : Trombosit-Lenfosit Oranı

MLR : Monosit-Lenfosit Oranı

NLR : Nötrofil Lenfosit Oranı

dNLR : Türetilmiş Nötrofil Lenfosit Oranı

NLPR : Nötrofil (Lenfosit Çarpı Platelet) Oranı

SIRI : Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Missed abortusun ultrasonografik kesin tanı kriterleri 9
Tablo 2: Hastaların Sayısal Bilgilerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170) 24
Tablo 3: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170) 26
Tablo 4: Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170).....29
Tablo 5: Hastalara Ait PERK Değerinin Gruba Göre Kestirim Değerini Belirlemek için Yapılan ROC Analizi Sonucu 30
Tablo 6: Missed Grubunda Yer Alan Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı.....31
Tablo 7: Kontrol Grubunda Yer Alan Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı.....32

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: UPR ve ERAD (63).....12
Şekil 2: Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) (66).....13
Şekil 3: ATF6 Sinyal Yolağı (69).....14
Şekil 4: PERK Sinyal Yolağı (73).....15
Şekil 5: IRE1 Sinyal Yolağı (73) 16
Şekil 6: ER Stresinde Apopitoz Yolakları (76) 17
Şekil 7: CHOP Tarafından İndüklenen Apoptozis (71).....18
Şekil 8: JNK İlişkili Apoptoz (İnternet).....18
Şekil 9: Kaspaz İlişkili Apoptoz (83).....19

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı endoplazmik retikulum stresi ile missed abortus gelişimi arasıdaki ilişkinin değerlendirilmesi ve endoplazmik retikulum stresinin missed abortusu öngörmedeki olası rolünün değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 1 Temmuz 2024 ve 31 Kasım 2024 tarihler arasında başvuran 18-45 yaş aralığındaki hastalar dahil edilerek yapılan prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada, missed abortus ve sağlıklı gebeler arasında demografik, hematolojik ve endoplazmik retikulum stres parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 85 missed abortus ve 85 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 170 katılımcı dahil edilmiştir. Laboratuvar verileri hastaların rutin olarak alınan tetkiklerinden arta kalan atık kanlarından elde edilmiştir. Elde edilen kanlardan endoplazmik retikulum stresi markerlarından Activating Transcription Factor 6 (ATF-6), inositol-requiring enzyme 1 (IRE-1) ve phospho extracellular signal regulated kinase (PERK) çalışılmıştır. İkincil olarak hastalardan ilk başvuru anında rutin olarak bakılan hemogram parametlerinden; nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), türetilmiş nötrofil lenfosit oranı (dNLR), nötrofil (lenfosit çarpı platelet) oranı (NLPR), Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) parametreleri hesaplandı. Elde edilen bulgular her iki grup arasında istatistksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar sosyodemografik özellikleri açısından benzerdi ($p>0,05$). Yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Gebelik sayısı ve doğum sayısı ortalamasının missed abortus grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görrüldü ($p<0,05$). Gebelik günü ortalaması missed abortus grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulundu ($p<0,05$). Hematokrit ve lenfosit ortalaması missed abortus grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). PLR, MLR ve SII ortalamaları kontrol grubunda, missed abortus grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). ATF-6 ve IRE-1 değerleri iki grup içinde benzerdi ($p>0,05$). Buna karşılık PERK değeri missed abortus grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). ATF-6, IRE-1 ve PERK değerlerinin gebelik haftasıyla anlamlı değişiklik göstermediği görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, missed abortus grubundaki hastaların hematolojik ve endoplazmik retikulum stres parametrelerinin sağlıklı gebelere göre belirgin farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Özellikle PERK değerinin artışı, missed abortus olgularında stres yanıtı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, bu biyobelirteçlerin tanı ve takip süreçlerinde potansiyel bir role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Klinikte önleyici tedaviler geliştirilmesi amacıyla daha kapsamlı çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Missed abortus, endoplazmik retikulum stresi, PERK, IRE-1, ATF-6, PLR, MLR, SII

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship between endoplasmic reticulum stress and the development of missed abortion and to assess the potential role of endoplasmic reticulum stress in predicting missed abortion.

Materials and Methods: This prospective study was conducted with patients aged 18–45 years who applied to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Konya City Hospital between July 1, 2024, and November 31, 2024. The study aimed to compare demographic, hematological, and endoplasmic reticulum stress parameters between patients with missed abortion and healthy pregnant women. A total of 170 participants, including 85 patients with missed abortion and 85 healthy pregnant women, were included in the study. Laboratory data were obtained from residual blood samples collected during routine examinations. Markers of endoplasmic reticulum stress, including Activating Transcription Factor 6 (ATF-6), inositol-requiring enzyme 1 (IRE-1), and phospho extracellular signal-regulated kinase (PERK), were analyzed in the blood samples. Additionally, hematological parameters routinely assessed during initial evaluations were used to calculate neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), neutrophil-(lymphocyte × platelet) ratio (NLPR), systemic immune inflammation index (SII), and systemic inflammation response index (SIRI). The findings were statistically compared between the two groups.

Results: The groups were similar in terms of sociodemographic characteristics ($p > 0.05$). Age, height, weight, and BMI values did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$). The average number of pregnancies and births was significantly higher in the missed abortion group compared to the control group ($p < 0.05$). The mean gestational age was significantly lower in the missed abortion group compared to the control group ($p < 0.05$). Hematocrit and lymphocyte levels were significantly higher in the missed abortion group than in the control group ($p < 0.05$). In contrast, PLR, MLR, and SII were significantly higher in the control group compared to the missed abortion group ($p < 0.05$). ATF-6 and IRE-1 levels were similar between the two groups ($p > 0.05$). However, PERK levels were significantly higher in the missed abortion group compared to the control group ($p < 0.05$). No significant differences in ATF-6, IRE-1, or PERK levels were observed based on gestational age ($p > 0.05$).

Conclusion: This study found significant differences in hematological and endoplasmic reticulum stress parameters between patients with missed abortion and healthy pregnant women. Notably, elevated PERK levels in the missed abortion group suggest a potential association with stress response in these cases. Our findings highlight the potential diagnostic and follow-up roles of these biomarkers. Further comprehensive studies are warranted to develop preventive clinical strategies.

Keywords: Missed abortion, endoplasmic reticulum stress, PERK, IRE-1, ATF-6, PLR, MLR, SII

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Düşük veya abortus, gebeliğin fetal canlılık oluşmadan önce kendiliğinden ya da bir müdahale ile sona ermesidir (1). Gebeliğin 20. haftasına kadar kendiliğinden gerçekleşen gebelik kaybı ise spontan abortus olarak adlandırılır. Missed abortus, gebeliğin 20. haftasından önce servikal kanalda açılma ve kanama olmadan fetüs ya da embriyonun canlılığını kaybetmesidir. Spontan abortuslar arasında en yaygın görüleni, ilk trimesterde yaşanan gebelik kayıplarıdır ve bu duruma erken gebelik kaybı denir (2). Etyolojisinde oksidatif stres, kronik inflamasyon, immünolojik, endokrinolojik ve metabolik hastalıklar ile kromozomal anomaliler gibi birçok neden yer alır (2).

Ökaryotik hücrelerde bulunan en büyük organellerden biri olan endoplazmik retikulum (ER), tübüller ve keselerden oluşan birbiriyle bağlı oldukça karmaşık bir ağ sistemidir. ER, hücrede üretilen tüm proteinlerin üçte birinden fazlasının sentezinde, katlanmasında ve yapısal olgunlaşmasında rol oynar (3). Hücre zarı, golgi ve lizozomlarda görev yapmak üzere üretilen proteinlerin neredeyse tamamı, ER zarına bağlı ribozomlarda sentezlenir ve ER lümenine aktarılır (3). Benzer şekilde, hücreden salgılanan proteinlerin çoğu, ER de üretilir. Proteinler, ER lümenine girdikten sonra kendilerine özgü üç boyutlu yapılarına katlanır ve glikozilasyon ve disülfür bağı oluşumu gibi çeşitli sentez sonrası modifikasyonlara tabi tutulur (4). Bu işlemler, şaperonlar, glikozile edici enzimler ve oksidoredüktazlar gibi çok sayıda ER de yerleşik enzim tarafından katalizlenir (4-5). Yanlış katlanmış, katlanmamış veya hatalı üretilmiş proteinlerin birikmesi, ER stresini tetikleyerek "katlanmamış protein yanıtı" (UPR) olarak bilinen hücresel savunma mekanizmasını aktive eder (6). UPR, protein translasyonunu durdurarak, yanlış katlanmış proteinleri parçalayarak ve moleküler şaperon üretimini artıran sinyal yollarını aktif hale getirerek normal işlevi geri kazanmaya çalışır. Ancak, stres kronikleşirse veya çok şiddetli olup fizyolojik sınırları aşarsa, UPR apoptotik yolları başlatabilir (6).

Etkin hale gelen UPR yolakları ER stresinin seviyesine göre bazı fizyolojik ve patolojik süreçleri etkilemektedir (7). ER stresi; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, inflamatuar hastalıklar, oksidatif stres, endotel disfonsiyonu ve infertilite gibi çeşitli durumlarla ilişkilendirilmiştir (7-8-9). Ayrıca bütün ökaryotik hücrelerde hayati metabolik ve

biyokimyasal süreçlerde rol oynayan kalsiyum hemostazını sağlayan ana organel ER dir (10).

Literatürde görülen çok sayıda bilimsel araştırma ER stresinin çok sayıda hastalığa neden olabileceğini veya hastalıkların gelişmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (11-12). ER stresinin diyabet patolojisinde rolü olabiliceğine dair çalışmalar mevcuttur (13). Aynı zamanda diyabet missed abortus için risk faktörlerinden biridir ve maternal diyabet gebeliğin missed abortusla sonuçlanması olasılığını arttırır (14). İnflamasyon ve otoimmün hastalıklar ile ER stresinin ilişkili olduğuna dair çalışmalar literatürde mevcuttur (15). İnflamasyon ve otoimmün hastalıklar missed abortus gelişmesi riskini arttırmaktadır (16). Ayrıca ER stresinin desidualizasyonu olumsuz etkilediğine ve hayvanlarda gebelik kaybına neden olduğuna dair çalışma mevcuttur (17).

Bunlar ve daha birçok kanıt ER steresi ile missed abortus arasında ilişki olabileceğine dair kuvvetli şüphe oluşturmaktadır. Bu kadar çok ve güçlü şüpheye rağmen literatür tarandığında ER stresi ile missed abortus arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmanın yapılmamış olması bizi bu ilişkiyi açıklamak için çalışma yapmaya sevk etmiştir. Bu nedenle çalışmamızda missed abortus patogenezinde ER stresi markerlerinin (ATF-6, IRE-1 ve PERK) rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABORTUSLAR TANIM, PATOGENEZ ve İNSİDANSI

Abortus, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, gebeliğin 20 haftayı dolduramadan sonlanması yada ağırlığı 500 gramdan daha düşük bir fetüsün doğmasıdır (18). Gebeliklerin en yaygın komplikasyonu abortustur ve bu durum yaklaşık %30 oranında görülmektedir (1). Abortuslar, sonlanma şekline göre komplet ve inkomplet olarak, klinik seyre göre ise abortus imminens, abortus incipiens ve septik abortus olarak sınıflandırılır. Ayrıca, meydana geldiği haftaya göre birinci trimester ve ikinci trimester düşükleri şeklinde ayrılır. İlk trimesterde meydana gelen gebelik kayıplarının %50'sinde en yaygın neden, fetal kromozomal anormalliklerdir (2). İleri anne yaşı ve önceki gebeliklerde abortus öyküsü olması ise en önemli risk faktörleri arasındadır (2). Klinik değerlendirmede en sık karşılaşılan belirtiler, vajinal kanama ve pelvik ağrıdır.

Abortus sırasında, plasental desidua bazalis tabakasında kanama meydana gelir. İmplantasyon bölgesinde inflamasyon ve nekroz oluşur. Bu süreci takiben, uterusta kasılmalar başlar, serviks açılır ve gebelik materyali rahimden atılır.

Abortus, 5 ile 20 hafta arasındaki gebeliklerde %11 ile %22 arasında değişen oranlarda görülmekte olup, erken gebelik haftalarında daha sık rastlanır (19). Abortusların üçte ikisinin erken dönemde ve klinik olarak sessiz bir şekilde gerçekleştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (18). İkinci trimesterde yaşanan abortuslarda, 20. gebelik haftasından sonra kayıp oranı %1'in altındadır (20).

2.2. ABORTUS ETYOLOJİSİ

2.2.1. Fetal Faktörler

Spontan abortusların büyük çoğunluğu ilk 12 gebelik haftası içinde meydana gelir (19). Abortusların %50'sinde, içinde yolk sac (YS) veya embriyo bulunmayan gestasyonel sac gözlemlenir; bu duruma, gelişemeyen bir gebelik olan anembriyonik gebelik denir (21). En yaygın olarak normal karyotipli, yani öploid abortus vakaları görülür ve bu vakalar abortus nedenlerinin yarısını oluşturur, diğer yarısı ise kromozomal anomalilere bağlı abortuslardır (18). Anomalilerin %50'sini oluşturan en büyük grup, otozomal kromozom anomalileridir ve en sık görülen tipler ise trizomi 13, 16, 18, 21 ve 22'dir (22). Otozomal kromozom anomalilerinden sonra sıklıkla Monozomi X (%9-13), triploidi (%11-12) ve tetraploidiler yer alır (22). Otozomal

trizomilerin dışında en sık karşılaşılan spesifik anomali ise Monozomi X (45,X0) olarak bilinir. Yapısal kromozom anomalileri ise en az rastlanan gruptur ancak tekrarlayan abortus vakalarında daha sık görülmektedir (22).

2.2.2. Maternal Faktörler

Missed abortus gelişmesinde ileri anne yaşı, maternal enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maternal kimyasal maruziyeti (kurşun, benzen, cıva…), madde kullanımı, olumsuz yaşam koşulları (obezite, anoreksi) gibi anne kaynaklı bir çok patolojinin rol oynadığı bilinmektedir (1).

2.2.3. Hastalıklar

Diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, çölyak hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalıkları, siyanotik kalp hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar, gebelik kaybıyla ilişkilendirilmektedir (18). İnflamasyon abortusa neden olabilmektedir (2). Kalıtsal trombofililer ile gebelik kaybı arasında kesin bir nedensel ilişki kurulamamıştır (2).

2.2.4. Maternal yaş

Maternal yaşın 35'in üzerinde olduğu durumlarda, fetal kromozomal anomali olasılığı artar. Anöploidi, mayoz bölünmedeki hatalardan kaynaklanır ve ileri anne yaşı ile ilişkilidir (23). Bu nedenle, maternal yaş arttıkça spontan abortus riski de yükselir. Örneğin, 20-30 yaş arası kadınlarda erken gebelik kaybı insidansı %9-17 iken, 45 yaşındaki kadınlarda bu oran %80'e kadar çıkmaktadır (24).

