

T.C
SSK ANKARA DOĞUMEVİ VE KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM HASTANESİ
BAŞHEKİM: DOÇ. DR. ALİ HABERAL

ABORTUS İMMİNENS OLGULARINDA CA 125 VE β -hCG'NİN
PROGNOSTİK DEĞERİ, SERVİKS UZUNLUĞUNUN VE UTERİN
ARTER DOPPLERİNİN PREDİKTİF ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. EYLEM ÜNLÜBİLGİN

ANKARA
2003

Özet

Abortus İmminens olgularında Ca 125 ve β -hCG'nin prognostik değeri, serviks uzunluğunun ve uterin arter dopplerinin prediktif önemi

Amaç: İlk trimesterde abortus imminens olgularında ultrasonografik olarak servikal uzunluk ve uterin arter doppler değerlerinin prediktif önemi araştırılarak, Ca 125 ve β -hCG sonuçları ile birlikte abortus riskinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Hastanemiz erken gebelik servisine abortus imminens tanısı ile yatan toplam 50 olgu ve erken gebelik polikliniğine başvuran 25 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm gebelere transvajinal ultrason uygulandı. Gestasyonel yaş, gestasyonel kese çapı, baş-popo uzunluğu ölçüldü. Trofo-desidual hematoma varlığı araştırıldı, hematoma varlığında volümü hesaplandı. Servikal uzunluk, servikal açıklık ve uterin arter doppler ölçümü yapıldı. Ca 125, β -hCG, estradiol ve progesteron değerleri belirlendi. Tüm gebelere 12. ve 20. haftanın sonunda ultrasonografik değerlendirme yapılarak, gebeliğin devam edip etmediği ve FKA pozitifliği araştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 11.0 paket programı kullanıldı.

Sonuçlar: Abortus imminens grubunda 12. haftada toplam 5 gebelik (%10), 20. haftada toplam 11 gebelik (%22) abortusla sonuçlanırken kontrol grubunda abortus görülmedi. 12. gebelik haftasındaki kayıpların %75'inde ve 20. gebelik haftasındaki kayıpların %55'inde hematoma tespit edildi. Hematoma izlenen olgularda Ca 125 seviyelerinde belirgin artış izlenirken, serum β -hCG, estradiol ve progesteron seviyelerinin düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Abortus vakalarında risk belirleyici faktörler araştırıldı. 12. haftada özellikle, hematoma varlığının, gebeliklerin abortus ile sonuçlanmasında en önemli risk faktörü olduğu görüldü. Abortus imminens ve kontrol grubunda servikal uzunluk açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen, 12. haftada abortusla sonuçlanan olguların değerlendirilmesinde serviks uzunluğunun abortusla sonuçlanmayacak olguların belirlenmesinde en önemli faktör olduğu bulundu ($p=0.05$). 20. gebelik haftasında abortusla sonuçlanan gebeliklerin analizinde plasenta lokalizasyonunun riski belirlemede en önemli faktör olduğu bulundu ($p=0.03$). Abortusla sonuçlanmayacak olguların belirlenmesinde yine servikal uzunluk en önemli faktör olarak belirlendi ($p=0.004$). Uterin arter doppler ölçümleri açısından hematoma olan olgular ve olmayan olgular arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma: Abortus imminens olgularında abortus oranı yüksektir. Yüksek Ca 125 seviyesi, plasenta lokalizasyonu, serviks kısılması ve hematoma varlığı abortus olgularını

belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir. Abortus imminens tanısı almış özellikle hematomlu olguların gebelik kayıpları açısından yakın takibi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Abortus imminens, fetal kayıp, hematoma boyutu, servikal uzunluk

Prognostic value of ca 125 and β -hCG, predictive significance of cervical length and uterine artery doppler in threatened abortion cases

OBJECTIVES: To evaluate the possible predictors of fetal loss after the diagnosis of threatened abortion with live fetuses in the first trimester.

METHODS: Fifty women diagnosed to have threatened abortion and 25 gestational age matched controls were included in the study. Gestational age at diagnosis, vaginal bleeding, abdominal pain, cervical length, crown-rump length, gestational sac volume, localization of the placenta, presence of a decidual hematoma, Doppler measurements of the uterine arteries, Ca-125, B-hCG, estradiol and progesterone levels were included in a logistic regression analysis to predict abortion by 12 weeks and 20 weeks of gestation.

RESULTS: Five (6.7%) abortions were observed by 12 weeks of gestation and 12 (16%) abortions occurred by 20 weeks of gestation. Increase in cervical length decreased (OR:0.76, CI:0.57-1, p=0.05) and presence of decidual hematoma increased (OR:12, CI:1.09-131, p=0.04) the risk of abortion by 12 weeks of gestation. Cervical length was the only predictor of abortion by 20 weeks of gestation (OR:0.75, CI:0.62-0.92, p=0.005). A 35mm cut-off value for cervical length has a 41% sensitivity, 85.7% specificity, 35% positive predictive value and 88% negative predictive value.

CONCLUSIONS: Uterine cervix is the main site to which all hormones act and can be used to predict probable fetal loss when threatened abortion is diagnosed

Key words: threatened abortion, fetal loss, cervical length, predictors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan abortus insidansı yaklaşık %15-20 'dir. Olguların 2/3'ünde genetik nedenler, reproduktif sistemin anatomik bozuklukları, enfeksiyonlar, immünolojik faktörler ve sistemik hastalıklar sorumlu iken, 1/3'ünde neden bilinmemektedir (1).

β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) erken gebelikte ve çeşitli hastalıklarda takip amaçlı kullanılan bir parametre olmakla birlikte, tek başına canlı gebeliği olan abortus imminens olgularında prognostik değeri düşüktür. Bu nedenle, abortus imminens olgularının monitörizasyonunda, β -hCG'nin dışında Ca 125'in kullanılabilceği düşünülmüş ve Ca 125 ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (2). Ca 125, canlı gebeliği değerlendirmek için tek başına güvenilir olmamakla birlikte, gebeliğin devamı ve sonucu açısından kullanılabilir. Abortus imminens olgularının değerlendirilmesi için fetoplasental orijinli pek çok hormonol test önerilmektedir. En umut verici olanlar ise β -hCG, östradiol, ankonjuge östriol ve progesterondur. (3).

Hormonal testlerle birlikte ultrasonografi, imminens olgularının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Ultrasonografi ile embriyo viabilitesi kanıtlanmış normal gebelik olgularında fetal kayıp hızı yaklaşık %3.2 olarak bildirilmiştir, fakat abortus imminens olgularında bu oran %15'e çıkmaktadır. Bu olgularda spontan abortus prevelansının yüksek olması nedeniyle, gebeliğin devamının belirlenmesinde, uterin arter dopplerinin tanı amaçlı kullanılabilceği belirtilmiştir (4).

Sunulan prospektif çalışmada, 1. trimester abortus imminens olgularında serum Ca 125, β -hCG değerlerinin gebelik sonuçları üzerindeki prognostik değeri araştırıldı. Ultrasonografik olarak servikal uzunluk ve uterin arter doppler değerlerinin prediktif önemi araştırılarak, Ca 125 ve β -hCG sonuçları ile birlikte abortus imminens olgularında abortus riskinin belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Fetusun, uterusun dışında gelişimini sağlayacak kapasiteye erişmeden 500gr veya daha aşağıda ağırlıkta iken uterus dışına atılmasına yada gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasına abortus denir. Onikinci gebelik haftasına kadar olan abortuslara erken abortus, 12-20. haftalar arasında gerçekleşen abortuslara geç abortus denir (5, 6, 7).

Klinik olarak saptanabilen abortus oranı yaklaşık %15-20'dir (1, 8, 9). Ancak abortus oranını tam olarak söyleyebilmek mümkün değildir. Çünkü çok erken dönemde ortaya çıkan düşüklerin klinik olarak tanınma şansları yoktur. Ancak hassas gebelik testleri kullanıldığında tespit edilebilirler. Bu nedenle abortus oranının %40-50'ye ulaştığı belirtilmiştir (6). Abortusların %80'den fazlası ilk 12 haftada oluşmaktadır. Spontan abortus riski parite, maternal ve paternal yaş arttıkça artmaktadır. Klinik olarak saptanan abortus oranı 20 yaşın altında %12 iken, 40 yaşın üzerinde oran %26'ya çıkmaktadır (5).

PATOLOJİ:

Spontan abortusların önemli bir bölümü embriyo öldükten 1-3 hafta sonra gerçekleşmektedir. Desidua basalis kanama, implantasyon yerinde nekroz ve inflamasyon oluşur. Zigot implantasyon alanından kısmen ya da tamamen ayrılır ve uterin kontraksiyonları uyarır ve gebelik materyali dışarı atılır. Gebelik kesesi açılınca küçük masele fetus ve etrafında sıvı saptanır. Fetusun görülmediği durum *blighted ovum* olarak adlandırılır. Gebelik materyali embriyo öldükten uzunca bir süre sonra uterus kavitesi dışına atılmışsa, ovum etrafındaki kan pıhtıları sağlam, sert ve kalın bir kapsül oluşturur. Buna *karneöz mol* veya *Breus molü (kan molü)* denir. Zamanla fetusta maserasyon oluşur, kafa kemikleri ve abdomen kollabe olur. İç organlarda dejenerasyon oluşur ve nekroz gelişir. Amnion sıvısı resorbe olabilir ve fetusta kompresyon oluşur, fetus kurur ve parşömene benzer, bu duruma *fetus papiraceus* denir (5,6).

ETİYOLOJİ

●**Fetal faktörler:** Erken spontan abortuslarda, zigotta, embriyonun gelişiminde veya plasentasyondaki anomali en sık karşılaşılan morfolojik bulgudur. Spontan abortusların yaklaşık %50-60'ı kromozomal anomalilerle birlikte görülmektedir.

a) Fetal malformasyonlar

b) Kromozom anomalileri ve gen bozuklukları

- *Kromozom anomalileri:* Daha çok aneuploid tipte görülür. İlk trimester düşüklerinde en çok rastlanan kromozom bozukluğu otozomal trizomidir. İzole nondisjunction, maternal yada paternal dengeli translokasyon, dengeli kromozomal inversiyon trizomiye neden olur. En sık, trizomi 13, 16, 18, 21 ve 22 görülür. Trizomi riski anne yaşı arttıkça artar.