2.2.5. Enfeksiyonlar

Chlamydia Trachomatis, Citomegalovirus, Ureoplasma Urealyticum, Herpes Simplex enfeksiyonları tekrarlayan gebelik kaybıyla ilişkilendirilmiştir (2).

2.2.6. Radyasyon

Eşik değerin üzerindeki pelvik radyasyon maruziyetinin aborttusa neden olduğu bilinmektedir (25).

2.2.7. Uterin Anomaliler

Uterus şekil bozuklukları tekrarlayan abortusa neden olabilmektedir (1-2). Uterin septum, polipler, yapışıklıklar, submukozal myomlar sık görülen uterin şekil bozukluklarıdır (2). Bu yapısal patolojiler gebelik kayıplarına neden olabilirler ve cerrahi olarak tedavi edilmeleri implantasyon başarısını arttırır (2).

2.2.8. Davranışsal Problemler

Sigara, alkol ve yasa dışı madde kullanımı gebelik kaybıyla ilişkilidir (26). Kafein aşırı tüketimi abortus riskini arttırmaktadır (26).

2.3. ABORTUS SINIFLANDIRMASI

2.3.1. Gebelik Dönemine Göre Abortus Sınıflandırması

2.3.1.1. Subklinik abortus:

Ultrasonografi veya fizik muayene yöntemiyle teşhis edilemeyen sadece biyokimyasal markerler ile tespit edilebilecek kadar erken gebelik döneminde oluşan abortuslardır (27).

2.3.1.2. Erken abortus:

13. gebelik haftasından önce oluşan gebelik kayıplarıdır (28).

2.3.1.3. Geç abortus:

13. gebelik haftasından 20. Gebelik hasftasına kadar olan gebelik kayıplarıdır (29).

2.3.2. Oluş Şekillerine Göre Abortus Sınıflandırması

Gebelik kayıpları, oluş şekline göre ikiye ayrılmaktadır. Bunlar; spontan gebelik kaybı ve indüklenmiş gebelik kaybıdır.

2.3.2.1. Spontan gebelik kayıpları:

Herhangi bir müdahale olmaksızın gerçekleşirler ve sporadik ya da tekrarlayan gebelik kaybı olarak iki alt başlıkta incelenirler (30).

2.3.2.2. İndüklenmiş gebelik kayıpları:

İndüklenmiş gebelik kaybı medikal veya cerrahi müdahale ile gerçekleşir ve terapötik (maternal veya fetal nedenlere bağlı) ya da elektif (isteğe bağlı) gebelik kaybı olarak ikiye ayrılır (31).

2.3.3. Klinik Seyre Göre Abortus Sınıflandırması

2.3.3.1. Abortus imminens:

Gebeliğin ilk 20 haftasında, canlı bir gebelik varken servikal os kapalı olduğu halde vajinal kanama görülmesi, düşük tehdidi (abortus imminens) olarak adlandırılır (32). Bu durum, gebeliğin erken dönemlerinde meydana gelebilen implantasyon kanaması ile karıştırılmamalıdır. En sık görülen semptom kanamadır ve bu; abortus için en önemli bir belirtidir (33). Ayrıca suprapubik hassasiyet, pelvik baskı hissi ve sürekli bel ağrısı da klinik tabloya eklenebilir. Bu semptomlar ektopik gebelik ve molar gebelikte de görülebileceği için ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir (34). Ektopik gebelikten ayırımında YS varlığı, intrauterin gebelik tanısını kesinleştirmeye yardımcı olur (34).

İlk gebeliğinde, ilk trimesterde kanama yaşayan kadınlarda, sonraki gebeliklerde tekrar kanama riski daha yüksektir. Ayrıca, abortus imminens sonucunda gebelik kaybı olmasa bile, bu hastalarda preterm doğum, plasenta previa, erken membran rüptürü, sezaryen, ve plasenta dekolmanı risklerinin arttığı tespit edilmiştir (35). Tedavi yaklaşımı genellikle gözlem esaslıdır. Ağrı kontrolü için asetaminofen içerikli analjezikler tercih edilebilir. Progesteron tedavisi ve yatak istirahatinin sonuçlara olan olumlu etkisi ise tartışmalıdır (36).

2.3.3.2. Abortus inspiens:

Abortusun kaçınılmaz olmasıdır. Bu gebelerde; kanama ve servikal açılma olur. Hastaların büyük kısmında pelvik ağrı semptomuda olur (37). Spekulum muayenesinde gebelik materyali serviks çıkımında görülebilir. Bu durum gebeliğin kaçınılmaz olduğu anlamına gelir (37).

2.3.3.3. Missed abortus:

Fetüsün farkedilmeyen ölümüdür. Kalp atışı duran fetüs haftalarca intrauterin olarak kalabilir (38). Ağrı ve servikal açıklık oluşmaz. Kanama lekelenme tarzında olablir. Klinik olarak tanınabilen gebeliklerini %15 i missed abortustur (39). Tanısı ultrason görüntülemede fetal kalp atımın olmadığı kanıtlanarak koyulur.

2.3.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı:

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, tekrarlayan gebelik kaybını 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlamaktadır (40). Gebe kadınların yalnızca %2'si iki ardışık gebelik kaybı yaşarken, %0,4 ila %1'i üç ardışık gebelik kaybı yaşar (41). Altta yatan en önemli nedenler; anatomik, genetik, trombofilik, immun, ve endokrinolojik nedenlerdir. Fakat sadece hastaların %50'sinde tekrarlayan gebelik kaybının nedeni ortaya koyulabilmektedir (40).

2.3.3.5. Septik abortus:

Bir enfeksiyonla komplike olan abortuslardır. Abortusların hepsinde mikroorganizmalar üst genital sistemi kolonize edip endo-myometrit, pelvik inflamatuar hastalık hatta sepsise neden olabilir (42). Enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların büyük çoğunluğu normal vajinal flora elemanlarıdır (43). Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır (44).

2.3.4. Tamamlanma Şekillerine Göre Abortuslar

2.3.4.1. İnkomplet abortus:

Tamam olmamış düşük anlamına gelir. Servikal açıklığı takiben fetüs veya eklerinin kısmi atılmasıdır (45). Genellikle ikinci trimester abortları inkomplet abortusla sonuçlanır. Tamamlanması için medikal veya cerrahi müdahale gerekebilir (45).

2.3.4.2. Komplet abortus:

Tam düşük anlamına gelir. Fetüs ve eklerinin tamamen atılmasıdır (46). Uterin kramplar, vajinal kanama olur, hasta koagulüm gelmesi durumunu parça düşürdüğünü söyleyerek ifade edebilir. Spekulum muayenesinde serviks kapalıdır (46).

2.4. ABORTUS TANISI

2.4.1. Anamnez

Tam bir anamnez alınması hasta değerlendirmesinin ilk adımıdır. Bu süreçte, hastadan tahmini gebelik süresi, son adet tarihi, gebelikle ilgili belirtiler, mevcutsa kanamanın şekli ve süresi gibi bilgiler ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastanın kendisinin abortusu indüklemek amacıyla bir uygulama ya da medikasyon kullanmış olabileceği unutulmamalıdır.

Tekrarlayan abortus olan hastalar ise daha ayrıntılı sorgulanmalıdır. Önceki gebelikler, varsa önceki abortuslara ait patoloji sonuçları, geçirilmiş jinekolojik operasyon öyküsü, servikal yetmezlik öyküsü gibi bilgiler detaylıca sorgulanmalıdır. Ayrıca, kronik veya akut bir hastalık ya da enfeksiyon varlığı, alkol, ilaç veya sigara gibi zararlı maruziyetler, ailede abortus öyküsü, anomalili bebek varlığı ya da tromboz öyküsü gibi faktörler de dikkate alınmalıdır.

2.4.2. Fizik Muayene

Manuel pelvik ve servikal muayenede hassasiyet veya ağrı olabilir (46). Genel olarak fizik muayenenin temel taşı spekulum ile vajen serviks muayenesidir. Spekulum muayenesinde posterior fornikste koagulüm veya serviksten sızan kanama görülebilir. Serviksten kısmen veya tamamen çıkmış gebelik materyali görülebilir (47).

Servikal açılma görülebilir ama multipar hastalarda servikal açıklık normal olarak bulunabilir (47). Yine kanama abortus için önemli bir bulgu olmasına rağmen gebeliklerin %25 inde kanama olabilir ve bu gebeliklerin yarısında abortus görülmez (48).

Fizik muayeneden sonra ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Erken hafta gebelik söz konusu olduğu için transvajinal ultrasonografi tercih edilmelidir. Transvajinal ultrasonografide Beta- human chorionic gonadotropin (B-hCG) değeri 1500-2000 mIU/mL iken gestasyonel kese görülmektedir (49). YS çapının ≥6 mm olduğu halde hala fetal kalp atımı izlenmiyorsa gebelik kaybından şüphelenilmelidir(39). CRL (Crown-rump lenght) ≥7 mm olduğu halde fetal kalp atımı izlenmiyorsa abortus tanısı koyulabilir. Erken gebelik kaybını gösteren diğer

sonografik bulgular arasında, Ortalama kese çapı ≥25 mm ölçülmesine rağmen embriyonun görülmemesi; ilk ultrasonografide YS izlenmesine karşın, 11 gün sonra embriyo kalp atımının tespit edilememesi veya ilk ultrasonografide YS'nin izlenmediği durumlarda 14 gün sonra embriyo kalp atımının halen görülmemesi yer alır (50).

Fizik muayene ve ultrasonografi ile incelemeye rağmen tanı koyulamazsa β-hCG takibi yapılabilir. Başlangıç β-hCG düzeyi 1.500 mIU/mL'den düşükse 48 saat içindeki tahmini artış %49, 1.500–3.000 mIU/mL arasında ise %40, 3.000 mIU/mL'den yüksekse %33 olarak gözlenir. Missed abortus vakalarında ise β-hCG seviyeleri genellikle plato yapar veya düşüş eğilimi gösterir. Ancak, β-hCG seviyeleri tek başına yeri bilinmeyen bir gebeliğin tanısını koymak için yeterli değildir. Doğru tanıya ulaşmak için hasta öyküsü, fizik muayene, ultrason bulguları ve β-hCG seviyeleri dahil olmak üzere tüm klinik tablonun değerlendirilmesi gereklidir (50).

Tablo 1: Abortusun ultrasonografik kesin tanı kriterleri

Kriter	**Tanımlama**
Ortalama kese çapı ≥ 25 mm olmasına rağmen embriyo görünmemesi	Gebelik kesesi çapı 25 mm veya daha büyük olmasına rağmen embriyonun izlenmemesi.
İlk ultrasonografide yolk kesesi varken 11 gün sonra embriyo kalp atımı yok	İlk muayenede yolk kesesi görülmesine rağmen 11 gün sonra embriyo kalp atımının izlenmemesi.
İlk ultrasonografide yolk kesesi yokken 14 gün sonra embriyo kalp atımı yok	Yolk kesesi olmayan bir gestasyonel kesenin izlenmesinden sonra 2 hafta geçmesine rağmen kalp atımı olan embriyonun izlenmemesi
CRL ≥ 7 mm'de embriyo kalp atımının olmaması	Embriyo craniokaudal uzunluğunun (CRL) 7 mm veya daha büyük olduğu halde kalp atımının tespit edilememesi.

2.5. ABORTUS TEDAVİSİ

Abortus tanısı koyulunca tedavi için üç seçenek vardır. Bunlar; bekleme tedavisi, medikal tedavisi ve cerrahi tedavidir (51). Tedavi modaliteleri için çeşitli endikasyonlar belirlenmiştir.

2.5.1. Bekleme Tedavisi

Hastada cerrahi veya tıbbi müdahale gerektiren bir komplikasyon bulunmadığı durumlarda, bu yöntem tercih edilebilir (52). Ancak, bekleme tedavisinin başarı oranı, medikal ve cerrahi tedavilere kıyasla daha düşüktür ve başarısızlık oranı %15-50 arasında değişmektedir (53).

2.5.2. Medikal Tedavi

Dilatasyon ve küretaj istemeyen veya spontan çözülmeyi beklemek istemeyen hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği sunulmaktadır. Bu yöntemde, Prostaglandin E1 (misoprostol), Mifepriston (progesteron antagonisti) ve Metotreksat, tek başına ya da birbiriyle kombine edilerek kullanılabilir. Mifepriston, progesteron kaynaklı miyometriyal inhibisyonu engelleyerek uterus kontraksiyonlarını artırır (54). Misoprostol ise doğrudan miyometriyal dokuyu uyararak etkili olur ve her iki ilaç servikal olgunlaşmayı destekler. Metotreksat ise trofoblast hücreleri üzerinde etkili olup implantasyonu engeller; ancak günümüzde kullanımı diğer ilaçlara kıyasla daha sınırlıdır (54).

2.5.3. Cerrahi Tedavi

Dilatasyon ve Küretaj, dünya genelinde en sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Etkili ve güvenli bir prosedür olarak kabul edilir (51). Bu yöntem; genel, spinal yada rejyonel anesteziyle uygulanabilir. Aspirasyon ya da direkt küretaj işlemi yapılarak gerçekleştirilebilir (51-55).

2.6. ENDOPLAZMİK RETİKULUM

ER çekirdek ile hücre zarı arasında uzanan kompleks kanallardan oluşan bir organeldir. Hücre içi madde transferinde, hücrede üretilen tüm proteinlerin üçte birinden fazlasının sentezinde, katlanmasında ve yapısal olgunlaşmasında önemli bir rol oynar (3-56). ER; plazma membranı, golgi aygıtı ve lizozomlarda depolanacak

proteinlerin neredeyse tamamının üretildiği bir merkezdir (3). Bu proteinler, ER membranına bağlı ribozomlarda sentezlenir ve ER lümenine taşınır (4). Lümene girdikten sonra, proteinler kendilerine özgü üç boyutlu yapıya katlanır ve glikozilasyon ile disülfür bağı oluşumu gibi çeşitli posttranslasyonel modifikasyonlara uğrar (57). Bu süreçler, şaperonlar, glikozilasyon enzimleri ve oksidoredüktazlar gibi ER'ye özgü enzimler tarafından katalize edilir (4-57-58).