Bunu %20 vakada monozomi X (45, X) , %15 vakada triploidi (3n), %5 vakada tetraploidi (4n) izler.

- *Gen bozuklukları:* Euploid tipte görülür. İzole mutasyonlar yada poligenik faktörler genetik bozukluğa neden olabilirler. Maternal yaş arttıkça risk artar.

c) Fetal anoksi

d) Fetal anemi

●**Maternal faktörler:**

a) Enfeksiyonlar: Herpes simplex tip 2, rubella, klamidy, mikoplasma, listeria, toksoplasma gondii, sitomegalovirüs, coxsakivirüs, human papilloma virüs, parvovirüs B 19 ve sifiliz gibi enfeksiyonlar abortusa neden olabilir.

b) Kronik hastalıklar: Erken gebelik döneminde tüberküloz, karsinomatozis, hipertansiyon, celiac sprue, kollojen doku hastalıkları gibi kronik hastalıklar abortusa neden olabilir.

c) Endokrin bozukluklar: Hipo-hipertiroidi, diabetes mellitus, progesteron eksikliği, beslenme bozukluğu abortus riskini artırır.

d) İlaç kullanımı ve çevresel faktörler: Sigara, alkol, kafein, radyasyon, toksinler, teratojenik ilaçlar, ağır metaller, anestezi gazları abortus riskini artırır.

e) İmmünolojik faktörler: - Otoimmün faktörler (antifosfolipid sendromu, tiroid antikorları, antinükleer antikorlar)

- Alloimmün faktörler abortusa neden olmaktadır.

- f) Travma
- g) Laparotomi
- h) Uterin defektler: - Akkiz
- Gelişimsel
- i) Servikal yetmezlik

●**Paternal faktörler:** Oligospermi, hiperspermi, sperm DNA'sındaki anomalilerin abortusa neden olabileceği belirtilmiştir (5, 6, 7).

Abortusların klinik sınıflaması:

- 1) Abortus imminens (Aİ)
- 2) Abortus insipiens
- 3) Abortus inkompletus
- 4) Abortus kompletus
- 5) Missed abortus
- 6) Habituel abortus

ABORTUS İMMİNENS

Gebeliğin ilk yarısında uterus krampları ile birlikte vajinal kanamanın olmasıdır. Düşük tehdidi anlamına gelmektedir. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vajinal kanama olmakta ve abortus imminens vakalarının yaklaşık yarısı düşükle sonlanmaktadır. Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür, serviks kapalıdır, silinme yoktur. Bu vakalarda doku kaybı yada membran rüptürü yoktur.

Gebeliğin devam ettiği abortus imminens vakalarında preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm riskinde artış görüldüğü, ancak malformasyon riskinin artmadığı bildirilmiştir (5).

Ayırıcı tanıda, vajinal kanamaya neden olan ektopik gebelik, trofoblastik hastalıklar, servikal lezyonlar, serviks kanseri ve desidual servikal polipler düşünülmelidir.

Abortus imminens vakalarında kanama haftalarca sürebilir. Bu durumda gebeliğin devam edip etmeyeceğine karar vermek önemlidir. Vajinal sonografi, seri

serum β -hCG ölçümleri ve serum progesteron değerlerinin tek başına yada kombine ölçümleri gebeliğin prognozunu belirlemede yardımcı yöntemlerdir. β -hCG düzeyinin düşmesi veya anormal derecede düşük olması, plasma östrojeninin düşmesi, düşük serum progesteron düzeyleri spontan abortusun bir işareti olabilir.

Tedavide, hasta yatak istirahatine alınır, duş ve koitus yasaklanmalıdır. Kanama devam ediyorsa hasta hospitalize edilmelidir. Şiddetli ve persistan kanamalarda kan tablosuna göre gerekirse kan transfüzyonu yapılabilir. İzole korpus luteum yetmezliği gibi nadir durumlar dışında progesteron tedavisi önerilmemektedir. Kontrolsüz progesteron tedavisi fetal kayıp oranını değiştirmemekte, ancak missed abortus olasılığını arttırmaktadır.

ABORTUS İNSİPIENS

Kaçınılmaz düşük anlamına gelmektedir. Ağrı ve kanama ile birlikte servikal açıklık mevcuttur. Servikste orta derecede efasman, 3 cm'den fazla dilatasyon, membran rüptürü, uzun süren kanama ve ağrı persistansı gibi bulguların 2 veya daha fazlası var ise abortus kaçınılmazdır. Küretaj ile uterin kavite boşaltılmalıdır.

ABORTUS İNKOMPLETUS

Gebelik ürününün bir kısmının uterin kavite dışına atılmasıdır. Burada doku kaybı ile birlikte vajinal kanama ve ağrılı uterus krampları görülmektedir. Tedavide uterin kavite hemen boşaltılmalıdır.

ABORTUS KOMPLETUS

Gebelik ürününün uterus kontraksiyonları ile tamamen atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin küretle kontrol edilmelidir.

MISSED ABORTUS

Ölü fetusun 4-8 hafta uterin kavitede kalması durumudur. Kanama ya da servikal dilatasyon görülmemektedir. Aktif kanama yerine kahverengi vajinal akıntı mevcuttur. Tanı ultrasonografi (USG) ile konmaktadır. Dört hafta ve daha fazla gecikmiş olgularda koagülasyon bozuklukları görülebilir. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır.

HABİTÜEL ABORTUS

Birbirini takip eden 3 veya daha fazla gebeliğin abortusla sonlanması olarak tanımlanır. Birbirini takip eden iki abortus görülme riski %2-3, üç abortus görülme riski ise %1'in altındadır. Maternal ve paternal yaş, önceki spontan düşük, ölü doğum ve konjenital malformasyonlu fetus hikayesi insidansı etkiler.

Vakaların 2/3'ünde genetik nedenler, reproduktif sistemin anatomik bozuklukları, enfeksiyonlar, immünolojik faktörler ve sistemik hastalıklar sorumlu iken, 1/3'ünde neden bilinmemektedir.

PROVAKE ABORTUS

- 1) Terapötik (medikal) abortus: Anne sağlığını korumak amacıyla veya yaşamla bağdaşmayan fetal anomali varlığında, gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır.
- 2) Elektif abortus: Gebeliğin fetal viabilite oluşmadan önce istemli olarak sonlandırılmasıdır.

SEPTİK ABORTUS

Septik abortus çoğunlukla provake abortuslardan sonra, kötü kokulu kanlı akıntı, abdominopelvik ağrı, suprapubik hassasiyet, peritonit bulguları, uterin hassasiyet, serviks hareketlerinde ağrı, 38-40°C ateş, hemolize bağlı sarılık ve septisemi ile görülmektedir. Vakaların 2/3'ünde etken anaerobik bakterilerdir. Ayrıca koliformlar, Hemofilus İnfluenza, Kampilobakter Jejuni ve grup A Streptokoklar da septik abortusa neden olabilirler. Mortalitesi %10-50 olan ciddi bir klinik tablodur. Hasta hospitalize edilerek, kombine etkili yüksek doz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Abortus imminens olgularının takibi ve abortus riskinin belirlenmesinde, temel olarak üç ayrı değerlendirme yapılmaktadır: Hormonal (β -hCG, progesteron, östradiol ve ankonjuge östriol), Ca 125 seviyesi ve ultrasonografik (fetal kardiyak aktivite, hematoma varlığı, plasenta lokalizasyonu, gestasyonel kese, servikal uzunluk ve ek patoloji) değerlendirme. Özellikle Ca 125 için 125 U/ml, progesteron için 21

ng/ml, β - hCG için 25000 mIU/ ml eşik değerlerinin ilk trimester gebelik kayıplarında belirleyici olduğu vurgulanmıştır (3).

CA 125

Ca 125, over kanser hücresi OVCA 433 yoluyla elde edilen monoklonal OC 125 antikoru ile tanımlanan onkofetal antijendir (10).

Ca 125 antijeninin gel-filtrasyon çalışmaları ile 700.000 dalton üzerinde olduğu belirtilmiştir. $2-3 \times 10^6$ dalton arsında heterojen bir yapı gösterir. OC 125 monoklonal antikoru ile 240.000 ve 180.000 dalton ağırlığında iki adet alt grubu tespit edilmiştir. Ca 125 antijeni, %85-90 over kanseri, %58 pankreas kanseri, %32 akciğer kanseri, %22 kolon kanseri, %30 diğer gastrointestinal kanser hastalarının serumlarında yüksek seviyelerde tespit edilebilir (11). Serumdaki normal değeri <30 U/ml olarak kabul edilir.

Ca 125, tüm gebelik süresi boyunca amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonlarda, desidua ve koryon doku parçalarında belirgin miktarlarda bulunmaktadır (11, 12, 13). Ayrıca fetal müllerian duktusta ve fetal serozal yüzey epitelinde tespit edilmiştir. Yetişkin dokularında fallopian tüplerde, endometriumda, endoserviksde ve periton, pleura ve perikardiumda Ca 125 tespit edilebilir. Ca 125'in müllerian differansiasyonla birliktelik gösteren antijenik bir belirteç olduğu düşünülebilir (12). Over kanseri vakalarında %74 hastada, jinekolojik kanserlerin dışındaki diğer kanser vakalarında %22 hastada, benign hastalıklara sahip %2,1 hastada Ca 125 seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır (13).

Yapılan çalışmalarda maternal serum Ca 125 seviyesinin ilk timesterde yükseldiği, 2. ve 3. trimesterlerde normal seviyelere (20-25 U/ml) düştüğü belirtilmiştir (13, 14,15,16). İlk trimesterde gebelerin %12.5'inde serum Ca 125 seviyesinin 65 U/ml'nin üzerinde olduğu (ortalama 85 U/ml) ve 7. -8. gebelik haftalarında pik yaptığı belirtilmiştir (10, 13). Birinci trimesterden sonra maternal serum seviyelerinin normale dönmesi şu şekilde açıklanmıştır: Erken gebelik döneminde endometrial kavitenin, gestasyonel kesenin büyümesi ile birlikte obliterasyonundan önce, tubal reflü sonucu peritoneal lenfatiklerin absorpsiyonu ile Ca 125 maternal kompartmana geçer ve serum seviyesi yükselir. Gebeliğin büyümesi ile 10-12. haftadan itibaren desidua kapsülaris ve parietalis birleşir ve bu durum

endometrial kavitenin obliterasyonuna neden olarak fallopian tüplerde fonksiyonel obstrüksiyona neden olur. Böylece Ca 125 maternal kompartmana geçemez ve amnion sıvısındaki seviyesi yükselir. Bu şekilde amnion sıvısında Ca 125 seviyesinin özellikle 1. trimesterden sonra yükselmeside açıklanabilir (10, 12).

Ca 125, desidua (en yüksek miktarda) ve koryon doku parçalarında yüksek seviyelerde tespit edilirken, amnion zarında ve plasenta doku parçalarında oldukça düşük seviyelerde tespit edilir. Amniotik epitelin intersellüler kanaliküler ağ labirentinde immünohistokimyasal olarak yüksek miktarda antijene rastlanmıştır. Kanaliküler ağ yolu ile Ca 125 desidual glandlardan amniotik epitele ve oradan amniotik sıvı kompartmanına geçer. Amniotik sıvıda Ca 125 seviyesi özellikle 22-25. gebelik haftalarında pik yapar ve ortalama > 6000 U/ml değerlerine ulaşır. Terme kadar ortalama 1300 U/ml seviyesine düşer (12). Ca 125 seviyesindeki bu düşüş; üretimin azalması , gestasyonel yaşın artması ile birlikte amnion sıvı volümünün artışına bağlı dilüsyonel faktörler, fetus tarafından aktif metabolizma ile açıklanabilir.

Fetal idrar ve kord kanı serumunda Ca 125 seviyeleri normaldir (11, 13). Maternal serum Ca 125 seviyeleri ile fetusun cinsiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (17). Yapılan bir çalışmada amnion ve peridermde anti Ca 125 pozitif olarak bulunurken, ektoderm kökenli diğer dokularda, mesoderm ve endodermde negatif olarak bulunmuştur. Tüm gestasyon boyunca sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar da anti Ca 125 negatif olarak tespit edilmiştir (18, 19).

Doğumdan hemen önce ve sonra maternal Ca 125 seviyeleri ölçülmüş, doğumdan hemen önce Ca 125'in düşük olduğu fakat plasentanın doğumu ile Ca 125'in yükseldiği belirtilmiştir. Doğumda, desidual hücrelerdeki mekanik zedelenme ile Ca 125 maternal dolaşıma geçer ve yüksek seviyelerde tespit edilebilir. Bu nedenle, abortus imminens vakalarında Ca 125 ölçümünün anlamlı olacağı düşünülmüştür (20).

Serum Ca 125 seviyelerinin menstrüasyon sırasında da yükseldiği bildirilmiştir. Gebe olmayan uterusu, endometrium Ca 125 seviyelerine bakılmış ve sonuç 100.9-3341 U/100 mg (median 388 U/ 100 mg) olarak bulunmuştur. Bu değerlerin myometriumdan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca endometrium proliferatif ve sekretuar fazda karşılaştırılmış ve Ca 125 değerleri açısından fark

olmadığı belirtilmiştir. Yüksek endometrium seviyelerine rağmen Ca 125'in maternal serumda düşük seviyelerde olması, periferel dolaşım ve normal endometrium arasında barier olabileceğini düşündürmüştür. Menstrüasyon sırasındaki artışın ise tubal reflü yoluyla açıklanabileceği belirtilmiştir (16, 20).

Ca 125, immünohistokimyasal olarak, inflamasyon oluşan ve adezyon alanları içeren erişkin peritonunun reaktif mezotelial hücrelerinde tespit edilebilir. Bu nedenle periton irritasyonuna neden olan hastalıklarda Ca 125 yüksekliği görülebilir (21). Bir başka çalışmada folliküler sıvıda Ca 125 seviyelerine bakılmış ve özellikle oosit bulunan sıvılarda ölçülebilir düzeylerde olduğu belirtilirken, fark olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (22). Ayrıca laparoskopisi sonrası Ca 125 seviyesinin yükselebileceği (periton irritasyonu nedeniyle) bildirilmiştir (22).

Ca 125, ilk trimesterde 15.5- 268.3 U/ml (median 53.6), ikinci trimesterde 12-25.1 U/ml (median 19.3), üçüncü trimesterde 16.8-43.8 U/ml (median 19.2) olarak ölçülmektedir. En yüksek ilk trimesterde saptanan Ca 125 seviyesi, 5-9. haftalarda en yüksek seviyede saptanmaktadır (14, 16).

Spontan abortuslar daha çok erken gebelik döneminde oluşur. Fetal viabilite tespit edildikten sonra gebeliklerin yalnızca %3.7'si abortusla sonuçlanır. Ca 125 seviyeleri ile spontan abortus arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. Özellikle serum Ca 125 seviyesi 150 U/ ml ve daha yüksek olan vakalarda abortus oranı yüksek olarak bildirilmiştir (10).

Ortalama Ca 125, seviyesi normal gebeliklerde ektopik gebeliklerden daha yüksektir. Bu durum, ektopik gebelik olgularında, trofoblastlar ile endometrium arasında doğrudan etkileşim olmaması ile açıklanabilir. Spontan abortus gelişen vakalarda da Ca 125 seviyesi normal gebelere göre daha düşük bulunmuştur (23).

Fetal epitelyal basal membranlarda ve/ veya desidüadaki zedelenme serum Ca 125 seviyelerini arttırabilir ve bu artış spontan abortusun belirleyicisi olabilir. Ancak Ca 125 seviyesinde değişiklik olmaksızın gelişen spontan abortuslarda, primer problemin implantasyon ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (24). Abortus imminens olgularında seri Ca 125 ölçümlerinin daha anlamlı olduğu, ilk Ca 125 ölçümünün >65 U/ml ve ikinci ölçümün > 60 U/ml olduğu durumlarda spontan abortus riskinin %83.3 olduğu, üç gün ve üzeri vajinal kanama varlığında riskin daha da arttığı belirtilmiştir (15).

Yapılan bir başka çalışmada; ilk trimesterde, normal gebe, abortus imminens, inkomplet abortus, komplet abortus ve missed abortuslarda maternal serum Ca 125 seviyeleri karşılaştırılmıştır. İnkomplet abortusta 52.7 ± 67.4 U/ml, komplet abortusta 34.3 ± 46.1 U/ml, abortus imminenste 33 ± 45.8 U/ml, normal gebelerde 28.9 ± 28.8 U/ml, missed abortusta 23.5 ± 21.5 U/ml olarak bulunmuştur. Normal gebelerde Ca 125 seviyelerinin normal olarak tespit edildiği, abortus imminens olgularında ise Ca 125'in yükseldiği bildirilmiştir. Vajinal kanama varlığında Ca 125 seviyelerinin daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlarla bulunan değerlerin geniş bir aralıkta olması sebebiyle Ca 125 ölçümünün doğru bir prediktör olarak kullanılmayacağı bildirilmiştir (27).

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN

36,7 kDA ağırlığında α (92 aminoasit) ve β (145 aminoasit) subünitleri olan glikoprotein yapıda bir hormondur. Alfa subüniti, hipofiz ön lobu hormonlarından folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon ve tiroid stimulan hormon ile benzerdir. Beta subüniti, spesifik etkilerinden sorumludur. Serumda spesifik olarak saptanmaktadır. HCG sinsityotroblastlar tarafından sentezlenir. HCG sentezi kromozom 6 ve 19 tarafından kontrol edilir, hCG'nin yarı ömrü 24 saattir.

Embriyoda hCG 8 hücreli evrede, annenin serumunda ise implantasyondan bir gün sonra saptanır. Son adet tarihinden sonraki dördüncü haftada hCG 100 IU/ml, 8-10. haftada ise pik yaparak 100 000 IU/ml seviyesine ulaşır. Onsekiz - yirminci haftalarda 10 000-20 000 IU/ml'ye düşer ve gebeliğin sonuna kadar sabit kalır. Birinci trimesterde hCG 2-3 günde %66'dan fazla oranda artar.

HCG ovarian steroidogenezi uyararak korpus luteumun varlığını sürdürmesini sağlar. Plasentadan progesteron salgılanmasında ve sitotroblastların sinsityotroblastlara dönüşmesinde rol alır. Ayrıca blastokistin immünolojik olarak korunmasında da rol oynar.

Klinik olarak hCG; gebelik tanısında, ektopik gebelik ve abortus gibi anormal gebeliklerin ayırımında ve gestasyonel trofoblastik hastalıkların takibinde kullanılır.

HCG değerleri ve sağlıklı bir gebelik arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Normal hCG değerleri %60- 79 sağlıklı bir gebeliğe ve doğuma işaret

eder. Patolojik anlamda düşük seviyelerdeki hCG veya progesteron, %96 ve %89 geç abortusla birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Abortus imminens olgularında, prognozun belirlenmesinde hCG'nin progesterona göre daha iyi bir hormonal parametre olduğu düşünülmüştür. HCG ve progesteronun birlikte, oldukça düşük seviyelerdeki ölçümleri %90-96 oranında abortusla birlikte olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle her iki parametrenin birlikte kullanımının daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (28).

Maternal serum hCG ve gebeliğe spesifik β 1-glikoprotein seviyelerinin ektopik gebelikte, aynı haftalardaki normal gebeliğe göre daha düşük seviyelerde olduğu bilinmektedir. HCG, progesteron, estradiol ve alfa-fetoprotein'in birlikte kullanımı ile ektopik gebelik tanısının konulmasında, tek parametre kullanılmasına göre daha üstündür (29, 30).

Abortus imminens vakalarında hCG, progesteron, östradiol seviyeleri düşüktür ve abortusla sonuçlanan gebeliklerde, bu hormonların düşük seviyelerde tespit edildiği bildirilmiştir (31, 32).

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde erken gebelik kayıplarının sık görülmesi, yüksek ektopik gebelik insidansı nedeniyle gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibi önemlidir. Bu nedenle erken gebelik döneminde tek hCG değerinin prediktif değerinin fazla olduğu belirtilmiştir. Canlı gebeliklerde ortalama hCG konsantrasyonunun (126 IU/ml) dört kat fazla bulunduğu bildirilmiştir (33, 34).