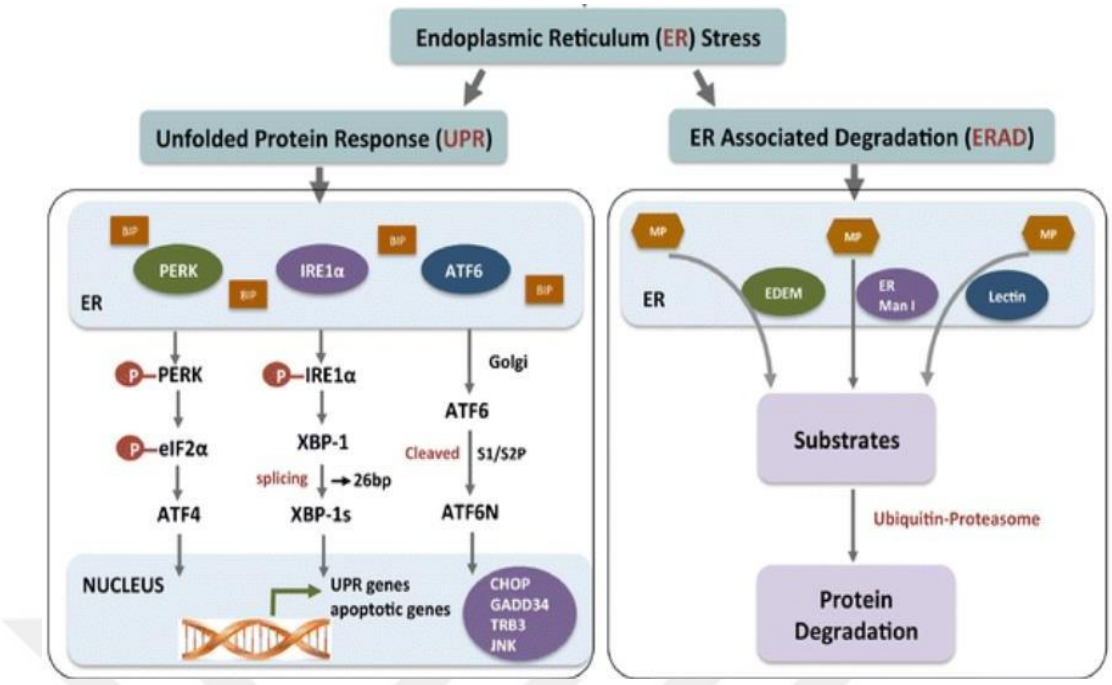
Hücredeki biyokimyasal faaliyetlerin devamı ve canlılığın sürdürülebilmesi için proteinlerin doğru şekilde işlev göstermesi hayati önem taşır. Proteinlerin işlevselliği, doğru üç boyutlu yapılarına bağlıdır ve bu yapı, şaperon olarak adlandırılan yardımcı proteinler tarafından sağlanır (58). Proteinlerin işlevsel olan üç boyutlu son hallerini almaları için gerçekleşen katlanma işlemi çok basamaklı ve çok karmaşık bir süreçtir. Sıcaklık, pH, oksidatif stres ve enfeksiyon gibi çeşitli faktörler, proteinlerin doğru katlanmasını engelleyebilir (59). Bu durum ER'de protein katlanma kapasitesinin azalmasına ve katlanmamış proteinlerin birikmesine neden olarak ER stresine yol açar (59).

Proteinlerin üç boyutlu son hallerini kontrol eden bir kontrol mekanizması vardır. Bu mekanizma katlanma problemi olan molekülleri tespit eder. Hatalı katlanmış proteinler işaretlenerek ER ilişkili bozunma (ERAD) süreciyle parçalanır (60).

2.6.1. Endoplazmik Retikulum Stresi

Enfeksiyonlar, kimyasallar, hipoksi, kronik inflamasyon, besin eksikliği ve çeşitli genetik bozukluklar gibi stres yaratan koşullar ER metabolizmasını bozabilir. Bunun sonucunda hatalı katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir (59). Bu birikim sonucunda ER stresi oluşur (61). Strese cevap olarak çeşitli hücresel düzenleyici mekanizmalar aktive olur.

Hatalı katlanmış proteinlere cevap olarak ERAD sistemi aktive olur ve proteinler parçalanarak uzaklaştırılır (60). Stres seviyesi daha fazla yükselip fizyolojik sınırı aştığında proteozom inhibitörleri ERAD sistemini bloke ederek katlanmamış protein yanıtı (UPR) denilen yolakları aktive eder (62). UPR kaskadı aktive olduğunda ER stresini azaltmak için daha kompleks mekanizmalar devreye girer.



Şekil 1: UPR ve ERAD (63)

2.6.2. Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR)

Hücrede ER stersi fizyolojik sınırı aştığında UPR yolağı devreye girer. Bu yolak üç farklı transmembran proteini üzerinden aktive olarak ilerler. Bunlar;

1. Aktive Edici Transkripsiyon faktörü 6 (ATF6)

2. Protein Kinaz RNA Benzeri Endoplazmik Retikulum Kinazı (PERK)

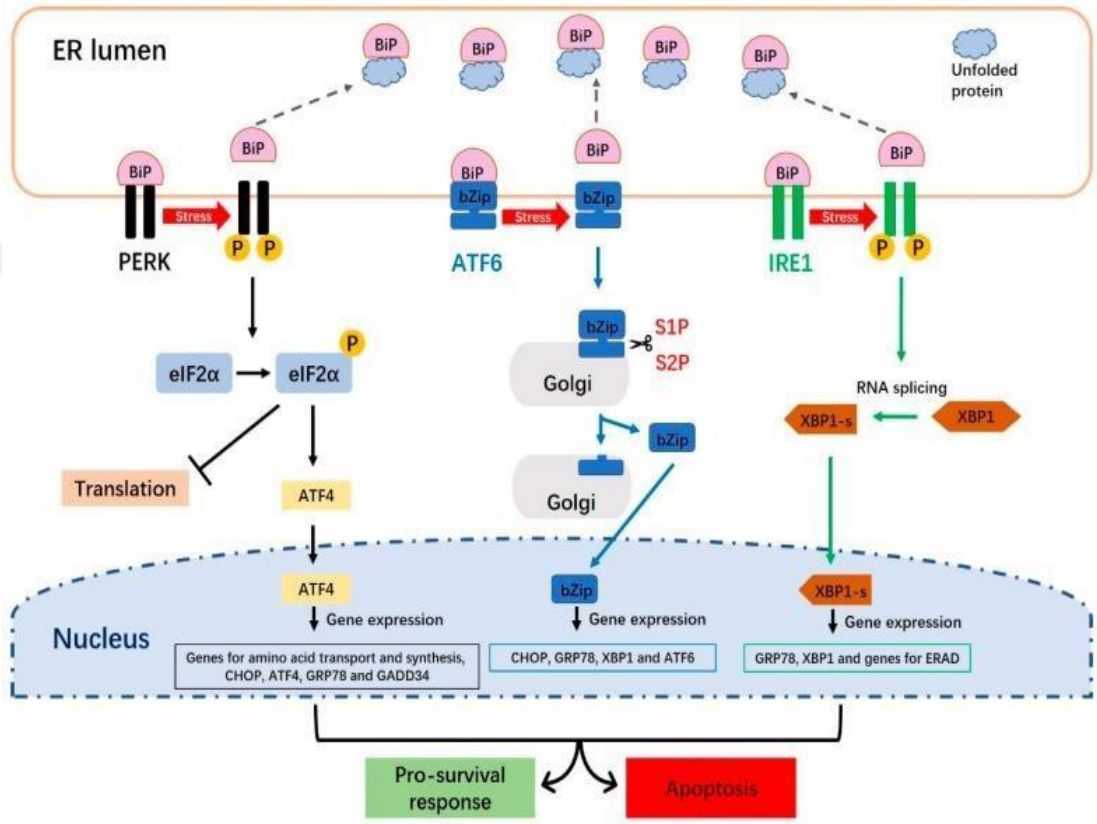
3. İnositol Gerektiren Enzim 1 (IRE1)

UPR sistemi aktive olduğunda;

PERK yolağı mRNA translasyonunu baskılayarak hücrede iş yükünü azaltır (63). IRE1 yolağı ER nin protein katlama kapasitesini arttırır (64). ATF6 yolağı ise protein katlanma kapasitesini ve yanlış katlanmış proteinlerin yıkımını sağlayan genlerin transkripsiyonunu arttırır (64).

Normalde bu transmembran proteinleri bir ısı-şok proteini (HSP70) olan Binding immunglobulin protein (BİP) şaperonuna bağlı şekilde inaktiftir (63). BİP yeni sentezlenen proteinlere geçici olarak bağlanıp katlanma işlemleri tamamlandığında

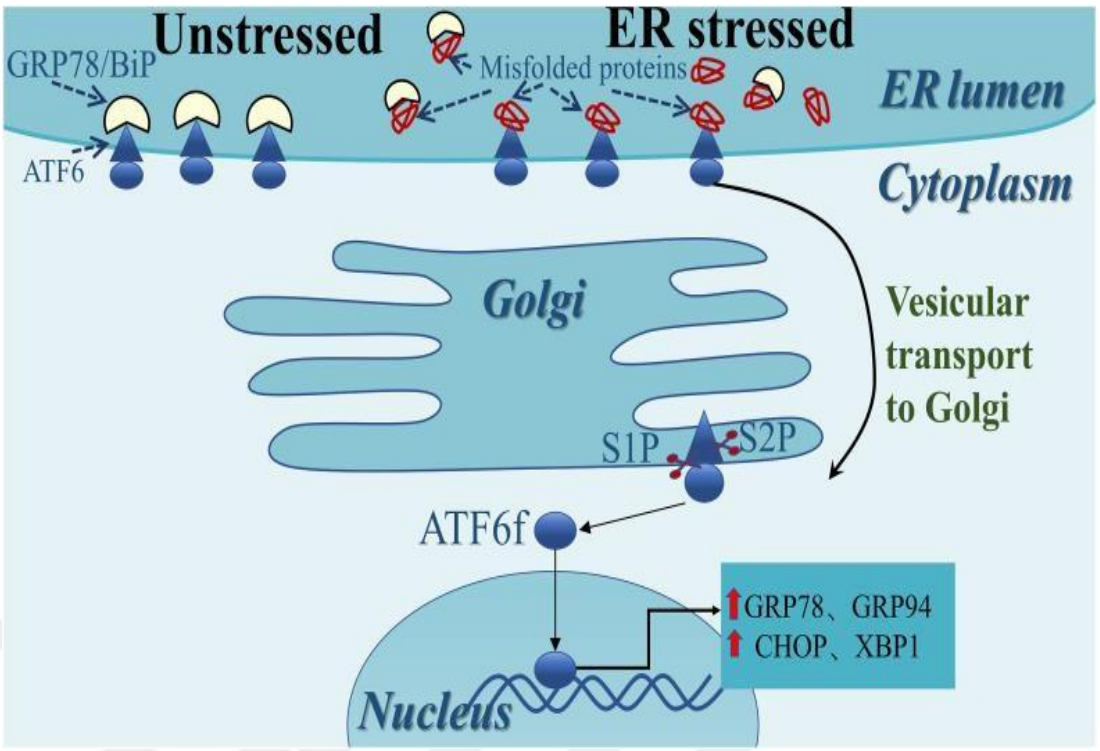
ayrılır. Fakat katlanma işlemi kusurlu olursa proteinlerden ayrılmaz (65). ER'de katlanma kusurlu proteinler aşırı birikirse BİP bu üç reseptör proteinden ayrılır ve kusurlu proteinlerle birleşir. Bunun sonucunda UPR aktivasyonu sağlandığı için BİP bu yolağın başlatıcı proteinidir (65). UPR aktive olduğunda ya başarılı olur ve ER stresi fizyolojik sınırlarda kalır ya da stres çok şiddetlidir fizyolojik seviyelerde tutulamaz ve apoptoz aktive olur (66).



Şekil 2: Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) (66)

2.6.3. ATF6 Sinyal Yolağı

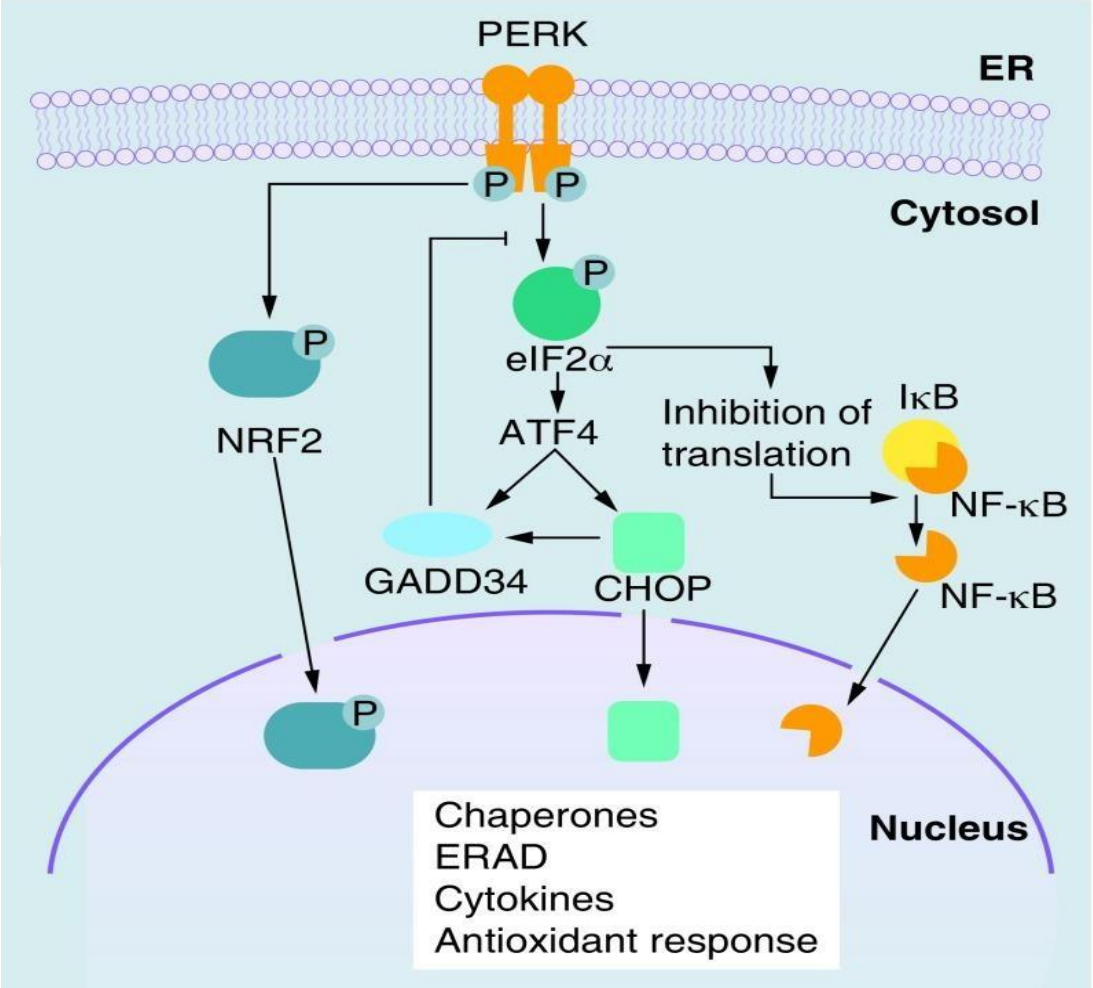
Biriken kusurlu katlanmış proteinler fizyolojik sınırı aştığında BİP-ATF6 kompleksi ayrılır. Serbest kalan ATF6 ER zarından ayrılarak golgi organeline gider ve burada kısmi proteaz 1-2 (S1P ve S2P) parçalanarak transkripsiyonla ilgili faktör serbestleştirilir (67). Ayrılan transkripsiyonla ilgili kısım çekirdekte ER stres yanıtı üyeleri 1 ve 2 (ERSE 1-2) ile birlikte UPR'de görev alan hedef genleri olan x-box binding protein 1 (XBP1), BİP ve C/EBP homologous protein (CHOP) transkripsiyonunu aktifleştirir (68).