HCG'nin bioaktif ve immünoreaktif formları abortus imminens vakalarında değerlendirilmiştir. Abortusla sonuçlanan olgularda bioaktif/immünoreaktif hCG oranının belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu oranın imminens vakalarında prognozu belirlede iyi bir indikatör olabileceği bildirilmiştir (35).

PROGESTERON

Progesteron pregnandan türeyen 21 karbonlu bir steroiddir. Progesteron corpus luteum, overler, plasenta ve adrenal bezlerden sentezlenir. Periferik venöz kanda progesteron bulunurken idrar ve gaitada çok az miktarda bulunur. Dolaşımdaki progesteronun yaklaşık %40'ı transkortine, %50'si alümine bağlıdır. %1-2' si serbest

olarak bulunur. Progesteronun yarılanma ömrü kişiler arasında değişkenlik gösterir, 15-95 dakika arasındadır. Progesteronun %10-30'u idrarla atılır. Yaklaşık %10-20'si pregnanediol olarak atılır.

Progesteron esas olarak overlerde korpus luteumdan siklik olarak salgılanır. Ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra progesteron seviyesi maksimum düzeye ulaşır. Preovulatuvar fazda, prepubertal kadınlarda progesteron kan düzeyi immünoassay duyarlılığın alt sınırındadır (100 ng/ml'den az). Ovulasyondan sonra luteal fazda progesteron seviyesi 500-2000 ng/dl arasında değişir (36). Progesteron termojenik bir hormondur. Ovulasyondan sonra vücut ısısının artışından sorumludur.

Progesteronun fetal membranlarda ve myometriyumda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu saptanmıştır. Progesteronun fetal androjenlere karşı maternal immünolojik yanıtı baskılaması ile trofoblastların maternal red reaksiyonunu önler. Başarılı implantasyon için gereklidir. Progesteron anjiyotensin gibi pressör ajanların etkisini nötralize eder. β 2 adrenerjik reseptörlere etki ile uterus kasılmalarını engeller, diğer düz kaslarında etkileyerek; kabızlık, özafagial reflü, vasküler kompartmanda artma, periferik vasküler rezistansta azalma ve gebeliğin erken dönemindeki kan basıncındaki düşmeden sorumludur. Memede lobül ve alveollerin gelişiminde de etkilidir.

Progesteron, 10. gebelik haftasına kadar çoğunlukla korpus luteumdan üretilir. Gebeliğin 6-7. haftasına kadar, korpus luteumdan salgılanan progesteron gebeliğin devamından sorumludur. Korpus luteum bu dönemden önce zarar görürse gebelik abortusla sonuçlanır. 7-11 . gebelik haftaları arasındaki geçiş döneminden itibaren plasenta progesteron sentezini üstlenir. Plasenta günde 250 mg progesteron üretir. Maternal serum progesteron düzeyleri geç luteal dönemde 10-25 ng/ml, birinci trimester sonlarında 40 ng/ml ve miadda 100-200 ng/ml'dir (5,7,36).

Progesteronun, erken gebelik döneminde, gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde ve uzun dönemde prognozu belirlemede önemli bir parametre olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Al-Sebai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, spontan abortus ve ektopik gebelik vakalarında progesteron seviyeleri normal gebe ve abortus imminens vakalarına göre belirgin oranda düşük olarak bulunmuştur. Gebeliğin erken döneminde prognozu belirlemede serum progesteron ölçümünün faydalı olabileceği bildirilmiştir (28, 37).

Distler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise abortus imminens, incomplet abortus ve missed abortus vakalarında serum progesteron, östradiol ve 17-OH progesteron seviyeleri ölçülmüş, abortusla sonuçlanan vakalar karşılaştırılmış ve hormon seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle erken gebelik kayıplarının belirlenmesinde bu parametrelerin büyük klinik önemi olmadığı belirtilmiştir (38).

Progesteron (P) direkt ve indirekt etkileri ile T-hücre reaksiyonlarını inhibe eder ve immünosupresyonu sağlar. İmmünosupresif etkinin azalması ile erken gebelik döneminde, gebelik kayıplarının olduğu vakalarda, düşük progesteron seviyesinin prognozu belirlemede hCG'den daha önemli olduğu belirtilmiştir (39).

Rekürren gebelik kayıplarında progesteron, östradiol ve hCG seviyeleri düşük olarak tespit edilmiştir (40).

ÖSTROJENLER

Östrojenler estran çekirdeğe dayanan 18 karbonlu steroidlerdir. Doğal östrojenlerin başlıcaları östron (E1), östradiol (E2) ve östriol (E3)' dür. Östrojenler, over folikülünün teka interna ve granüloza hücreleri, corpus luteum, plasenta, adrenal korteks tarafından salgılanır.

Dolaşımdaki östrojenlerin çoğu taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Yaklaşık %60'ı albümine, %38'i seks hormon bağlayıcı globüline bağlıdır. %2-3'ü serbest olarak bulunur.

Yetişkin dönemde östrojen değerleri E2 için 20-500 pg/ml, E1 için 50-400 pg/ml arasındadır. Menapozda E2 10 pg/ml'nin, E1 30 pg/ml'nin altındadır. Gebelikte E2 960 pg/ml, E1 700 pg/ml, unkonjuge E3 800-1300 pg/ml düzeylerine çıkar. Bir günde sentezlenen östrojen miktarı 1 mg'dan az iken, gebelikte 5 mg'a, gebeliğin sonuna doğru 50 mg'a kadar çıkabilir.

Östrojenlerin dolaşımdaki yarı ömrü 20-70 dakikadır. Östrojenler karaciğerde sülfirik asit ve glukuronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilir. Konjugatlar safra ve böbrekler yolu ile atılır.

Östrojenler, hücre permeabilitesini artırır. Hücrede aminoasit, karbonhidrat ve lipit birikimini sağlar. Sodyum ve su retansiyonuna yol açar, sekonder seks

karakterlerinin gelişimini sağlar. Kemik kütlelerinin korunmasına yardımcı olur. Faktör 2, 7, 9, 10'u arttırarak koagülasyonu arttırır. Servikal mukus miktarını ve akışkanlığını arttırır. Endometriumda proliferasyona neden olur. Tuba uterinalarda silyaların gelişimine, sekretuar aktivitenin ve tubal motilitenin artışına neden olur. Memede vaskülariteyi arttırır ve meme gelişimini, duktal büyümeyi sağlar. Östrojenler plasental yeni damarlanmayı, uteroplental sirkülasyonda vazodilatasyonu sağlar. Uterin kan akımını arttırırlar.

Gebeliğin ilk 6 haftasında majör östrojen kaynağı korpus luteumdur. Altıncı haftadan sonra plasenta başlangıçta maternal dehidroepiandrosteron (DHEAS) kullanarak E2 sentezlemeye başlar. Gebelikte hakim olan östrojen olan E3 termde 1000 kat artar ve %90'nı fetal adrenal DHEAS'dan sentezlenir. E3 ilk kez 9. haftada tespit edilebilir.

Abortuslarda serum E2 düzeyleri ve bunun prognoza olan etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Abortus vakalarında serum E2 seviyesine bakılmış ve özellikle missed abortus ve anembriyonik gebeliklerde normal gebelere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Bu nedenle gebeliğin prognozunu belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir. Serum E2 seviyesi 200 pg/ml'nin üzerinde olduğunda %90 olasılıkla gebeliğin devam edeceği, progesteron için eşik değeri 15 ng/ml olarak alındığında %87 sensitivite, %83 spesifite bildirilmiştir(41, 42).

Ektopik gebeliklerde, E2 düzeyi normal gebelerden veya abortus imminensli vakalardan daha düşük bulunmuş ve serum E2 ölçümünün ektopik gebelik ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (43).

SERVİKAL YETMEZLİK

İkinci trimester veya üçüncü trimesterde ağrısız servikal dilatasyon, membranların vajene protrüzyonu sonrasında membranların rüptürü ve immatür fetusun atılımı ile karakterizedir (5). Servikal yetmezliğin gebelik öncesi endoservikal kanal çapı ölçümü ile veya erken gebelikte sonografik bulgularla saptanması tartışmalıdır.

Etiyolojide; travmalar özellikle dilatasyon ve küretaj, doğum, konizasyon, koterizasyon veya amputasyon önemlidir. Diğer bir faktör ise anormal servikal gelişimdir. Bağ dokusunun düz kas infiltrasyonu, uterus anomalilerine bağlı anormal servikal gelişim gibi konjenital yapısal bozukluklar rol oynamaktadır.

Tedavi cerrahi olarak transservikal sütür atılması ve servikal açıklığın kapatılması ile gerçekleştirilir. Serviksin sütürler ile güçlendirilmesidir. Kanama, uterin kontraksiyon veya rüptüre membranlar cerrahi tedavi için kontraendikedir. Hastaların dikkatle seçilmesi halinde, yapılan girişim ile immatür fetusun doğumunun önlenmesinde %80-90 başarı sağlanmaktadır. McDonald ve Shirodkar tekniklerinin, preterm doğumun önlenmesi açısından farkları yoktur (5).

Servikal dilatasyon

Asemptomik servikal dilatasyon preterm eylemde rol oynayan önemli bir risk faktörüdür. 18-30. gebelik haftaları arasında nullipar ve multipar gebelerde transvajinal ultrasonografi ile serviks longitudinal olarak incelenmiş. Servikal uzunluk ve çapın her iki grupta birbirine benzer olduğu belirtilmiştir (44).

28-30. haftalar arasındaki 191 gebeye, muayene uygulanmış ve 1cm'den fazla dilatasyon ve %30'dan fazla efesmanı olan gebelerde, preterm doğum riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (45).

Klinik anlamda servikal uzunluk ölçümleri bir araştırmada kullanılacaksa, ölçümün doğru ve güvenilir olması için standart bir protokol oluşturulmuştur: Mesanenin boşaltılmasını takiben transvajinal prob yerleştirilir. Serviks orta hat saggital planda tutularak, görüntünün proksimal 1/3'ünde internal os tespit edilir. Servikal kanalın iyi bir görüntüsünü sağlamak amacı ile vajinal prob biraz geriye çekilmelidir. İnternal ve eksternal os arasındaki uzunluk ölçülmelidir. Serviksin hunileşmesine, dilatasyonuna veya membran protrüzyonuna ait herhangi bir bulgu kaydedilmelidir.