Şekil 3: ATF6 Sinyal Yolağı (69)

2.6.4. PERK Sinyal Yolağı

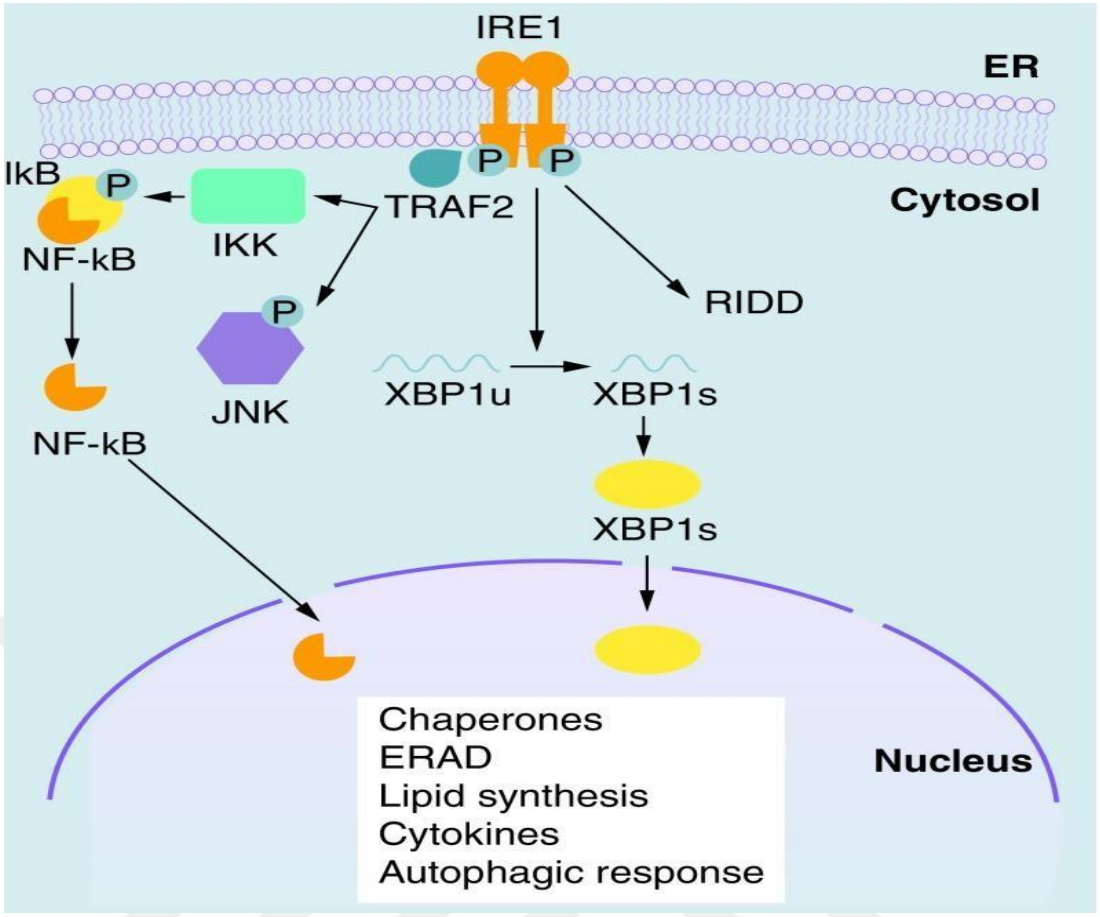
Normal şartlarda PERK ile BİP, ER zarında birbiriyle bağlı halde stabildir. Stres fizyolojik sınırı aştığında PERK BİP'ten ayrılır ve ökaryot translasyon başlatan faktör 2 alfanın (eIF2α) aktifleşmesini sağlayarak polipeptit sentezini durdurur (70). PERK tarafından aktive edilen eIF2α, transkripsiyon faktör 4'ü (ATF4) aktive eder. eIF2α tarafından aktive edilen ATF4 hücrenin yaşamasına ya da ölmesine karar verir. Yüksek stres altında aktive olan ATF4, CHOP aracılığıyla apoptozu indükler (71). Kısmen düşük stres altında aktive olan ATF4 protein sentezini yeniden düzenleyen genleri ve otofaji mekanizmalarını aktive ederek hücrenin hayatta kalmasını sağlayabilir (72).



Şekil 4: PERK Sinyal Yolağı (73)

2.6.5. IRE1 Sinyal Yolağı

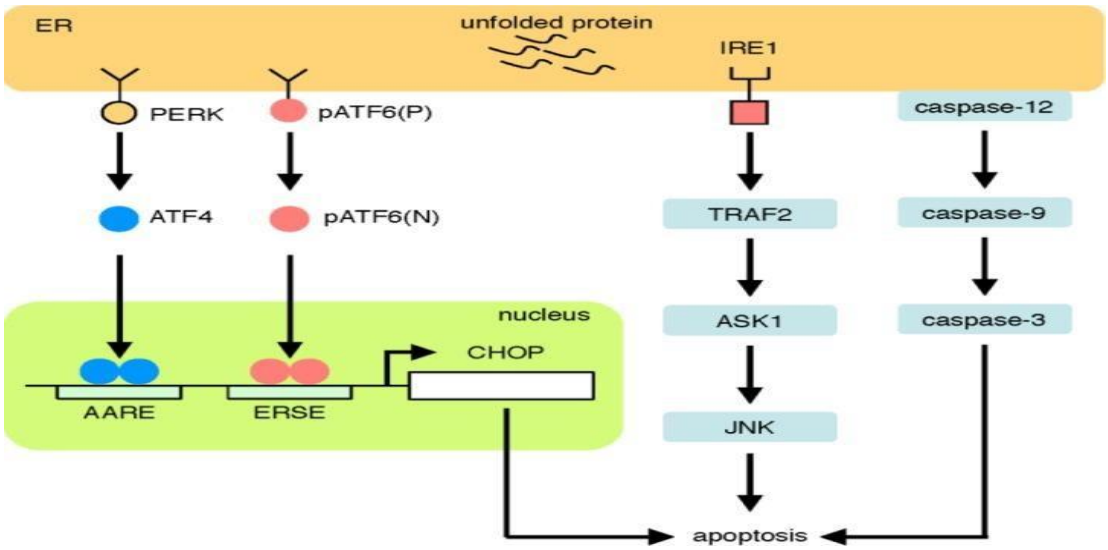
Artmış ER stresinin tetiklemesi ile BİP'ten ayrılan IRE1 molekülü tarafından stoplazmada XBP1 aktive edilir. Bu aktivasyon sonucunda XBP1 nükleusa geçerek protein katlanması, katlanma sonrası kontrol ve ERAD genlerini aktive ederek hücrenin protein katlama kapasitesini arttırır ve hayatta kalmasını destekler (74).



Şekil 5: IRE1 Sinyal Yolağı (73)

2.6.6. ER Stresi ve Apopitozis

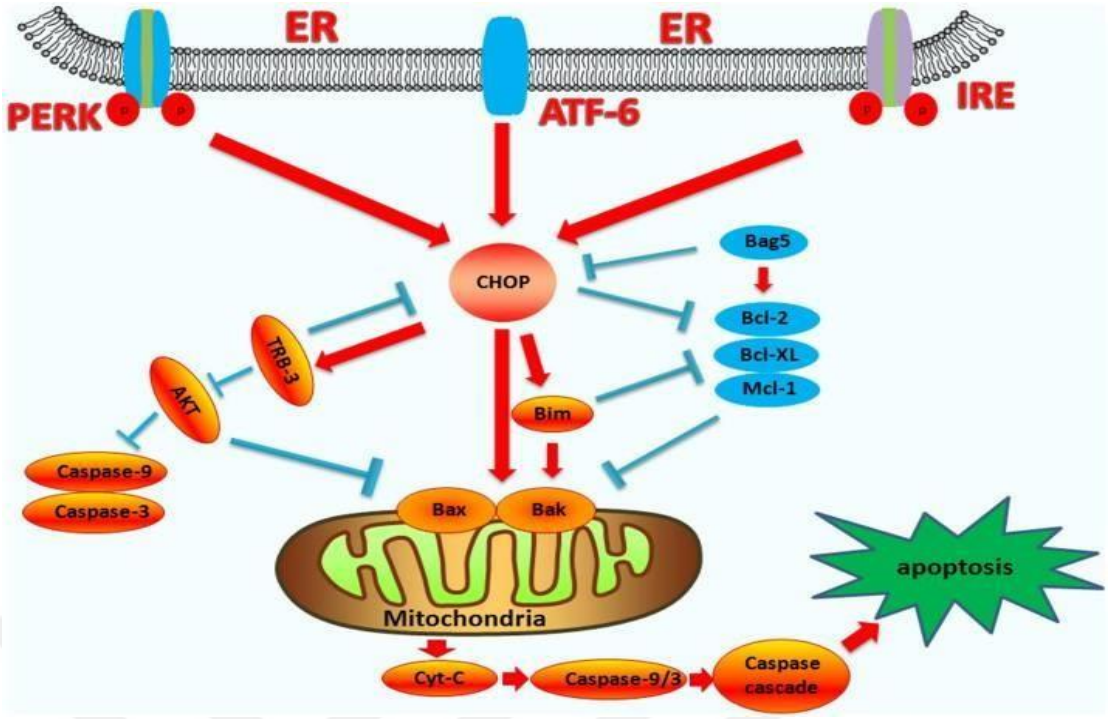
ER stresi kronik hale gelirse veya şiddeti artarsa hücreler UPR yoluyla ER homeostazını sağlayamaz ve ER stresi sağ kalımı destekleyici fazından apoptotik faza dönüşebilir (75). ER stresi ile ilişkili apoptoz gelişmesinde üç temel yolak bulunmaktadır ve bu yollakların oluşumuna B-cell lymphoma gene-2 (BCL2) protein ailesi katkıda bulunur (75). Bu üç yolak şunlardır: Transkripsiyonel Uyarı Yolağı (CHOP), c-Jun N-terminal kinase (JNK) Yolağı ve Kaspaz Aktivasyonu (75).



Şekil 6: ER Stresinde Apopitoz Yolakları (76)

2.6.6.1. Transkripsiyonel uyarı yolağı (CHOP):

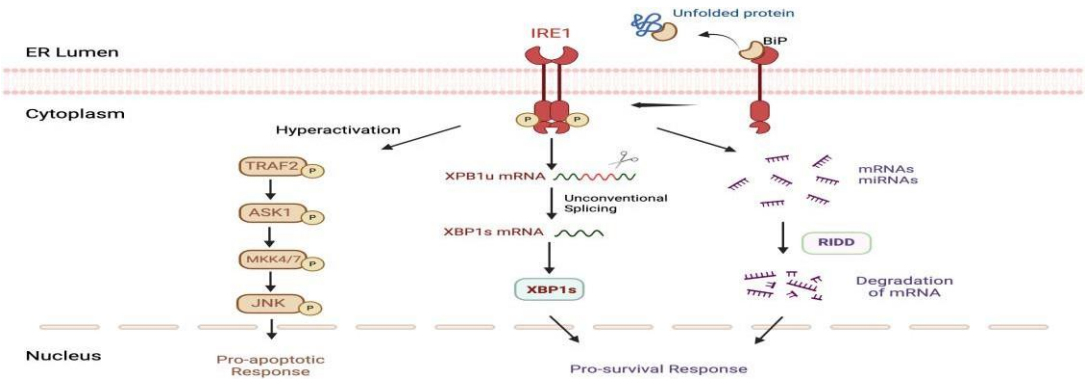
Bir transkripsiyon faktörü olan CHOP molekülü apopitoz ile ilgili birçok genin transkripsiyonunu düzenler ve ER stresi nedenli apoptozisin kilit mediatörlerinden biridir (77). Eğer ER stresi seviyeleri yükselir ve CHOP uyarılırsa bunun sonucunda apoptozis indüklenir (71). UPR yolaklarının üçü de CHOP aktivasyonuna yol açabilir ve aktive olan CHOP antiapoptotik olan BCL2 genini baskılayarak apoptozu başlatır (78).



Şekil 7: CHOP Tarafından İndüklenen Apoptozis (71)

2.6.6.2. JNK yolağı:

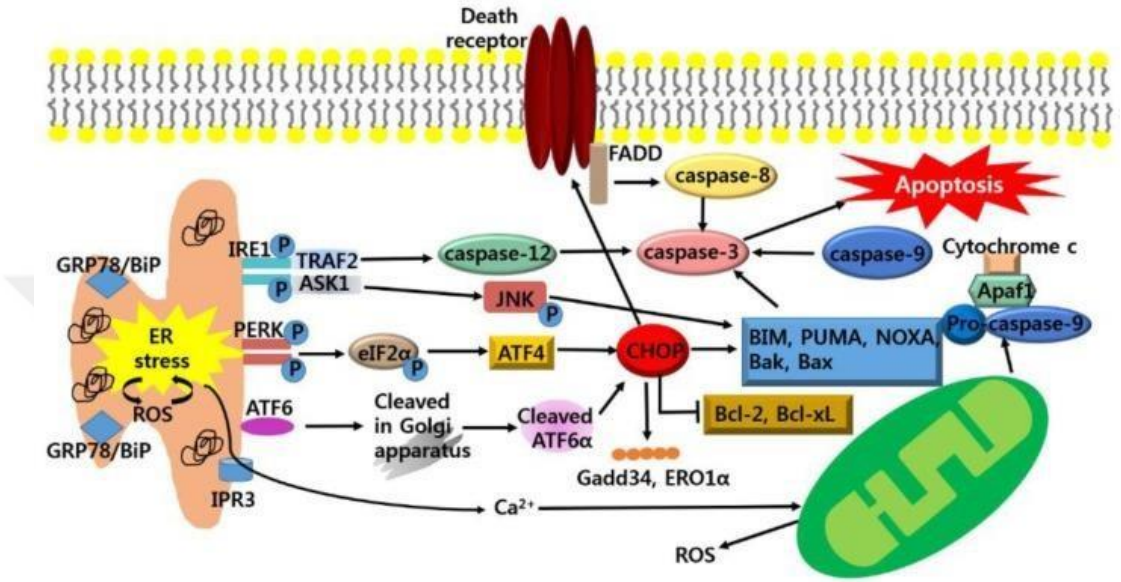
JNK, IRE1-TRAF2-ASK1 yolu ile aktive edilen bir mediatördür ve IRE1, TRAF2'ye (TNF reseptörüyle ilişkili faktör 2) ve ASK1'e (apoptoz sinyali düzenleyici kinaz 1) bağlanarak JNK ve ASK1'in aktivasyonuna yol açar (79). Aktive olan JNK aracılı biyokimyasal süreç ile BCL-2 fosforillenerek apoptoz tetiklenir (74)



Şekil 8: JNK İlişkili Apoptoz (İnternet)

2.6.6.3. Kaspaz aktivasyonu:

Kaspaz12 ER zarında yerleşik proapoptotik bir proteindir (80). ER stresi varlığında aktive olur (81). Aktive olan kaspaz12, kaspaz 9 ile kompleks oluşturarak kaspaz 3'ü aktive eder ve bunun sonucunda apoptoz başlatılır (82).



Şekil 9: Kaspaz İlişkili Apoptoz (83)

İntrauterin olarak yeni bir canlının oluşup büyümesi için çok fazla miktarda protein yapım ve yıkım döngüsünün görev aldığı bilinen bir gerçektir. Bir fetüsün hayatta kalabilmesi için bu protein döngüsünün kabul edilebilir doğrulukta meydana gelmesi gerekir. ER stresi gibi bu döngülerin bozulduğu bir sürecin missed abortus ile ilişkili olabileceğini düşündük ve aradaki ilişkiyi öğrenebilmek için bu çalışmayı yaptık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız T.C. Karatay Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 06.06.2024 tarih ve 2024/047 karar sayısı ile etik açıdan onay almıştır. Çalışmamız etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamıza Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 1 Temmuz 2024 ve 31 Kasım 2024 tarihler arasında başvuran 18-45 yaş aralığındaki hastalar dahil edilerek yapılan prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada, missed abortus ve sağlıklı gebeler arasında demografik, hematolojik ve endoplazmik retikulum stres parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 85 missed abortus ve 85 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 170 katılımcı dahil edilmiştir. Laboratuvar verileri hastaların rutin olarak alınan tetkiklerinden arta kalan atık kanlarından elde edilmiştir. Elde edilen kan örneklerinde, endoplazmik retikulum stresinin belirteçleri olarak Activating Transcription Factor 6 (ATF-6), inositol-requiring enzyme 1 (IRE-1) ve phospho-extracellular signal-regulated kinase (PERK) protein düzeyleri incelenmiştir. Bu analizler, BT LAB tarafından sağlanan spesifik ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PERK proteini için Cat. No E7165Hu, IRE1 proteini için Cat. No E6150Hu ve ATF6 proteini için Cat. No E7169Hu numaralı kitler kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Bu kitlerin kullanımı, endoplazmik retikulum stresinin moleküler düzeyde değerlendirilmesini sağlamak için uygun bir yöntem olarak seçilmiştir. İkincil olarak hastalardan ilk başvuru anında rutin olarak bakılan hemogram parametlerinden; nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), türetilmiş nötrofil lenfosit oranı (dNLR), nötrofil (lenfosit çarpı platelet) oranı (NLPR), Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) parametreleri hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular her iki grup arasında istatistksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- 18-45 yaş arasında 20 hafta altı missed abortus tanısı alan gebeler

2- 18-45 yaş arasında 20 hafta altında sağlıklı gebeliği tespit edilen ve 24. Haftadan sonraki takiplerinde de gebeliğinin sağlıklı devam ettiği tespit edilen gebeler

Çalışmanın dışlama kriterleri;

1- Tekrarlayan gebelik kaybı olanlar

2- Çoğul gebeliği olanlar

3- Kronik bir hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, romatalojik hastalıklar, hipertroidi, hipotroidi v.b)

4- Sigara ve alkol alanlar

5- Kronik ilaç kullanımı olanlar

6- Kalıtsal trombofili hastalığı olanlar

7- Uyuşturucu madde bağımlılığı olan gebeler

Her iki grubun yaş, gravida, parite, yaşayan bebek sayısı, abort sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik haftası bire bir görüşülerek kayıt altına alındı. Başvuru anında rutin tetkikler amacıyla alınan kanlarından arta kalan atık numunelerden ER stresi markerleri olan PERK, IRE-1 ve ATF-6 bakıldı. İkincil olarak hastalardan ilk başvuru anında rutin olarak bakılan hemogram parametlerinden; nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), türetilmiş nötrofil lenfosit oranı (dNLR), nötrofil (lenfosit çarpı platelet) oranı (NLPR), Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) parametreleri hesaplandı.

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Araştırmada verilerin analiz edilmesi için IBM SPSS 27 paket programı kullanılmıştır. Sürekli veriler normal dağılım gösterenlerde ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan (25-.75. çeyreklik) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkide iki değişken de normal dağılım gösteriyorsa Pearson momentler çarpım korelasyon testi, iki değişkenden en az biri normal dağılım göstermiyorsa Spearman'ın sıralama korelasyon testi kullanılmıştır. Hastalara ait PERK değerinin gruba göre kestirim değerini belirlemek içinse ROC analizi yapılmıştır. Tüm analizler için istatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. BİYOKİMYASAL İŞLEM SÜRECİ

ELISA prosedürü, analiz için en uygun koşulların sağlanabilmesi amacıyla tüm reaktiflerin, standart çözeltilerin ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesiyle başlatılmaktadır. İlk olarak, standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti eklenirken, örnek kuyucuklarına 40 µL örnek ve 10 µL anti-ERN1/ anti-pERK/ anti-ATF-6 antikoru eklenir. Ardından, tüm kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilir. Plaka, reaksiyon karışımının homojen dağılmasını sağlamak amacıyla hafifçe karıştırılır, kapatılır ve 37°C'de 60 dakika süreyle inkübe edilir. İnkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından, her kuyucuk, döngü başına 300 µL yıkama tamponu kullanılarak beş kez dikkatlice yıkanır. Bu işlem, plakanın emici malzeme yüzeyinde biriken bağlanmamış maddelerin tamamen uzaklaştırılmasını ve sistemin temizlenmesini sağlar. Ardından, tüm kuyucuklara sırasıyla 50 µL substrat çözeltisi A ve 50 µL substrat çözeltisi B eklenir ve plaka karanlık ortamda, 37°C'de 10 dakika süreyle inkübe edilir. Son aşamada, her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi ilave edilir ve bu işlem sonucunda mavi renk değişimi sarıya dönüşür. Optik yoğunluk (OD) değeri, 450 nm dalga boyunda 10 dakika içinde bir mikroplaka okuyucu kullanılarak ölçülür, böylece analiz sonuçlarının yüksek hassasiyetle elde edilmesi sağlanır.

8.5. EK 1

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2024/095 proje numarası ile kabul almıştır. Bu kapsamda çalışmamızda kullandığımız İRE-1, PERK ve ATF-6 kitlerinin ücreti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

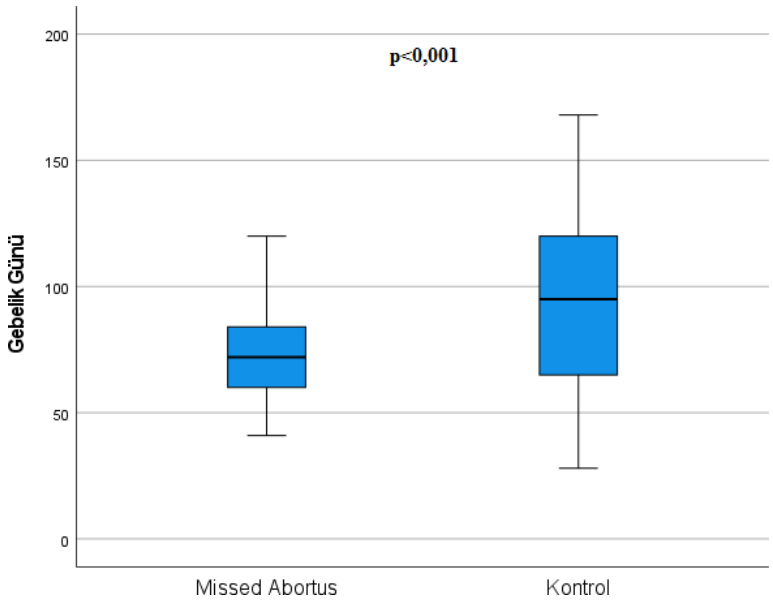
Hastaların sayısal bilgilerinin gruba göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Sayısal Bilgilerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170)

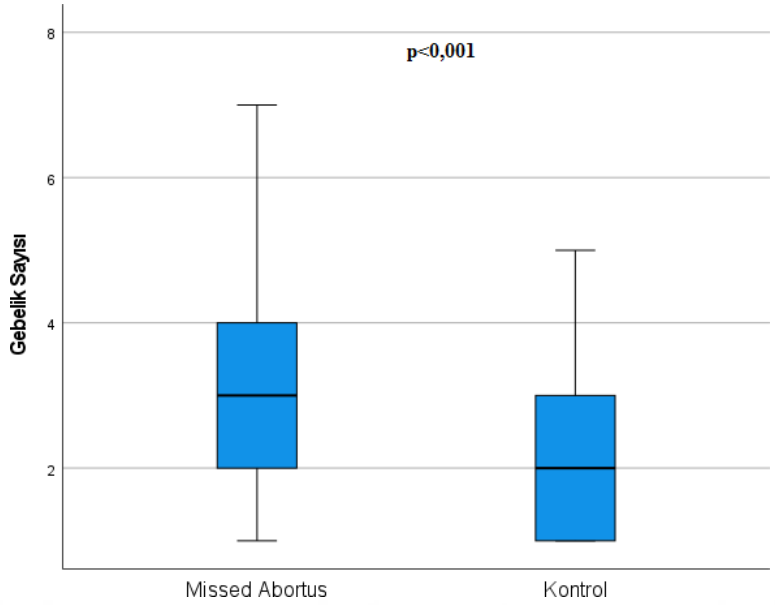
Sayısal Bilgiler		Missed Grubu (N=85)	Kontrol Grubu (N=85)	t/Z	p*
Yaş	x̄±SS	29,02±6,48	27,45±5,64	1,241	0,217
Boy (cm)	x̄±SS	161,24±4,99	161,23±6,58	0,004	0,997
Kilo (kg)	x̄±SS	66,36±12,44	67,20±11,54	-0,447	0,656
Beden Kitle İndeksi	x̄±SS	25,53±4,69	25,95±4,83	-0,577	0,565
Gebelik Günü	x̄±SS	74,93±21,01	92,85±31,79	-4,283	**<0,001**
Gebelik Sayısı	x̄±SS	2,98±1,65	2,06±1,24	4,064	**<0,001**
Doğum Sayısı	x̄±SS	1,58±1,26	0,92±1,07	3,590	**<0,001**
Yaşayan Bebek Sayısı	x̄±SS	2,23±0,89	1,97±0,75	1,357	0,178
Düşük Sayısı	Med (25.-75.Ç)	1 (1-1)	1 (1-1,25)	-0,037	0,970[1]

*Bağımsız gruplar t-testi, [1]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

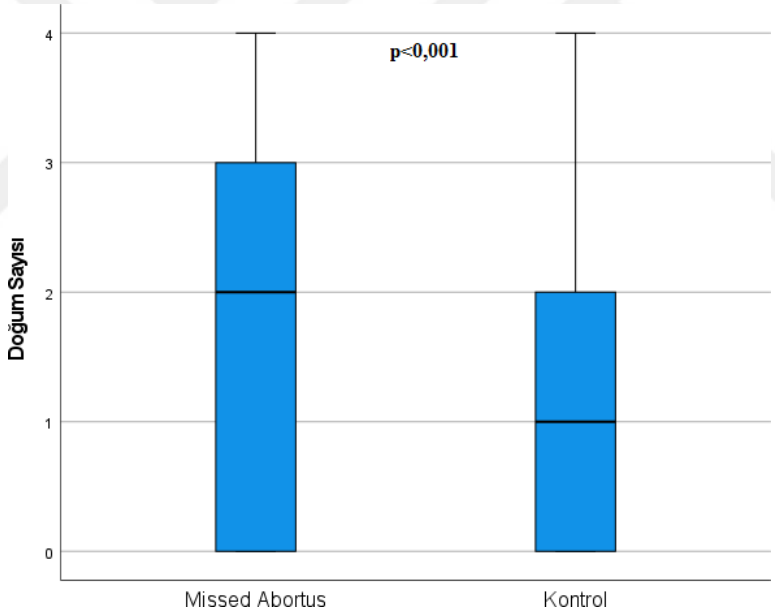
Sayısal bilgilerin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda gebelik günü, gebelik sayısı ve doğum sayısının gruba göre anlamlı olarak farklılaştığı (p<0,001), diğerlerinin ise anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur (p>0,05). Missed grubunun gebelik ve doğum sayısı ortalamaları kontrol grubundan daha yüksekken, gebelik günü ortalaması daha düşüktür (Tablo 2).



Grafik 1. Grupların Gebelik Günlerinin Karşılaştırılması



Grafik 2. Grupların Gebelik Sayılarının Karşılaştırılması



Grafik 3. Grupların Doğum Sayılarının Karşılaştırılması

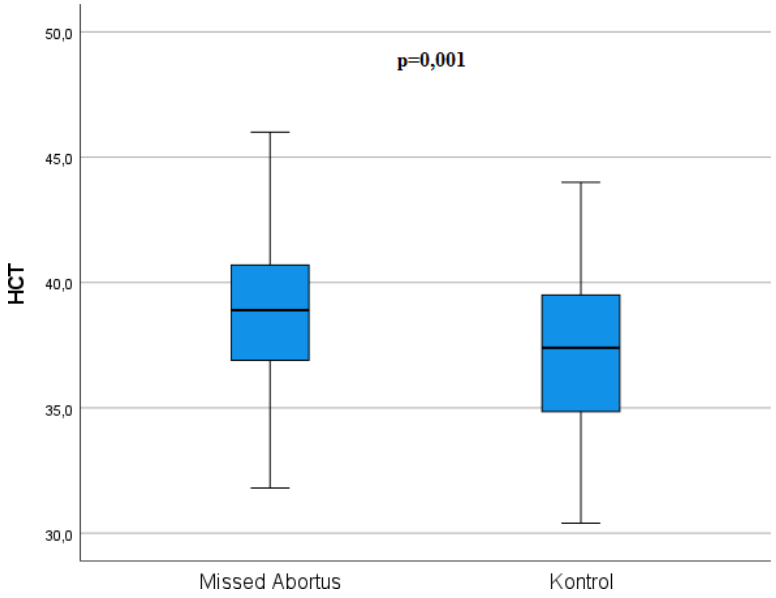
Hastaların laboratuvar değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170)