Iams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, transvajinal USG ile 24. ve 28. haftalarda servikal uzunluk ölçülmüştür. 24. haftadaki ortalama servikal uzunluk 35 mm ve daha altında ise preterm doğum oranının arttığı bildirilmiştir (46).

Servikal uzunluk, preterm doğum riskini belirlemek amacıyla araştırılmıştır. Özellikle 24. gebelik haftasında 25 mm servikal uzunluk veya servikal uzunluğun %50'sin den fazlasının hunileşmesi, artmış preterm doğum riskini gösterdiği bildirilmiştir (47). Bir başka çalışmada serviksin 14. ve 24. gebelik haftalarında transvajinal USG (TVUSG) ile değerlendirilmesinin yüksek riskli gebelerde preterm doğumu tahmin etmede yararlı olduğu, fakat riskli vakalarda serklajın preterm doğumu engellemeyeceği belirtilmiştir (48).

2915 vakalık başka bir çalışmada, yine 24. ve 28. haftalarda servikal uzunluk ölçülmüş ve 24. haftada servikal uzunluğun ortalama 35.2 ± 8.3 , 28. haftada 33.7 ± 8.5 mm olarak bulunduğu belirtilmiştir. 24. haftada serviksi kısa olarak ölçülen grupta, normal ölçülen grup karşılaştırılmış; 75. persentil (40 mm) ve altı olanlarda preterm doğum açısından relatif riskin 1.98, 50. persentil (35 mm) ve altı olanlarda 2.35, 25. persentil (30 mm) ve altı olanlarda 3.79, 10. persentil (26 mm) ve altı olanlarda 6.19, 5. persentil (22 mm) ve altı olan grupta 9.49 ve 1. persentil (13 mm) ve altı olan grupta relatif riskin 13.99 olduğu belirtilmiştir. 28. haftada yine aynı çalışma yapılmış ve relatif risklerin 2.8, 3.52, 5.39, 9.57, 13.88 ve 24.94 olduğu belirtilmiştir. Böylece serviksin kısalması ile birlikte preterm doğum riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (49). Bir başka çalışmada ise, servikal uzunluğun 35 mm veya daha kısa olduğu vakalarda pozitif prediktif değer %44, 30 mm ve altında %65 ve 20 mm'nin altında %100 olduğu bulunmuştur. 20 mm ve altındaki servikal ölçümlerde gebenin ciddi bir biçimde takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir (50).

Hibbard ve arkadaşları, 32. gebelik haftasından önce preterm doğum oranının %3, 37. gebelik haftasından önce %12 olması sebebiyle, 16- 22. gebelik hafatalarında asemptomatik kadınlarda serviks ölçümü yapmışlardır. 35. haftadan önce normal servikal ölçümün dışındaki servikal uzunluklarda, erken doğum riskinin 5-10 kat artabileceği ve serviksin ortalamanın altındaki her bir 1mm lik kısalması ile riskin %10.3 arttığı bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı sonuçların bildirilmesine rağmen, spontan preterm doğum riskinin multiparlarda nulliparlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (51).

Servikal glandüler alanın, gebelikte ultrasonografik olarak tespit edilememesi servikal olgunlaşma olarak değerlendirilerek, bu alanın erken kaybı preterm doğum riskinde artış olarak değerlendirilebilir. Serviksin vajinal muayenesi ile servikal kısalma tespit edilebilir. Fakat bu yöntem ile anatomik olarak sadece serviksin ½'si hakkında bilgi edinilebilir. Serviks kapalı olduğunda ise doğru uzunluk ölçümü yapılamaz. Bu nedenle ultrasonografik olarak serviks ölçümünün daha doğru olacağı bildirilmiştir. Ultrasonografik olarak, serviks translabial sonografiyle de değerlendirilebilir. Transdüser introitusa yakın, labia minoraların üzerine yerleştirilerek, translabial USG yapılır. Eksternal os kapalı olduğunda, internal os'taki dilatasyon translabial USG ile tespit edilebilir. Transabdominal olarak serviksin tam olarak görüntülenemediği durumlarda, translabial USG ile optimal görüntü sağlanmaktadır. Transfundal basınç ile endosevikal kanalın kısalması, 1-3 hafta içinde serviksteki kısalmanın artacağı anlamına gelmesi sebebiyle, tedavide serklajın kullanılması önerilmiştir (52, 53).

İkiz gebelerde yapılan bir çalışmada ise, 34 haftadan önce doğum yapanlarda servikal uzunluk ortalama 30.1 ± 6.1 mm, 34 haftadan sonra doğum yapanlarda ise 42.2 ± 6.2 mm olarak ölçülmüş. Servikal uzunluğun 35 mm üzerinde ölçülmesinin, gebeliğin 34. haftadan sonra olabileceğinin bir göstergesi olduğu ve pozitif prediktif değerinin % 96.6 ve negatif prediktif değerinin % 66.7 olduğu belirtilmiştir (54).

Naim ve arkadaşlarının yaptığı 154 vakalık çalışmada, gebeliğin 16 . haftasından önce serviks uzunluğu ölçülmüştür. Serviksin 3 cm'in altında olması durumunda preterm doğum riskinin %23 olduğu belirtilmiştir. İkinci kez USG ile serviksin değerlendirilmesinde, her iki USG arasında 1 cm fark olması durumunda preterm doğum riskinin 1.9 kat arttığı, ayda 1 cm'lik servikal kısalmada ise riskin 6.8 kat bildirilmiştir (55).

Farklı çalışmalarda farklı eşik değerlerinin bildirilmesi nedeniyle servikal uzunluk için optimal eşik değeri belirlenememiştir. USG ile servikal uzunluk ölçümü kısa dönemde daha anlamlıdır. Tecrübeli ellerde ölçüm önemlidir. Servikal uzunluk ölçümü ile birlikte fetal fibronektin ve serum alfa-fetoprotein ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesinin, preterm doğum riskini belirlemede daha önemli olduğu bildirilmiştir (56, 57).

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografik biyofizik çalışmalar, ultrason ve biyolojik maddelerin nasıl etkileşim gösterdiği ve hangi mekanizmaların bundan sorumlu olduğunu belirtmektedir. Bu alandaki incelemeler ultrasonun yaşayan sistemlerde değişiklikler oluşturabileceğini göstermiştir. Bu değişikliklere neden olan mekanizmalar: ısı artışı (termal) veya mekanik (genellikle kabarcık benzeri veya kavitasyon benzeri aktivite) etki olarak sınıflandırılabilir. Planlanan kullanım alanına bağlı olarak, ultrason teçhizatı spesifik akustik çıkış özellikleri taşıyacak şekilde tasarlanabilir. Tanısal inceleme sırasında kullanılacak doz tam olarak bilinmemektedir. Ultrasonun dokularla etkileşimiyle ilgili olarak doz miktarı düşünüldüğünde ses demetinin yoğunluğu önemlidir. Yoğunluk doz miktarı değildir ancak, dokudaki kavitasyon ve ısınmanın belirleyicisi olarak kabul edilir.

Tanısal ultrasonografide frekans aralığı 3.5 ile 10 MHz arasındadır. Teşhis için USG, 3 şekilde kullanılır:

1- Compound scan; transdüser hareket ettirilerek ses demetinin yönü ve pozisyonu ayarlandıktan sonra osiloskopta görüntü elde edilir . 3 tipi vardır:

- A Scan
- B Scan
- M Scan

A ve M Scan tek boyutlu, B Scan 2 boyutludur.

2- Real- time Scan; B scan'dir. Burada görüntü osiloskopta otomatik olarak saniyede 16 veya daha fazla sayıda görüntü olacak şekilde ortaya çıkar. Böylece fetusun hareketleri, kalp atımı ve hareketleri görüntülenir.

3- Doppler; Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır. İletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcı yada yansıtıcıdan uzaklaştığı mesefe, yansıtıcının özellikleri geri dönen ekoyu belirlemektedir. Kan akımının ultrasonografi ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi akustik yada ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, doppler kayması, kan akım hızı,

iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarların kesiştiği açı (doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Myokardiyal fonksiyon, valvüler yeterlilik, damar tonusu, doku özellikleri, kesitsel çıkan akım alanı, kan viskozitesi, metabolik durum, damar uzunluğu, damar geometrisi ve damar özellikleri kan akımını etkileyebilir. Bundan başka akımın doğasında dönen frekansta önemli şekilde etkindir.

Doppler İndeksleri:

Yaygın kullandığı 3 indeks; sistolik / diyastolik oran (S/D oranı) , pulsatilite indeksi (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI, aynı zamanda Pourcelot oranı da denir).

S/D oranı; sistolde maksimum hızın tepe değerinin, diyastolde minimum hızın tepe değerine oranıdır. Diyastolik hızlar yoksa anlamsızdır. Pratikte 8.0'ın üzerindeki değerler 'aşırı yüksek ' olarak değerlendirilir.

PI; sistol – diyastol farkının ortalamaya oranıdır.

RI, sistol – diyastol farkının sistole oranıdır. Bu indeksler ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdır ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Üç indeksin de (katsayısı 0.9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır. Bu yakın ilişki nedeniyle biri diğerine önemli avantaj sağlamaz. Diyastol sonu hızın normal olarak çok düşük olduğu erken gebelikte yada akımın anormal bulgu olarak düşük bulunduğu dönemlerde RI yada PI avantaj sağlayabilir.

Akım hızını anlatmak için üç farklı doppler formatı kullanılır:

- 1) Sürekli dalga doppler (Continuous wave doppler, CW): Sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanılır. Ultrason demeti sürekli iletilir ve diğer kristal seti sürekli dinler. Damarlar görüntülenmeden lokalize edilmektedir. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetini her noktasından alınsın diye transdüserler yan yana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur ve kullanımları kolaydır.
- 2) Değişken dalga doppleri (Pulsed wave doppler, PW): Aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan ekoların dinlenmesi mevcuttur. Değişken doppler sinyalleri eş zamanlı real- time görüntülerinde alınmasına olanak verir.

PW sistemi dopplerin gösterdiği alan ile sınırlı kalır. Eğer doppler kayması, akımın tekrar eden frekanslarının %50'sinden fazla ise başka tür görüntüler oluşur. Bu hem akımın yönü hem de doppler bilgisinin yanlışlığına sebep olan ve en sık karşılaşılan doppler artefaktıdır.

3) Renkli doppler sonografi: Kan damarlarını saptamda büyük bir özgünlüğe sahiptirler. Statikten real- time görüntülemeye geçilmesinin bir devamı şeklindedir. Renkli akım görüntülemesinin üç formatı mevcuttur; renkli doppler akım hızı haritalaması (CDV), time- domain ultrasonografisi (TDU), renkli doppler güç spektrumu (CDE).

Dopplerden elde edilen bilgilerin kliniğe aktarılması büyük önem taşır. Anne dolaşımının araştırılmasında dopplerin yerinin saptanmasına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir. Başta hipertansiyon ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olmak üzere, gebeliğe bağlı damarsal bozuklukların anlaşılmasında oldukça yararlı olduğu bir gerçektir. Bu nedenle, literatürde maternal uterin arter doppler çalışmaları geniş yer tutmaktadır.

Uterin arter direnci asimetriktir ve plasental yatak perfüzyonunu sağlayan tarafta direnç daha düşüktür. İnceleme sırasında her iki uterin arter dolaşımında daha aşağılara ve daha ince damarlara gidildikçe, yüksek dirençten düşük dirence bir eğilim gözlenmektedir. Birinci trimesterde, trofoblastlar desiduaadaki spiral arter duvarlarına invazyon yapar. İkinci trimesterde, ikincil bir trofoblast invazyon dalgası myometriuma doğru daha derine iner ve radial arterlerin terminal segmentlerinde muskuloelastik duvar dokusunun yerini fibrinoid ve fibröz karışımı bir dokuya bırakmasıyla bu damarlar birleşir. Böylece uteroplasental dolaşım düşük rezistanslı bir akım sistemi niteliği taşır. Preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde invazyondaki yetersizlik nedeniyle, uteroplasental vasküler rezistans artar ve uterin arter doppler değişikliklerine (PI, S/D oranı artar) neden olur. Özellikle erken diyastolik çentik varlığı önemlidir.

Her iki uterin arterin de örneklenmesi önemlidir. Plasental implantasyon tarafındaki RI ve S/D oranları daha düşüktür. Bu fark gebeliğin ilk yarısında daha belirgindir ve üçüncü trimestere doğru kaybolur.

Gebe olmayan uterusda diyastol sonu hızlar menstrüel siklusla birlikte değişim gösterir. Menstrüasyon sırasında myometrial kontraksiyonların uterusdaki

damarlarda kompresyon oluşturmaları nedeniyle damar çapları azalır ve akım rezistansı artar. Myometrial aktivite özellikle menstrüasyonun 1. günde daha belirgindir. PI, menstrüasyonun 1. günde 2. ve 3. günlere göre daha yüksektir (58). Uterin arter impedansı, ovaryan siklusun evresine göre değişiklik gösterir (59).

İn vitro fertilizasyona giden kadınlardan folliküler aspirasyon günde PI' i daha yüksek olanların başarılı gebelik olasılıkları da daha düşüktür (59).

Gebeliğin ilk trimesterinde implantasyon alanından elde edilen akım velosite dalga formları, kan akımına karşı düşük impedansla karakterizedir. Son adet tarihinden 5 hafta sonrasına kadar erken dönemde, belirgin bir diyastolik komponent saptanabilir; ortalama RI 0.41 ± 0.1 ile 0.48 ± 0.08 arasında değişir. Altıncı haftadan onikinci haftaya kadar RI yavaşça azalır. Uterin arterlerdeki velosite dalga formları yükselmiş, S/D oranları, azalmış diyastol sonu velositeleri ve sistolik deselerasyon eğiminde çentik varlığı ile karakterizedir.

İkinci trimester, ana uterin arter kesit alanında progresif artış, pik velosite ve volüm akım oranlarında artış ve kan akımına karşı olan impedansta progresif bir düşüşle karakterizedir. Plasental ve nonplasental bölgeler arasındaki S/D oranları farkı ve diyastolik çentik kaybolmalıdır.

Doğumdan sonra birkaç saat içinde uterin perfüztonda ciddi modifikasyonlar olur. Postpartum ilk 24 saatte rölatif kan akımı önemli ölçüde düşer, S/D oranı artar ve kan velositesi yüksek kalır. Postpartum ikinci günde, hem S/D oranı hem de PI oranı önemli ölçüde artar ve diyastolik çentik yeniden oluşur.

Uterin arter doppler ölçümünde; direnç indekslerinin yükselmesi, 24-26. haftalardan sonra süregelen diyastolik çentiklenme ve sistolik çentiklenme, indekslerde plasental bölge ile değişim gösteren soldan sağa büyük değişiklikler ve yüksekten düşük impedansa derin değişim anormal uterin arter akım hızı dalga formlarıdır.

Anormal uterin arter doppler velosimetrisi, preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı fetus prevelans artışıyla ilişkilidir. Anormal plasentasyon, anormal dalga formları, 24-26. haftalardan sonra yükselmiş RI, PI ve S/D oranları ve diyastolik çentiğin devamlılığı ile karakterizedir. Preeklampsi, IUGR, perinatal ölümlerde uterin arter akım oranlarının \pm diastolik çentik varlığının prediktivitesinin tanı koymada sınırlı olduğu belirtilmiştir (59, 60).

Uterin arter dalga formlarındaki çentiklenme ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Mires ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tüm çentiklenme tiplerinde sensitivite %44'den daha fazla bulunmamıştır. Ayrıca pozitif prediktif değer %27'yi geçmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte, uterin arterde çentiklenme varlığında, anormal gebelik sonuçları açısından relatif riskin yüksek olduğu, obstetrik morbiditenin 18-20. gebelik haftalarında bilateral çentiklenme ile %57 ve persistan bilateral çentiklenme ile %72'ye ulaştığı vurgulanmıştır. Bir başka çalışma da, bilateral çentiklenme ile vasküler fonksiyonların değiştiği, endotelial disfonksiyon oluşması ile uteroplental damarların vazodilatasyon yeteneğinin azaldığı fakat damar duvarlarının mekanik özelliklerinin değişmediği belirtilmiştir (61, 62).

1757 gebe ile yapılan bir çalışmada, 23.hafatada uterin arter doppler değerlerine bakılarak, bilateral çentik oluşumu ve yüksek PI değerleri ile preeklampsi gelişme riskinin %40 ve 10 persentilin altında düşük doğum ağırlığı riskinin %45 olduğu belirtilmiştir (63).

Erken gebelikte anormal uterin arter doppler değerlerinin varlığı, uterin dolaşımdaki yetersizliğe işaret etmektedir. Anormal sonuçlarla birlikte, prematür doğumlar, preeklampsi gelişimi ve buna bağlı olarak ablasyo plasenta, IUGR gibi kötü perinatal sonuçlar görülebilir. Bu nedenle, uterin arter dopplerinin gebelik sonuçlarını belirlemede prediktif önemi olduğu bildirilmiştir (64, 65, 66, 67).

Yüksek riskli gebelerde, her iki uterin arterde yüksek PI değeri ve çentik tespit edildiğinde, her anormal parametreye bir puan verilerek, uterine arter skoru hesaplanabilir. Yüksek PI değerleri; plasental bölgedeki $PI > 1.00$, non-plasental $PI > 1.40$ olarak kabul edilmiştir. Uterin arter skorunun 2'den yüksek olduğu vakalarda, fetal disstres nedeniyle operatif doğum, düşük apgar skoru, yoğunbakım ünitesinde takip, preterm doğum ve SGA riskinin yüksek olduğu gösterilmiş ve uterin arter skorunun yüksek prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir (68).

Yükselmiş maternal alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri ile nöral tüp defektleri arasında iyi gösterilmiş ilişkinin yanısıra, bu belirteç aynı zamanda artmış perinatal ölüm, preterm doğum ve SGA fetus ile de ilişkilidir. AFP yüksekliği ve anormal uterin arter velosimetrisi bulunan fetuslar, anormal perinatal sonuç açısından artmış risk altındadırlar. Özellikle erken diyastolik çentik varlığında risk daha fazladır (69).

İkiz gebelerde yapılan 256 vakalık retrospektif çalışmada, uterin arter doppler bulgularının anormal perinatal sonuçları belirlemede, sensitivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir. Tek gebeliklerle karşılaştırıldığında negatif pretiktif değeri düşük olarak bulunmuştur (70).

24-42 haftalar arasında RI için referans değerlerini tanımlamak amacıyla yapılan çalışmada; plasental uterin arter RI değerlerinin, 5. persentil için 0.28, 50. persentil için 0.40- 0.39, 95. persentil için 0.59- 0.53 arasında, non-plasental uterin arter RI değerlerinin, 5. persentil için 0.35- 0.32, 50. persentil için 0.49- 0.45, 95. persentil için 0.69- 0.63 arasında, her iki uterin arterin ortalamasının RI değerlerinin 5. persentil için 0.33-0.31, 50. persentil için 0.45- 0.42, 95. persentil için 0.61- 0.56 arasında bulunduğu bildirilmiştir (71). Plasenta lokalizasyonuna göre RI değerlerinin değiştiği görülmektedir. Preeklampsi vakaları değerlendirildiğinde, plasenta lateral yerleştiğinde unilateral yada bilateral çentik sensitivitesi, santral yerleşime göre %88'den % 33' düştüğü bulunmuştur. Plasental taraftaki uterin arter akımı uteroplazental akımı değerlendirmede daha önemlidir. Bu nedenle uterin arter doppleri çalışılırken, plasenta lokalizasyonu da değerlendirilmelidir (72). Ayrıca plasental volümünün ilk trimesterde azalması ile PI değerlerinin arttığı belirtilmiştir (73).

Birinci ve ikinci gebelikler arasında, uterin arter doppler perfüzyonu 1102 vakada karşılaştırılmıştır. Her iki gebelikte PI değerleri arasında fark bulunmazken, sağ uterin arter ile sol uterin arter arasında belirgin fark tespit edilmiştir. Erken diyastolik çentiğin ilk gebeliklerde daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. İlk gebelikte çentik görülen vakalarda, ikinci gebelikte tekrar çentik görülme riskinin dört kat arttığı belirtilmiştir (74). Böylece ilk gebeliğinde anormal doppler bulgularına sahip gebelerin ikinci gebeliklerinde de anormal bulgulara sahip olacakları düşünülebilir.