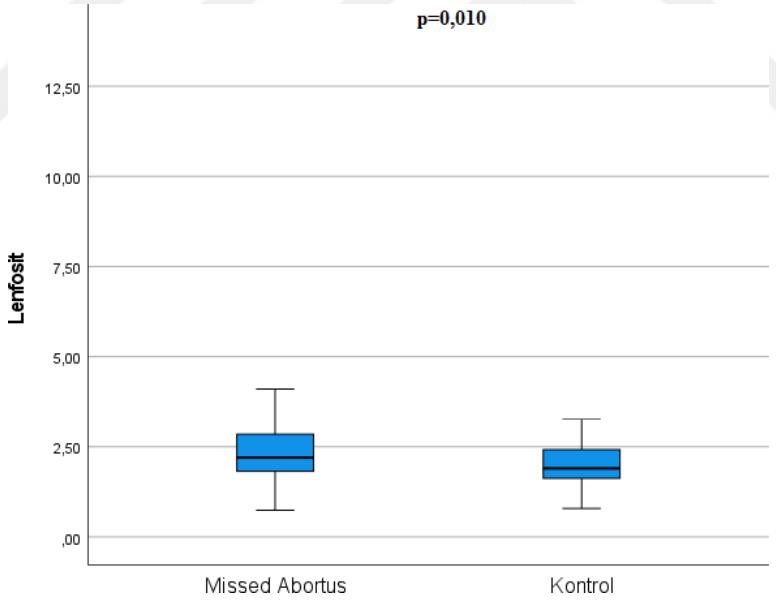
Laboratuvar Değerleri		Missed Grubu (N=85)	Kontrol Grubu (N=85)	t/Z	p*
WBC	x̄±SS	9,25±2,80	8,72±2,46	1,309	0,192
HCT	x̄±SS	38,79±2,97	37,24±3,18	3,269	**0,001**
HB	x̄±SS	12,74±1,10	12,35±1,34	2,051	0,042
PLT	x̄±SS	266,15±58,98	268,99±56,50	-0,318	0,751
Nötrofil	Med. (25-75Ç)	5,69 (4,43-7,55)	5,57 (4,82-7,12)	-0,048	0,962[1]
Lenfosit	Med. (25-75Ç)	2,2 (1,82-2,86)	1,9 (1,58-2,43)	-2,562	**0,010**[1]
Monosit	Med. (25-75Ç)	0,56 (0,44-0,71)	0,55 (0,43-0,67)	-0,558	0,577[1]
NLR	Med. (25-75Ç)	2,63 (1,76-3,70)	2,91 (2,39-3,87)	-1,829	0,067[1]
PLR	x̄±SS	123,01±42,71	143,51±52,21	-2,782	**0,006**
MLR	Med. (25-75Ç)	0,25 (0,20-0,30)	0,30 (0,22-0,37)	-2,371	**0,018**[1]
dNLR	Med. (25-75Ç)	1,90 (1,39-2,74)	2,12 (1,86-2,53)	-1,777	0,076[1]
NLPR	Med. (25-75Ç)	0,01 (0,01-0,1)	0,01 (0,01-0,02)	-1,172	0,241[1]
SII	Med. (25-75Ç)	632,83 (472,24-929,17)	741,62 (629,34-1055,37)	-2,108	**0,035**[1]
SIRI	Med. (25-75Ç)	1,38 (0,90-2,10)	1,64 (1,23-2,20)	-1,480	0,139[1]

*Bağımsız gruplar t-testi, [1]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. Çeyreklik

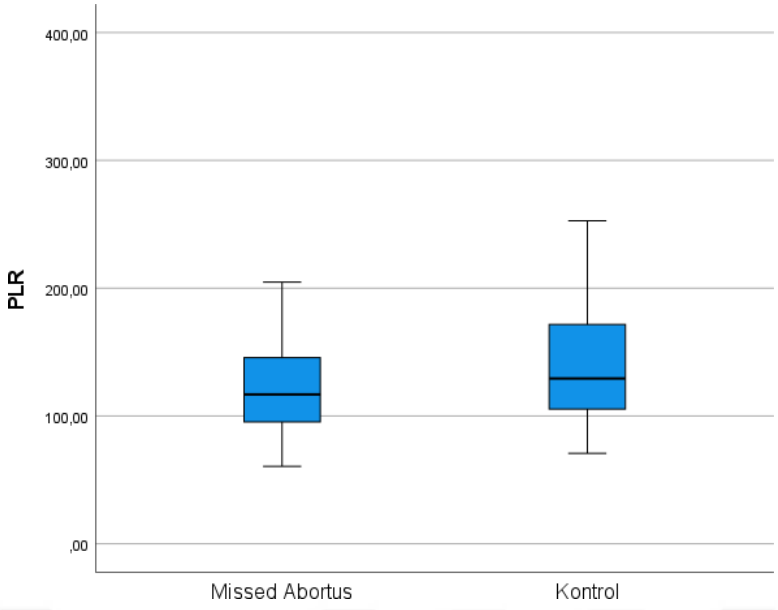
Laboratuvar değerlerinin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda HCT, lenfosit, PLR, MLR ve SII değerlerinin gruba göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<0,01$, $p<0,05$). Missed abortus grubunun HCT ortalaması ve lenfosit medyanı kontrol grubundan daha yüksekken, PLR ortalaması ve MLR ve SII medyanları daha düşüktür (Tablo 3).



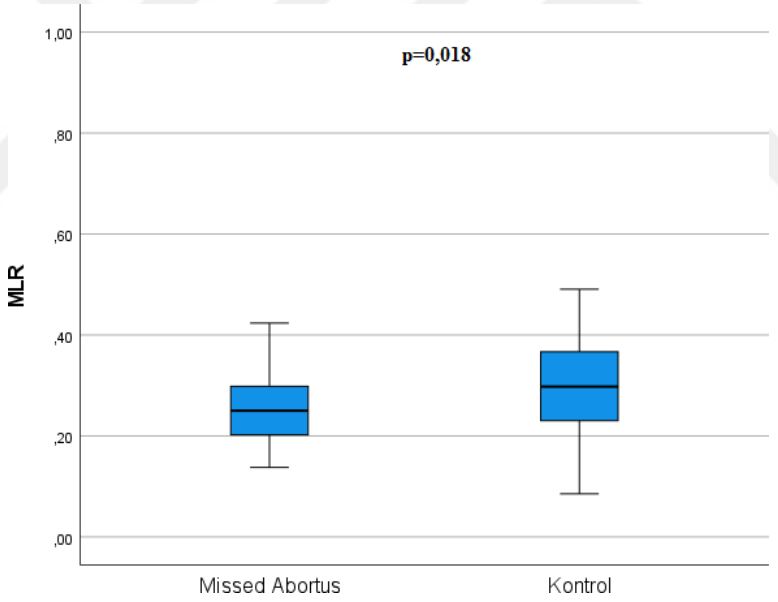
Grafik 4. Grupların HCT Değerlerinin Karşılaştırılması



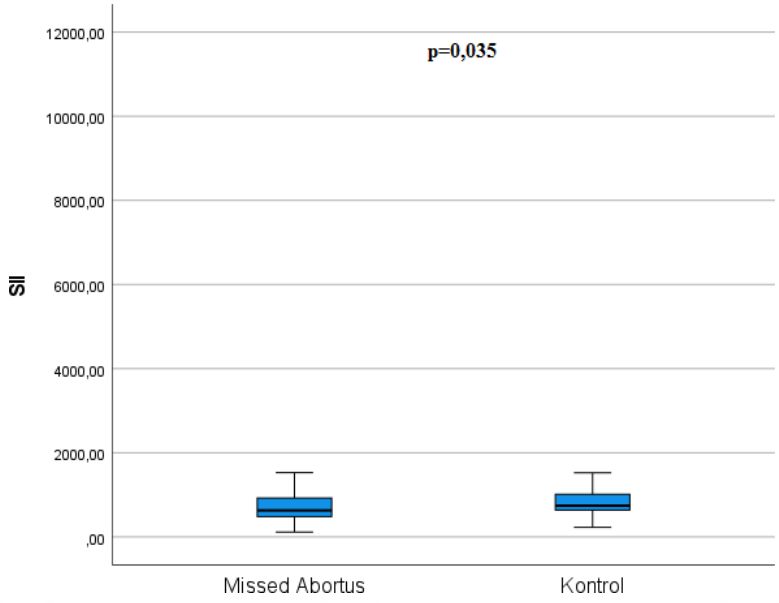
Grafik 5. Grupların Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması



Grafik 6. Grupların PLR Değerlerinin Karşılaştırılması



Grafik 7. Grupların MLR Değerlerinin Karşılaştırılması



Grafik 8. Grupların SII Değerlerinin Karşılaştırılması

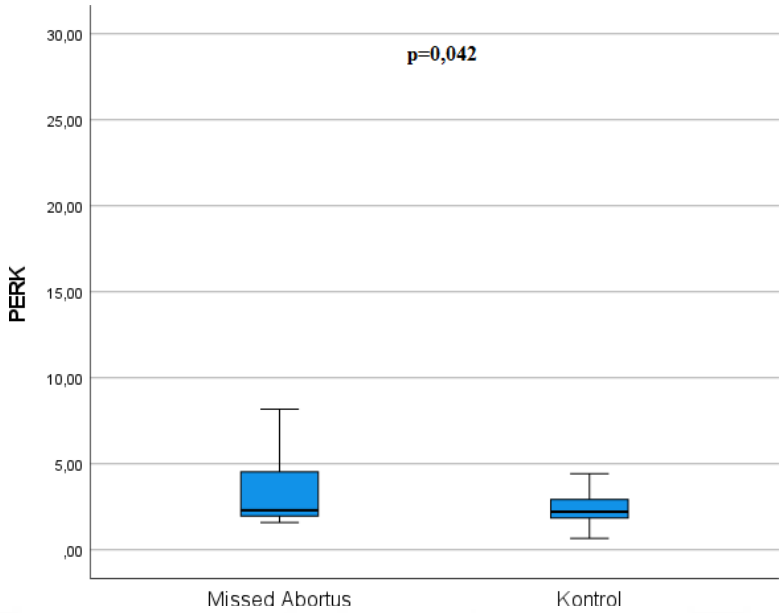
Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=170)

		Missed Grubu (N=85)	**Kontrol Grubu (N=85)**	**t/Z**	**p***
IRE1	x̄±SS	463,44±443,13	561,10±391,60	-1,523	0,130
ATF6	x̄±SS	11,89±7,71	12,20±7,60	-0,262	0,794
PERK	x̄±SS	4,32±4,61	2,68±1,40	-2,036	**0,042**[1]
	Med. (25-75Ç)	2,31 (1,97-4,68)	2,21 (1,85-2,93)		

*Bağımsız gruplar t-testi, [1]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. Çeyreklik

PERK değerinin gruba göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş (p<0,05) olup missed grubunun PERK ortalaması kontrol grubundan daha yüksektir.



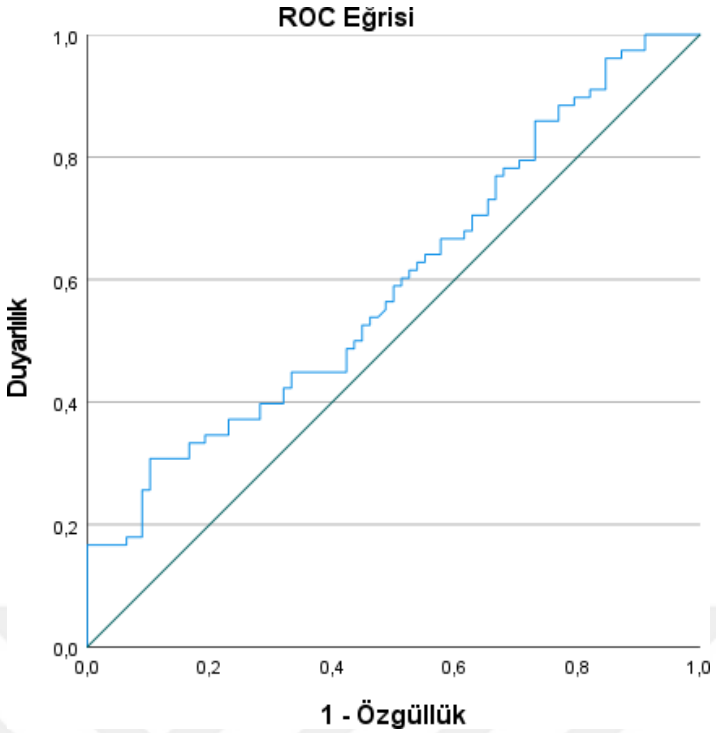
Grafik 9. Grupların PERK Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalara ait PERK değerinin gruba göre kestirim değerini belirlemek adına ROC analizinin sonuçları Tablo 5'te ve ROC eğri grafiği Grafik 10 olarak verilmiştir.

Tablo 5: Hastalara Ait PERK Değerinin Gruba Göre Kestirim Değerini Belirlemek için Yapılan ROC Analizi Sonucu

Eğrinin Altındaki Alan	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı		Kesme Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Olabilirlik Oranı
			Alt	Üst				
0,594	0,045	**0,042**	0,506	0,683	2,76	%40	%72	1,41

PERK değerinin gruba göre değerleri EAA=0,594 (SH=0,045, %95 GA=0,506-0,683) olup ROC analizi ile kestirim değeri belirlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre grup için PERK değerinin kesme noktası 2,76'dır (Tablo 5).



Grafik 10. Hastalara Ait PERK Değerinin Gruba Göre ROC Eğrisi Grafiği

Missed grubunda yer alan hastaların IRE1, ATF6 ve PERK değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Missed Abortus Grubunda Yer Alan Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı

		IRE1		ATF6		PERK	
Gebelik Haftası	**N**	**x̄**	**SS**	**x̄**	**SS**	**x̄**	**SS**
8 Hafta Altı	14	612,85	635,04	14,66	10,25	6,31	8,18
8-10 Hafta	23	533,09	474,13	12,87	8,68	4,95	3,71
10-12 Hafta	29	404,33	413,79	10,59	6,48	3,75	4,00
12-14 Hafta	9	326,91	232,59	10,51	7,00	2,92	1,90
14 Hafta Üzeri	10	388,37	191,46	10,80	4,69	3,06	1,19
Test ve Anlamlılık		χ^2=1,628**, p=0,804		F=0,865*, p=0,489		χ^2=2,821**, p=0,588	

*Tek yönlü ANOVA testi, **Kruskal-Wallis H testi

Missed abortus grubunda yer alan hastaların IRE1, ATF6 ve PERK değerlerinin gebelik haftasına göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 6).

Kontrol grubunda yer alan hastaların IRE1, ATF6 ve PERK değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Kontrol Grubunda Yer Alan Hastaların IRE1, ATF6 ve PERK Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı

		IRE1		ATF6		PERK	
Gebelik Haftası	**N**	**x̄**	**SS**	**x̄**	**SS**	**x̄**	**SS**
8 Hafta Altı	12	666,12	497,83	12,99	9,20	2,24	,90
8-10 Hafta	10	636,61	528,18	14,24	9,06	2,50	1,74
10-12 Hafta	9	424,96	122,84	9,75	4,67	2,35	,63
12-14 Hafta	13	480,30	379,36	11,19	7,51	2,83	1,69
14 Hafta Üzeri	38	583,99	374,44	12,73	7,58	2,89	1,51
Test ve Anlamlılık		F=0,716*, p=0,584		F=0,517*, p=0,723		χ^2=3,182**, p=0,528	

*Tek yönlü ANOVA testi, **Kruskal-Wallis H testi

Kontrol grubunda yer alan hastaların IRE1, ATF6 ve PERK değerlerinin gebelik haftasına göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 7).