Yüksek riskli gebe grubunda, uterin arter doppler indeksleri değerlendirildiğinde, ortalama PI ve RI 'in anormal gebelik sonuçları açısından daha fazla belirleyici değere sahiptirler. PI vasküler dolaşım hakkında daha fazla bilgi vermektedir (75, 76). Doppler çalışmaları deneyimli ellerde yapıldığında daha değerlidir ancak doppler ile ilgili çalışmalar göstermektedir ki, farklı kişiler tarafından yapılan ölçümlerin birbiriyle uyumlu olduğu ve sonuçların özellikle RI değerleri açısından tekrarlanabileceğidir (77, 78, 79).

Kurjak ve arkadaşları, 7-12. haftalar arasında anormal erken gebelikleri değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, blighted ovum, missed abortus ve molar gebelik vakalarında bilateral uterin arter ve intervillöz aralığı değerlendirmişlerdir. Anormal gebeliklerin tümünde intervillöz RI değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Molar gebeliği olan vakaların RI değerleri, diğer anormal gebeliklere göre daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubuna alınan tüm gebelerin uterin arter RI değerleri arasında ve sağ- sol uterin arter RI değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (80). Yapılan benzer bir çalışmada, trofoblastik hastalık grubunda subplasental RI değerleri, blighted ovum ve missed abortus grubuna göre düşük bulunurken, blighted ovum vakalarında RI değerleri missed abortus grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç, missed abortus ta yetersiz vaskülarizasyon ve kan akımı nedeniyle embriyo ölümü teorisini desteklemektedir (81).

Normal gebeliklerle ilgili bir başka çalışmada, normal gebeler, molar gebelik, abortus imminens, anembriyonik gebelik ve myom tespit edilen gebelikler karşılaştırılmış. Uterin arter, arkuat arter, radial arter ve spiral arter doppler değerleri karşılaştırılmıştır. Abortus imminens ve anembriyonik gebelik olgularında, uterin arter PI ve RI değerleri, normal gebelik grubuna göre yüksek olarak bulunurken, sadece normal gebelik ve molar gebelik arasında doppler değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildiği bildirilmiştir. Radial arter ve spiral arter doppler bulguları değerlendirildiğinde, normal gebelik ve molar gebelik ile normal gebelik ve abortus imminens grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Abortus imminens vakalarında yalnızca uterin dolaşımın terminal dallarının etkilendiği sonucuna varılmıştır. Molar gebeliklerde doppler değerlerindeki düşüklüğün trofoblastik dokunun büyümesi ve invazyonun artması ile açıklanabileceği ve teorik olarak normal vasküler paternin bozulması ile invazif molar gebelik ve koryokarsinomu ayırt etmede dopplerin kullanılabileceği düşünülmüştür (82).

Abortus imminens vakalarında yapılan bir çalışmada, 6-11. haftalar arasında 47 imminens ve 55 normal gebelik vakasında uterin arter doppler değerleri ölçülmüştür. İlk trimesterde normal gebelerde RI değerleri düşük olarak bulunmuştur. Her iki grupta her hafta yapılan doppler ölçümleri arasında anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. β -hCG ile gebeliğin devamı arasında ve β -hCG ile gestasyonel

yaş ve uterin arter doppler değerleri arasında pozitif korrelasyon bulunmuştur. Normal gebe grubunda, gestasyonel yaş ile doppler değerleri arasında negatif korrelasyon izlenirken, abortus imminens grubunda aynı bulgulara rastlanmadığı ve PI, RI, S/D oranlarının imminens grubunda normal gebelere göre yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir (83).

Alcazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, abortus imminens ve kontrol grubu arasında uterine arter ve spiral arter PI ve pik sistolik velositeler arasında fark bulunmamıştır. Abortus imminens grubunda, abortusla sonuçlanan vakalarda da PI değerlerinin normal referans aralığında bulunduğu vurgulanmıştır. Retrokoryonik hematoma tespit edilen imminens vakalarında, gebelik sonuçlarının hematoma volümü yerine hematoma lokalizasyonu ile ilgilidir, özellikle fundal yerleşimli hematoma varlığında gebelik kayıp hızının daha fazla olduğu belirtilmiştir (4). Kurjak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, subkoryonik hematoma olan 59 hastada spiral arterler doppler ile değerlendirilmiştir. Hematomlu grupta gebeliğin daha fazla spontan abortusla sonuçlandığı belirtilmiştir. Burada hematoma büyüklüğünden çok lokalizasyonunun önemli olduğu, supraservikal yerleşim yerine corpus yada fundusta oluşan hematoma abortusla ilişkisi gösterilmiştir (84).

Falco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hematoma varlığının prognostik önemi olmadığı belirtilirken, fetal bradikardinin ve gestasyonel kese çapı küçülmesinin, gebelik kayıplarının belirlemede daha önemli olduğu bildirilmiştir (85).

İlk trimesterde vajinal kanamalı 46 vakalık bir çalışmada, uterin arter PI, RI ve pik sistolik velositeler ölçülmüş ve normal gebelerin sonuçları ile karşılaştırıldığında, doppler indeksleri arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. Her iki grupta PI ve RI değerleri gebeliğin ilerlemesi ile azalırken, patolojik grupta pik sistolik velosite değerlerinin yükselmediği belirtilmiştir. Retroplasental hematoma olan vakalarda ise PI ve RI değerlerinin, hematomsuz vakalardan daha düşük olduğu fakat her iki grup arasında pik sistolik velositelerin değişmediği belirtilmiştir (86).

Rekürren gebelik kaybı (RGK) olan vakalarda, uterin arter doppler değerleri ölçülmüş ve vasküler değişiklikler değerlendirilmiştir. Antinükleer antikor pozitif olan RGK grubunda uterin arter PI değerleri, negatif olan gruba göre daha yüksek bulunurken, antikor negatifliği olan grubun PI değerleri de kontrol grubuna göre

yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar RGK olan hastalardaki uterin dolaşımdaki yetersizlik ile açıklanmıştır (87).

MATERYAL VE METOD

Aralık 2002 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında SSK Ankara Kadın Hastalıkları ve Doğumevi Eğitim Hastanesi Erken Gebelik Servisi'ne abortus imminens (Aİ) tanısı ile yatan toplam 50 olgu ve erken gebelik polikliniğine başvuran 25 olgu çalışma kapsamına alındı.

Vajinal kanama \pm karın ağrısı şikayeti ile başvuran 6-12. gebelik haftasında Aİ tanısı alan ve fetal kalp atımı (FKA) pozitif olarak tespit edilen gebeler çalışma grubunu oluşturdu. Vajinal kanamaya neden olabilecek karsinom, polip, ülserasyon, erozyon gibi vajinal yada servikal faktörler elimine edildi. Missed abortus, inkomplet abortus, komplet abortus, trofoblastik hastalık, anembriyonik gebelik, ektopik gebelik, çoğul gebelik ve yardımcı üreme teknikleri ile gebelik vakaları çalışmaya dahil edilmedi. 6-12. gebelik haftasında, herhangi bir medikal problemi olmayan 25 gebe kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm vakarın demografik özellikleri, yaş, gebelik öyküleri, önceki gebelikten sonra geçen süre, son adet tarihi, mevcut sistemik hastalıkları, antepartum ilaç kullanımı, sigara kullanımı sorgulandı. Tüm olgularda vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere Aloka Prosound SSD 5500 ultrason cihazının 5 MHz vajinal probu kullanılarak transvajinal ultrasonografi yapıldı. Gestasyonel yaş, gestasyonel kese çapı, baş-popo uzunluğu (CRL) ölçüldü. FKA pozifliği ve plasenta lokalizasyonu kaydedildi. Trofo-desidual hematoma varlığı araştırıldı, hematoma varlığında hematoma völümü santimetre küp olarak hesaplandı. Tüm gebelerin meseneleri boş olarak, serviks saggital planda izlendikten sonra eksternal ve internal os görülerek servikal uzunluk ve servikal açıklık ölçümü yapıldı. Renkli doppler sistemi kullanılarak, transvers planda internal servikal os seviyesinde uterin arter doppler ölçümü yapıldı. Sonuçlar PI, RI, S/D oranı olarak kaydedildi.

Vakaların tümüne, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki ve biokimya tetkikleri rutin olarak yapıldı. Aç olarak alınan venöz kanda, Ca 125, β -hCG düzeyleri IRMA yöntemi ile E2, P düzeyleri ise RİA yöntemi ile ölçüldü.

Tüm gebelere 12. ve 20. haftanın sonunda ultrasonografik değerlendirme yapılarak, gebeliğin devam edip etmediği ve FKA pozitifliği araştırıldı. Abortusla sonuçlanan vakalar kaydedilerek, bu hastalara gerekli tıbbi müdahale uygulandı

Çalışmamızda, istatistiksel analiz için, SPSS for Windows 11.0 paket programı kullanıldı. Abortus imminens ve normal gebe grubunun karşılaştırılmasında, lojistik regresyon analizi, Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrileri, sınıflandırılmış değişkenlerde ki kare, devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında student t test kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Abortus imminens grubundaki vakaların yaşları 27.6 ± 4.6 , kontrol grubundaki vakaların yaşları 24.6 ± 5.04 olarak bulundu ($p < 0.05$). Aİ grubunda anne yaşı anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Tüm vakalarda gravida 1-6, parite 0-3, spontan abortus 0-1 ve yaşayan 1-3 arasında değişmekteydi. Hem Aİ grubunda hem kontrol grubunda vakaların yaklaşık yarısı nullipardı.