5. TARTIŞMA

Missed abortus klinikte sıkça karşılaşılan bir durumdur ve bazı çalışmalara göre klinik olarak teşhis edilen gebeliklerini %15 ini oluşturmaktadır (39). Bu kadar sık görülmesi missed abortusu önemli bir halk sağlığı problemi yapmaktadır ve hastane yatışlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Missed abortus için literatürde birçok risk faktörü belirlenmiş olmasına rağmen klinikte gerçekleşen abortusların büyük kısmının nedeni açıklanamamaktadır (2). Bu klinik özellikler missed abortus patofizyolojisinin araştırılmasına yönelik çalışmaları kıymetli hale getirmektedir.

ER'de protein katlanması mekanizmalarındaki bozulmalar hücrelerde katlanma kusurlu proteinlerin birikmesine neden olur (61). Bu birikim miktarı arttıkça hücresel hemostazı bozarak UPR yolaklarını aktive eder (62). Kontrol altına alınamayan ER stresinin; hücre işlevlerini bozarak kronik inflamasyon, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, çeşitli kanserler, kalp hastalıkları, viral enfeksiyonlar gibi hastalıkların patolojisinde rol alabileceği belirtilmiştir (11).

ER stresi nispeten yeni tanımlanan bir biyokimyasal süreçtir. İlişkili olabileceği patofizyolojik süreçler ve yolaklar kısmen anlaşılmaya başlanmıştır. Fakat hala bu alanda aydınlatılması gereken birçok mekanizma ve patofizyolojik süreç vardır. Özellikle gebelikteki iskemik hastalıklardan preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diyabetes mellitus gibi patolojik durumlarla ER stresi arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalar mevcuttur. Bizde missed abortusun klinikte önemli bir yer tutması, patofizyolojisinin net olarak aydınlatılmamış olması nedeni ile çalışmamızda ER stresi ile missed abortus arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu çalışma missed abortus hastalarının yönetimine ışık tutabilmesi ve literatürde bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle özgün ve kıymetli bir çalışmadır.

Maternal obezitenin, ileri anne yaşının missed abortus gelişmesi için bir risk faktörü olduğu çalışmalar tarafından desteklenmektedir (1). Ancak çalışmamıza dâhil edilen gebelerin yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri her iki gruptada benzerdi. Çalışmamızda gebelik sayısı ve doğum sayısı ortalaması, missed abortus grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Her gebelik kendine has abortus riskleri barındırdığı için artan gebelik ve doğum sayısının istatistiksel olarak abortus görülme oranını arttırması mantığa uygun görünüyor. Literatürde bu değişkenlerin abortus için risk faktörleri olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (84-85).

Çalışmamızda gebelik günü missed abortus grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Bu durum abortusların 12. Gebelik haftasına kadar yüksek seyredip sonrasında düşüş gösterdiğini belirten literatür bilgisiyle uyumlu oldu (19). Çalışmamızda iki grup arasında yaşayan bebek sayısında anlamlı fark gözlenmedi. Bu durumun tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaları çalışmaya dâhil etmememizden kaynaklandığını düşünüyoruz.

PERK aktive olduğunda eIF2α'yı fosforile ederek protein sentezini inhibe eder ve ATF-4'ü aktive eder. ATF-4 stresi azaltan genleri aktive eder. Kronik stres durumunda ATF-4 tarafından CHOP aktive edilerek apoptoz tetiklenir (62).

Çalışmamızda missed abortus grubunda PERK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Çalışmada missed abortus görülen hastalarda PERK seviyesini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmamızın nedeninin missed abortus hasta grubunda PERK ilişkili apoptoz yolaklarının aktive olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu konuyu doğrudan irdeleyen bir çalışma olmasa da Topbaş Selçuki ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları çalışmada nedeni bilinmeyen tekrarlayan gebelik kaybı ile ER stresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda bir ER stresi göstergesi olan XBP1 proteini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yazar ER stresinin, tekrarlayan gebelik kaybı gelişiminde potansiyel olarak rol oynayabileceğini belirtmiştir (86). Bu sonucun doğrudan missed abortusla ilşikili olmasada çalışmamızı desteklediğini düşünmekteyiz. Yine Yung ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada ER stresinin farelerde plasenta morfogenezisini bozduğunu ve ER stresi, trofoblast farklılaşması ve değişen plasental morfogenez arasında mekanik bir bağ olabileceğini belirtmişleridir (87). Liu ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmalarıyla erken gebelik kaybı hastalarının desidual hücrelerinde ER stresi ilişkili apoptozun gerçekleştiğini ve erken gebelik kaybı ile ER stresi arasında potansiyel bir ilişki olabileceğini belirtmişlerdir (88). Çalışmamızda bulduğumuz yüksek PERK seviyelerininde benzer bir mekanizmayla apoptozu tetikleyerek gebelik kaybına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Quliyeva ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sebebi anlaşılamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında ER stresinin normal gebeliklere göre daha şiddetli olduğunu, kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda tüm desidual hücrelerinde artmış CHOP ekspresyonu görüldüğünü belirtilmiştir. CHOP ekspresyonunun normal gebeliğe göre hasta grubunda yüksek seyretmesinin; artmış

apoptoza ve patolojik migrasyona bağlı gebelik kayıplarına neden olabileceği belirtilmiştir (89). Szegezdi ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında ER stresi varlığında apoptozu indükleyen CHOP'un transkripsiyonun UPR'nin her üç sinyal yolağı tarafından indüklenebilsede, CHOP ekspresyonunun artması için PERK-elF2α-ATF4 sinyal yolağının gerekli olduğunu belirtmiştir (90). Grasso ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında endometrial implantasyon için fizyolojik seviyelerde ER stresinin gerektiğini fakat artmış stres seviyelerinin erken gebelik kaybına neden olduğunu belirtmişlerdir (91). Gao ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmayla desidual hücrelerde gelişen ER sterisinin, oksidatif stresin neden olduğu inhibitör etkiyi ağırlaştırabileceği ve bunun sonucunda oluşan anormal proteinlerin erken gebelik kaybı gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (92). Bizim çalışmamızda da PERK seviyelerinin missed abortus grubunda yüksek olması, literatürde ki gebelik kayıpları ile ER stresi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda ATF-6 ve IRE-1 değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ATF-6 aktive olduğunda protein katlanma kapasitesini arttırır ve yanlış katlanmış proteinlerin yıkımını sağlayan genlerin transkripsiyonunu başlatır (64). IRE-1 aktive olduğunda ER'nin protein katlama kapasitesini arttır (65). Her iki markerinde aşırı uyarılması sonucunda bir birinden farklı mekanizmalarla apoptoz indüklenir (64-65). Literatürdeki çalışmalarda; gebelik komplikasyonları ile mevcut markeler arasındaki ilişki hakkında çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Soczewski ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada desidualize edilen endometrial hücrelerde her üç ER stresi sensörünün (IRE-1, ATF-6, PERK) arttığını ve bunun implantasyon için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (17). Lian ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları araştırmada preeklampsi olsun veya olmasın fetal büyüme kısıtlaması gelişen hastaların desidual dokularını ER stresi açısından değerlendirmişleridir. Preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığının birlikte görüldüğü hastaların desidual dokularında sadece preeklampsi görünen hastalara göre daha yüksek oranda olmak üzere her iki grup hastada PERK ve ATF-6 seviyelerini yüksek bulmuşlardır (64). Soczewski ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir başka çalışmada tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastaların endometrial örneklerinde ATF-6 ekspresyonun azaldığını göstermişlerdir ve hücrelerin desidualizasyonun sonucunda ATF-6 ekspresyonunda artış olduğunu ve implantasyon

sürecinin kısmen de olsa bu yol üzerinde ER stresine bağlı olduğunu belirtmişlerdir (93).

Bizim çalışmamızda ATF-6 ve IRE-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasada missed abortus olan hastalarda daha düşük olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasının nedeninin, tek merkeze başvuran hastalar arasından nispeten küçük bir örneklem büyüklüğü ile çalışma yapılmış olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. ER stresinin kompleks mekanizmalarının tam olarak anlaşılamamış olması, örneklem kısıtlılıkları, in vitro çalışma prensiplerinin hücresel ortamı tam olarak simüle edememesi, farklı toplumlar arasındaki genetik farklılıklar gibi nedenlerin çalışmalar arasındaki farklı sonuçlara neden olabileceğini düşünüyoruz.

İnflamasyon ile ER stresi arasındaki ilişkiyi destekleyen yayınlarıda göz önünde bulundurarak iki grubunda inflamatuar durumunu değerlendirdik (6). Çalışmamızda PLR, MLR ve SII oranları missed abortus grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. İnflamasyonun gerek abortus için risk faktörü olduğu gerekse ER stresi için risk faktörü olduğu genel kabul gören bir görüştür ve bu görüşü destekleyen bulgular çeşitli çalışmalarda ortaya koyulmuştur (93-94). Fakat literatürü incelediğimizde inflamasyonla abortus arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarının farklılık gösterdiğini görüyoruz. Onat ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği çalışmada abortus grubunda, kontrol grubuna göre platelet sayısı, NLR, PLR değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (95). Yakıştıran ve arkadaşlarının 2021 yılında yürüttüğü çalışmada ise, spontan düşüklerde PLR ve NLR düzeylerinin, elektif düşük ve sağlıklı gruplara göre azaldığı bulunmuştur (96). Bas ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada abortus grubunda MPR ve PLR seviyelerini kontrol grubundan düşük, NLR düzeylerini ise kontrol grubundan yüksek olarak bulmuşlardır (97). Yazdizadeh ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları çalışmada abortus grubunda, sağlıklı gebelere kıyasla PDW, NLR, PLR ve lenfosit değerlerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (98). Turgut ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada abortus grubunda SII seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulmuşlardır (99). Genç ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada gruplar arasında NLR, PLR ve LMR arasında anlamlı fark bulunamamış ve SII ile ilk trimester abortusları arasında ilşki kurulamamıştır (100). Çalışmaların farklı toplumlar üstünde yapılmış olması, örneklem büyüklüklerinin farklı olması, çalışma

düzeneklerinin farklı olması çalışmaların sonuçları arasındaki farklara neden olabilir. Bir diğer yandan abortus gelişmesine neden olan asıl faktörler bazı durumlarda inflamasyona da neden oluyor olabilir ya da abortusun kendisi inflamasyonu tetikliyor olabilir. Çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar vermesini hastaların tanı almadan veya tanı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız missed abortus ile ER stresi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışma sonucunda missed abortus hastalarında PERK seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ATF-6 ve IRE-1 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamış olmasının, ER stresi mekanizmalarının karmaşıklığına ve çeşitliliğine işaret ettiği düşünülmektedir. Bulgular PERK yolağı aracılığı ile aktive olan apoptoz mekanizmalarının missed abortus patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız doğrudan missed abortus ile ER stresi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Ortaya çıkan bilgiler PERK kaynaklı ER stresinin, abortus gelişmesinde apoptoz aracılığıyla etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın tek merkezli ve küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlı olması, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve geniş örneklemli çalışmalar, PERK ve diğer ER stresi yolaklarının missed abortus patofizyolojisindeki rollerini daha iyi aydınlatabilir. Ayrıca, farklı inflamasyon göstergelerinin dinamik süreçlerdeki etkilerini değerlendiren çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of Spontaneous Abortion. Am Fam Physician [Internet]. 01 Ekim 2005 [a.yer 04 Ağustos 2023];72(7):1243-50.

2. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. Obstet Gynecol Surv. 2013 Jun;68(6):445-66. doi: 10.1097/OGX.0b013e31828aca19. PMID: 23942472.

3.1.Anelli T, Sitia R. Protein quality control in the early secretory pathway. EMBO J. 2008 Jan 23;27(2):315-27. doi: 10.1038/sj.emboj.7601974. PMID: 18216874; PMCID: PMC2234347.

4. Tu BP, Weissman JS. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences. J Cell Biol. 2004 Feb 2;164(3):341-6. doi: 10.1083/jcb.200311055. PMID: 14757749; PMCID: PMC2172237.

5. Sevier CS, Kaiser CA. Formation and transfer of disulphide bonds in living cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002 Nov;3(11):836-47. doi: 10.1038/nrm954. PMID: 12415301.

6. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions. J. Clin. Invest. 2005;115(10):2656–2664

7. Sozen E, Ozer NK. Impact of high cholesterol and endoplasmic reticulum stress on metabolic diseases: An updated mini-review. Redox Biol 2017;12:456.

8. Liu Q, Körner H, Wu H, Wei W. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases. Immunobiology. 2020 Mar;225(2):151881. doi: 10.1016/j.imbio.2019.11.016. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31879042.

9. Sankrityayan H, Rao PD, Shelke V, Kulkarni YA, Mulay SR, Gaikwad AB. Endoplasmic Reticulum Stress and Renin-Angiotensin System Crosstalk in Endothelial Dysfunction. Curr Mol Pharmacol. 2023;16(2):139-146. doi: 10.2174/1874467215666220301113833. PMID: 35232343.

10. Groenendyk J, Agellon LB, Michalak M. Calcium signaling and endoplasmic reticulum stress. Int Rev Cell Mol Biol. 2021;363:1-20. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.03.003. Epub 2021 May 19. PMID: 34392927.

11. Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. J Cell Biol. 2012 Jun 25;197(7):857-67. doi: 10.1083/jcb.201110131. PMID: 22733998; PMCID: PMC3384412.

12. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. Annu Rev Pathol. 2015;10:173-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104649. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25387057; PMCID: PMC5568783.

13. Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, Mori M. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. J Clin Invest. 2002 Feb;109(4):525-32. doi: 10.1172/JCI14550. PMID: 11854325; PMCID: PMC150879.

14. McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. Diabet Med. 2014 Mar;31(3):357-65. doi: 10.1111/dme.12332. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24111989.

15. Junjappa RP, Patil P, Bhattarai KR, Kim HR, Chae HJ. IRE1α Implications in Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Development and Pathogenesis of Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2018 Jun 6;9:1289. doi: 10.3389/fimmu.2018.01289. PMID: 29928282; PMCID: PMC5997832.

16. Magnus MC, Morken NH, Wensaas KA, Wilcox AJ, Håberg SE. Risk of miscarriage in women with chronic diseases in Norway: A registry linkage study. PLoS Med. 2021 May 10;18(5):e1003603. doi: 10.1371/journal.pmed.1003603. PMID: 33970911; PMCID: PMC8143388.

17. Soczewski E, Murrieta-Coxca JM, Miranda L, Fuentes-Zacarías P, Gutiérrez-Samudio R, Grasso E, Marti M, PérezLeirós C, Morales-Prieto D, Markert UR, Ramhorst R. miRNAs associated with endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response during decidualization. Reprod

Biomed Online. 2023 Nov;47(5):103289. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103289. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37657301.

18. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based

19. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. Birt Defects Res A Clin Mol

20. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. Am J Obstet Gynecol.

21. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage

22. 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 Aug;18(8):1724-32. doi: 10.1093/humrep/deg309. PMID: 12871891.23. Fragouli E, Wells D, Delhanty JDA. Chromosome abnormalities in the human oocyte. Cytogenet Genome Res. 2011;133(24):107-18.

24. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jan;70:2-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32773291.

25. Pregnancy loss (miscarriage): Terminology, risk factors, and etiology. https://www.uptodate.com/

26. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekbom A, Ljunger E, vd. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. N Engl J

27. Wilcox, A.J., et al., Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med, 1988. 319(4): p.189-94.

28. ACOG Uygulama Bülteni No. 200 Özet: Erken Gebelik Kaybı. Obstet Gynecol 2018;132:1311.

29. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 135: second-trimester abortion. Obstet Gynecol, 2013. 121(6): p. 1394-406.

30. Creinin, M.D., et al., Early pregnancy failure—current management concepts. Obstetrical & gynecological survey, 2001. 56(2): p. 105-113.

31. Aksu, F., et al., Terapötik abortus. Cerrahpaşa j med, 1998. 29(4): p. 175-179.

32. Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D,et al. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. Ultrasound Onset Gynecol 2003;22:368-372

33. Doubilet pm, Benson CB, Bourne t, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med 2013;369:1443-145

34. Hoffman, B., et al., Chapter 1. 2 ed. Williams Gynecology. 2015.

35. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstet Gynecol. Mayıs 2010;115(5):935-44.

36. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. BMJ 2004;329:152-155

37. Hoffman, B., et al., Chapter 18. Anatomic disorders. Williams gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

38. Google Docs [İnternet]. [a.yer 18 Ağustos 2023]. williams-obstetrics-26thedition-pdf-pca-dr-notes.pdf.

39. Wu, H.L., et al., Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 1664.

40. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi. Elektronik adres: asrm@asrm.org. Kısırlık ve tekrarlayan gebelik kaybı tanımları: bir komite görüşü. Fertil Steril 2020; 113:533.

41. Salat-Baroux J. [Tekrarlayan kendiliğinden düşükler]. Reprod Nutr Dev 1988; 28:1555. 42. Udoh A, Effa EE, Oduwole O, Okusanya BO, Okafo O. Antibiotics for treating septic abortion. Cochrane Database Syst Rev. 01 Temmuz 2016;7(7):CD011528.

43. Daif JL, Levie M, Chudnoff S, et al: Group A streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy, Obstet Gynecol 113 (2 Pt 2): 504,2009

44. aris RF, Silva de Moraes G,Cristovam RA,et al: Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by cohort study. Am J Obstet Gynecol 204:301.el,2011

45. 1. Cunningham, F., et al., Chapter 6. 24 ed. Obstetrics Williams. 2014: Mc Graw–Hill Companies. 350-376

46. Cunningham, F. G., et al. (2022). First- and Second-Trimester Pregnancy Loss. Williams Obstetrics, 26e

47. Marx, J.A., R. Hockberger, and R. Walls, Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (Volume 2). 2010: Elsevier.

48. Keyhan, S., L. Muasher, and S. Muasher, Spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, treatment. Comprehensive Gynecology E-Book, 2017: p. 329

49. Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol. Aralık 1994;84(6):1010-5.

50. BerekJ.S.&BerekD.L(2022).*Berek&novak'sgynecology*(Sixteenth).WoltersKluwer.Chapter32:Earl y Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy p536-549

51. Cunningham, F. G., et al. (2022). First- and Second-Trimester Pregnancy Loss. Williams Obstetrics, 26e.

52. Pregnancy loss (miscarriage): Counseling and comparison of treatment options and discussion of related care, https://www.uptodate.com/

53. Luise C, J erme K, May C, et al: Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage : observational study. BMJ 324:873, 2002

54. Mahajan DK, London SN: Mifepristone (RU48): a review. Fertile Steril 68 (6): 967,1997 55. Prine LW, MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss. Am Fam Physician. 01 Temmuz 2011;84(1):75-82.

56. Ma Y, Hendershot LM. ER chaperone functions during normal and stress conditions. J Chem Neuroanat. 2004 Sep;28(1-2):51-65. doi: 10.1016/j.jchemneu.2003.08.007. PMID: 15363491.

57. McCracken AA, Brodsky JL. Evolving questions and paradigm shifts in endoplasmic-reticulum-associated degradation (ERAD). Bioessays. 2003 Sep;25(9):868-77. doi: 10.1002/bies.10320. PMID: 12938176.

58. Sevier CS, Kaiser CA. Formation and transfer of disulphide bonds in living cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002 Nov;3(11):836-47. doi: 10.1038/nrm954. PMID: 12415301.

59. Gestwicki JE, Garza D. Protein quality control in neurodegenerative disease. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;107:327-53. doi: 10.1016/B978-0-12-385883-2.00003-5. PMID: 22482455.

60. Hoseki, J., R. Ushioda, and K. Nagata, Mechanism and components of endoplasmic reticulum-associated degradation. Journal of biochemistry, 2010. 147(1): p. 19-25.

61. Kincaid MM, Cooper AA. ERADicate ER stress or die trying. Antioxidants & Redox Signaling 2001; 9:2373-87.

62. Wang W, Groenendyk J, Michalak M. Endoplasmic reticulum stress associated responses in cancer. Biochimica et Biophysica. 2014; 1843(10):2143-9

63. Fan Y, Lee K, Wang N, He JC. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy. Curr Diab Rep. 2017 Mar;17(3):17. doi: 10.1007/s11892-017-0842-y. PMID: 28271468.

64. Lian IA, Løset M, Mundal SB, Fenstad MH, Johnson MP, Eide IP, Bjørge L, Freed KA, Moses EK, Austgulen R. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. Placenta. 2011 Nov;32(11):823-9. doi: 10.1016/j.placenta.2011.08.005. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21907405; PMCID: PMC3210381.

65. -Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010; 140:900–17.

66. Lin T, Lee JE, Kang JW, Shin HY, Lee JB, Jin DI. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Unfolded Protein Response (UPR) in Mammalian Oocyte Maturation and Preimplantation Embryo Development. Int J Mol Sci. 2019 Jan 18;20(2):409. doi: 10.3390/ijms20020409. PMID: 30669355; PMCID: PMC6359168.

67. Shen Jingshi, Chen Xi, Hendershot Linda, Prywes Ron. ER Stress Regulation of ATF6 Localization by Dissociation of BiP/GRP78 Binding and Unmasking of Golgi Localization Signals. Debelopmental Cell 2002; 100-111.

68. Thuerauf DJ, Morrison L, Glembotski CC. Opposing roles for ATF6α and ATF6β in endoplasmic reticulum stress response gene induction. Journal of Biological Chemistry 2004;279(20):21078-84.

69. Lei Y, Yu H, Ding S, Liu H, Liu C, Fu R. Molecular mechanism of ATF6 in unfolded protein response and its role in disease. Heliyon 2024; 10 (5), e25937

70. Rozpędek W, Markiewicz Ł, Diehl JA, Pytel D, Majsterek I. Rola mechanizmu adaptacyjnej odpowiedzi na stres w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, nowotworowych oraz cukrzycy typu 2 [The role of the adaptive stress response in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, cancer and diabetes mellitus type 2]. Pol Merkur Lekarski. 2015 Dec;39(234):393-7. Polish. PMID: 26802695.

71. Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. Front Immunol. 2019 Jan 4;9:3083. doi: 10.3389/fimmu.2018.03083. PMID: 30662442; PMCID: PMC6328441.

72. Shi Y, Jiang B, Zhao J. Induction mechanisms of autophagy and endoplasmic reticulum stress in intestinal ischemia-reperfusion injury, inflammatory bowel disease, and colorectal cancer. Biomed Pharmacother. 2024 Jan;170:115984. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115984. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38070244.

73. Galluzzi L, Diotallevi A, Magnani M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in infection by intracellular parasites. Future Sci OA. 2017 May 12;3(3):FSO198. doi: 10.4155/fsoa-2017-0020. PMID: 28883998; PMCID: PMC5583660.

74. Gong J, Wang XZ, Wang T, Chen JJ, Xie XY, Hu H, Yu F, Liu HL, Jiang XY, Fan HD. Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response. J Zhejiang Univ Sci B. 2017 Jan.;18(1):1-14. doi: 10.1631/jzus.B1600043. PMID: 28070992; PMCID: PMC5260473.

75. Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. Nat Cell Biol. 2001 Nov;3(11):E255-63. doi: 10.1038/ncb1101-e255. PMID: 11715037.

76. Wakabayashi S, Yoshida H. The essential biology of the endoplasmic reticulum stress response for structural and computational biologists. Comput Struct Biotechnol J. 2013 Sep 3;6:e201303010. doi: 10.5936/csbj.201303010. PMID: 24688718; PMCID: PMC3962220.

77. Bromati CR, Lellis-Santos C, Yamanaka TS, Nogueira TC, Leonelli M, Caperuto LC, Gorjão R, Leite AR, Anhê GF, Bordin S. UPR induces transient burst of apoptosis in islets of early lactating rats through reduced AKT phosphorylation via ATF4/CHOP stimulation of TRB3 expression. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Jan;300(1):R92-100. doi: 10.1152/ajpregu.00169.2010. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068199.

78. Yoshida H, Okada T, Haze K, Yanagi H, Yura T, Negishi M, Mori K. ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y (CBF) directly to the cis-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. Mol Cell Biol. 2000 Sep;20(18):6755-67. doi: 10.1128/MCB.20.18.6755-6767.2000. PMID: 10958673; PMCID: PMC86199.

79. Van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the development of diabetes: Is there a role for adipose tissue and liver? Apoptosis. 2009; 14:1424–34.

80. - Szegezdi E, Fitzgerald U, Samali A. Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis—The story so far. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 1010:186–94.

81. Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. J. Cell Biol. 2000; 150:887– 94.

82. Shen X, Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response--a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. J Chem Neuroanat. 2004 Sep;28(1-2):79-92. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.02.006. PMID: 15363493.

83. Kim C, Kim B. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. Nutrients. 2018 Aug 4;10(8):1021. doi: 10.3390/nu10081021. PMID: 30081573; PMCID: PMC6115829.

84. Jiang WZ, Yang XL, Luo JR. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience. Reprod Biol Endocrinol. 2022 Aug 9;20(1):115. doi: 10.1186/s12958-022-00987-2. PMID: 35945583; PMCID: PMC9361553.

85. Li H, Qin S, Xiao F, Li Y, Gao Y, Zhang J, Xiao Q. Predicting first-trimester outcome of embryos with cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. J Int Med Res. 2020 Jun;48(6):300060520911829. doi: 10.1177/0300060520911829. PMID: 32527173; PMCID: PMC7294372.

86. Topbas Selcuki NF, Yalcin Bahat P, Deniz N, Kaya C, Bagci K, Oral E. Relationship Between Recurrent Pregnancy Loss With Unknown Etiology and Endoplasmic Reticulum Stress. Cureus. 2024 May 23;16(5):e60899. doi: 10.7759/cureus.60899. PMID: 38910737; PMCID: PMC11193145.

87. Yung HW, Hemberger M, Watson ED, Senner CE, Jones CP, Kaufman RJ, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Endoplasmic reticulum stress disrupts placental morphogenesis: implications for human intrauterine growth restriction. J Pathol. 2012 Dec;228(4):554-64. doi: 10.1002/path.4068. Epub 2012 Sep 28. PMID: 22733590; PMCID: PMC3532660.

88. Liu AX, He WH, Yin LJ, Lv PP, Zhang Y, Sheng JZ, Leung PC, Huang HF. Sustained endoplasmic reticulum stress as a cofactor of oxidative stress in decidual cells from patients with early pregnancy loss. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E493-7. doi: 10.1210/jc.2010-2192. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21177787.

89. Xxx, F. Sebebi anlaşılamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında endoplazmik retikulum stres proteinlerinin ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

90. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. EMBO Rep. 2006 Sep;7(9):880-5. doi: 10.1038/sj.embor.7400779. PMID: 16953201; PMCID: PMC1559676.

91. Grasso E, Gori S, Soczewski E, Fernández L, Gallino L, Vota D, Martínez G, Irigoyen M, Ruhlmann C, Lobo TF, Salamone G, Mattar R, Daher S, Leirós CP, Ramhorst R. Impact of the Reticular Stress and Unfolded Protein Response on the inflammatory response in endometrial stromal cells. Sci Rep. 2018 Aug 16;8(1):12274. doi: 10.1038/s41598-018-29779-8. PMID: 30116009; PMCID: PMC6095878.

92. Gao HJ, Zhu YM, He WH, Liu AX, Dong MY, Jin M, Sheng JZ, Huang HF. Endoplasmic reticulum stress induced by oxidative stress in decidual cells: a possible mechanism of early pregnancy loss. Mol Biol Rep. 2012 Sep;39(9):9179-86. doi: 10.1007/s11033-012-1790-x. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22733488.

93. Soczewski E, Gori S, Paparini D, Grasso E, Fernández L, Gallino L, Schafir A, Irigoyen M, Lobo TF, Salamone G, Mattar R, Daher S, Pérez Leirós C, Ramhorst R. VIP conditions human endometrial receptivity by privileging endoplasmic reticulum stress through ATF6α pathway. Mol Cell Endocrinol. 2020 Oct 1;516:110948. doi: 10.1016/j.mce.2020.110948. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32693008.

94. Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, Vora N, Ballard AR, Govande V, Drever N, Beeram MR, Uddin MN. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. Am J Perinatol. 2016 Dec;33(14):1337-1356. doi: 10.1055/s-0036-1582397. Epub 2016 May 9. PMID: 27159203.

95. Taylan, O. N. A. T., KIRMIZI, D. A., Çaltekin, M. D., Başer, E., & Yalvaç, E. S. (2020). Can hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss?. *Journal of Surgery and Medicine*, *4*(11), 952-955.

96. Yakıştıran, B., Tanacan, A., Altınboğa, O., & Yücel, A. (2021). Can derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and delta neutrophil index predict spontaneous abortion?. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, *225*(05), 418-422.

97. Bas, F. Y., Tola, E. N., Sak, S., & Cankaya, B. A. (2018). The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. *Pakistan journal of medical sciences*, *34*(6), 1381.

98. Yazdizadeh, M., Hivehchi, N., Ghaemi, M., Azizi, S., Saeedzarandi, M., Afrooz, N., ... & Mokhtari, M. (2023). Gebeliğin ilk üç ayında trombosit-lenfosit ve nötrofil-lenfosit oranı, kendiliğinden düşükleri tahmin etmede yararlı mıdır? Bir vaka kontrol çalışması. Uluslararası Üreme Biyomedikal Dergisi , 21 (6), 463.

99. Turgut, E., Yıldırım, M., Sakcak, B., Ayhan, SG, Tekin, OM ve Şahin, D. (2022). Sistemik immün-inflamasyon indeksi kullanılarak düşüğün tahmini. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırmaları Dergisi* , *48* (3), 587-592.

100. Genç, Ş. Ö., & Erdal, H. (2023). Pan-immün inflamasyon değeri, sistemik inflamatuar yanıt indeksi ve diğer hematolojik inflamatuar indeksler ilk trimester gebelik kaybını tahmin etmede klinik olarak yararlı mıdır?