Vakaların mevcut sistemik hastalıkları sorgulandığında, Aİ grubunda 1 olguda hipertansiyon, 2 olguda bronşial astım, 1 olguda gestasyonel DM ve 1 olguda guatr olduğu, kontrol grubunda 1 olguda guatr, 1 olguda bronşial astım, 1 olguda hipertansiyon ve 1 olguda epilepsi olduğu görüldü. Her iki grupta antepartum ilaç kullanımı oldukça düşük orandaydı. Sigara kullanımı kontrol grubunda %28 ($n=7$), Aİ grubunda %20 ($n=10$) olarak bulundu. BMI, Aİ grubunda $24.2 \pm 3.7 \text{ kg/ m}^2$, kontrol grubunda $24.17 \pm 4.02 \text{ kg/ m}^2$ olarak hesaplandı. Son adet tarihi (SAT)' ne göre gestasyonel yaş hesaplandığında, Aİ grubu 68.3 ± 14.5 gün, kontrol grubu 65.9 ± 11.7 gün olarak bulundu. Önceki gebelikten sonra geçen süre her iki grupta anlamlı bulunmadı ($p=0.166$). Olguların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Laboratuvar incelemeleri ele alındığında, Aİ grubunda ortalama hemoglobin değeri ve hematokrit değeri, 12.02 ± 1.29 ve 36.01 ± 3.38 , kontrol grubunda, 12.5 ± 1.11 ve 37.5 ± 2.28 olarak bulundu ($p=0.077$ ve $p=0.02$). Aİ grubunda vajinal kanama olmasına rağmen, kontrol grubuna göre hemoglobin değerleri arasında fark bulunmazken, hematokrit değeri Aİ grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta diğer tam kan parametreleri ve biyokimya değerleri açısından fark yoktu (Tablo 2).

Aİ grubunda Ca 125 değeri ortalama $54.58 \pm 50.8 \text{ U/ ml}$ olarak bulunurken, kontrol grubunda $27.1 \pm 21.1 \text{ U/ ml}$ idi. Ca 125 düzeyi Aİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 1). β -hCG ve E2 düzeyleri karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2). P düzeyi Aİ grubunda $29.2 \pm 10.4 \text{ ng/ ml}$ idi. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$) (Sekil 2).

Transvajinal USG ile olgular değerlendirildi. USG'ye göre gestasyonel yaş Aİ grubunda 65.7 ± 14.1 gün, kontrol grubunda 63.4 ± 11.7 gün olarak bulundu. CRL ve gestasyonel kese volümü açısından olgular değerlendirildiğinde her iki grup

arasında fark bulunmadı. Her olguda plasenta lokalizasyonu değerlendirildi, her iki grupta plasentanın sık olarak anterior yerleşimli olduğu görüldü. Aİ grubu, 25 trofodesidual hematoma (TDH) olan ve 25 hematoma olmayan iki alt gruptan oluşuyordu. Hematom volümü $9.57 \pm 12 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Kontrol grubunda hematom izlenmedi. Tüm olgularda servikal uzunluk ölçümü yapıldı fakat gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 3). TDH'lu Aİ olgularında servikal uzunluk $38.7 \pm 4.8 \text{ mm}$, hematomsuz Aİ olgularında $38.9 \pm 4.2 \text{ mm}$ ve kontrol grubunda $40.2 \pm 4.4 \text{ mm}$ olarak bulundu. Her üç grup arasında servikal uzunluklar açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.18$).

Renkli doppler USG ile tüm olgularda uterin arter PI, RI, S/D oranı ve ortalama akım hızları (avg) ölçüldü. Aİ grubunda, tüm parametrelerde kontrol grubuna göre indekslerde yükselme tespit edilmesine rağmen, ortalama akım hızı dışında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (avg için $P<0.05$) (Tablo 4). Uterin arter ortalama hız bulgularının, her iki gruptaki dağılımı ve ortalaması Şekil 3'te görülmektedir.

Kontrol grubunda gebeliklerin hiçbiri abortusla sonuçlanmadı. Aİ grubunda, 12. haftada toplam 5 gebelik (%10, $p=0.1$), 20. haftada ise toplam 11 gebelik (%22, $p=0.008$) abortusla sonuçlandı. Özellikle 20. gebelik haftasındaki gebelik kayıpları istatistiksel olarak anlamlıydı. 12. gebelik haftasındaki abortus vakalarının %75'inin ($n=4$) de hematom izlenirken, 20. gebelik haftasındaki abortus vakalarının %55'inin ($n=6$) de hematom tespit edilmiştir. Bu sonuçla, hematom varlığının özellikle erken dönem gebelik kayıplarında önemli rol oynadığı düşünülebilir.

Hematom tespit edilen gebelerde, Ca 125 düzeylerindeki belirgin artış, hematomsuz vakalara göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 4). β -hCG, E2 ve P düzeyleri, hematomsuz vakalarla karşılaştırıldığında, hematom varlığı görülen gebelerde serum seviyelerinin düşük olduğu bulundu ve bu üç parametredeki düşüş istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.05$) (Tablo 5). Üç parametrenin medyan değerleri ve gruplar arasındaki dağılımları Şekil 5, 6, 7'de görülmektedir.

ROC eğrisi analizi yapılarak abortus vakalarında risk belirleyici faktörler araştırıldı. 12. haftada gebeliklerin abortus ile sonuçlanmasında, özellikle hematom varlığının en önemli risk faktörü olduğu görüldü ($p=0.042$). 12. haftada abort eden olguları tahmin etmede diğer faktörler, Ca 125 ve plasentanın lokalizasyonudur. Her

üç parametre de 45° lik açının üstünde idi (Şekil 8). Aİ ve kontrol grubunda servikal uzunluklar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamasına rağmen, 12. haftada abortusla sonuçlanan olguların değerlendirilmesinde, serviks uzunluğunun abort etmeyecek olguların belirlenmesinde, en önemli faktör olduğu bulunmuştur (p=0.056). Serviks uzunluğunun artması ile abortus riski %25 azalmaktadır. 12. haftada abort etmeyecek olguların analizinde P ve E2 seviyelerinin de önemli rol oynadığı görüldü, serum seviyelerinin yüksek olması abortus riskini azalmaktaydı. Her üç parametre 45° lik açının üstünde idi (Şekil 9).

20. gebelik haftasında abortus ile sonuçlanan gebeliklerin analizinde, plasenta lokalizasyonunun riski belirlemede en önemli faktör olduğu görüldü (p=0.03). Plasentanın posterior yerleşimli olması anteriora göre, fundus yerleşimli olması posteriora göre abortus riskini 2 kat arttırdığı görüldü. Abortus riskinin belirlenmesinde, Ca 125 ve hematoma varlığı, 12. haftadaki abortuslarda olduğu gibi diğer risk faktörleri idi (Şekil 10). 20. haftada, abort etmeyecek olguların değerlendirilmesinde, yine servikal uzunluk en önemli faktördü (p= 0.004). Ayrıca, P ve β -hCG seviyeleride abort etmeyen olguların belirlenmesinde diğer önemli değişkenlerdi (Şekil 11).

Kısa dönemde abortus riskinin belirlenmesinde hematoma, uzun dönemde ise plasenta lokalizasyonu en önemli risk faktörleri olarak bulundu.

TDH olan vakalar ile hematomsuz vakaların uterin arter doppler değerleri karşılaştırıldı. TDH grubunda PI ve RI değerleri yüksek olarak bulundu fakat, iki grup arasında doppler sonuçları açısından fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Değişken	Kontrol (n=25)	Aİ (n=50)	p
Yaş	24.6± 5.04*	27.6± 4.61*	0.013
Nullipar	10 (40)°	22 (44)°	0.7
Maternal medikal problem	4 (16)°	5 (10)°	0.4
Antepartum ilaç kullanımı	1 (4)°	1 (2)°	0.6
Sigara kullanımı	7 (28)°	10 (20)°	0.4
BMI	24.1± 4.02*	24.2± 3.7*	0.96
SAT'a gestasyonel yaş (gün)	65.9± 11.7*	68.3± 14.5*	0.48
Önceki gebelikten sonra geçen süre (ay)	32.8± 35.7*	22.02± 29.1*	0.166

* Ortalama ± SD

° Sayı ve %

Tablo 2. Olguların laboratuvar bulguları

Değişken	Kontrol (n=25)	Aİ (n=50)	P
Hemoglobin (g/dl)	12.5± 1.11*	12.02± 1.29*	0.07
Hematokrit	37.5± 2.28*	36.01± 3.38*	0.02
Trombosit	256640± 57749.3*	239220± 62138.8*	0.24
Lökosit	7995.6± 1768.2*	8211.8± 2121.5*	0.66
Glukoz (mg/dl)	88.9± 12.4*	83.8± 10.5*	0.06
Üre (mg/dl)	19.8± 6.2*	21.1± 4.7*	0.31
Kreatinin (mg/dl)	0.64± 0.16*	0.69± 0.15*	0.21
ALT (IU/dl)	22.2± 11.5*	22.6± 9.1*	0.86
AST (IU/dl)	22.3± 7.1*	23.7± 5.9*	0.39
Ca 125 (U/ ml)	27.1± 21.1*	54.5± 50.8*	0.002
β-hCG (mIU/ ml)	168996± 70377*	142776± 64656*	0.11
E2 (pg/ ml)	2284.1± 1698.4*	1593.5± 1285.3*	0.05
P (ng/ ml)	45.3± 26*	29.2± 10.4*	0.06

* Ortalama ± SD

Tablo 3. Olguların USG bulguları

Değişken	Kontrol (n=25)	Aİ (n=50)	P
Usg'ye göre gestasyonel yaş (gün)	63.4± 11.7*	65.7± 14.1*	0.47
CRL (mm)	22.8± 10*	26.3± 14.3*	0.27
Kese volümü (cm ³)	15.7± 10.2*	17.9± 13.3*	0.48
Hematom vol. (cm ³)	-	9.57± 12 (n=25)*	-
Plasenta lokalizasyonu			
Anterior	12 (48)°	20 (40)°	0.7
Posterior	6 (24)°	15 (30)°	
Fundus	7 (28)°	15 (30)°	
Servikal uzunluk (mm)	40.2± 4.4*	38.8± 4.3*	0.16

* Ortalama ± SD

° Sayı ve %

Tablo 4. Uterin arter Doppler değerleri

Değişken	Kontrol (n=25)	Aİ (n=50)	P
PI	1.90± 0.33*	1.98± .44*	0.51
RI	0.79± 0.06*	0.80± 0.07*	0.51
S/D	5.34± 1.48*	5.60± 2.12*	0.67
AVG (cm/sn)	28.2± 13.4*	38.8± 18.9*	0.03

* Ortalama ± SD

Tablo 5. Trofo-desidual hematumlu (TDH) olguların değerlendirilmesi

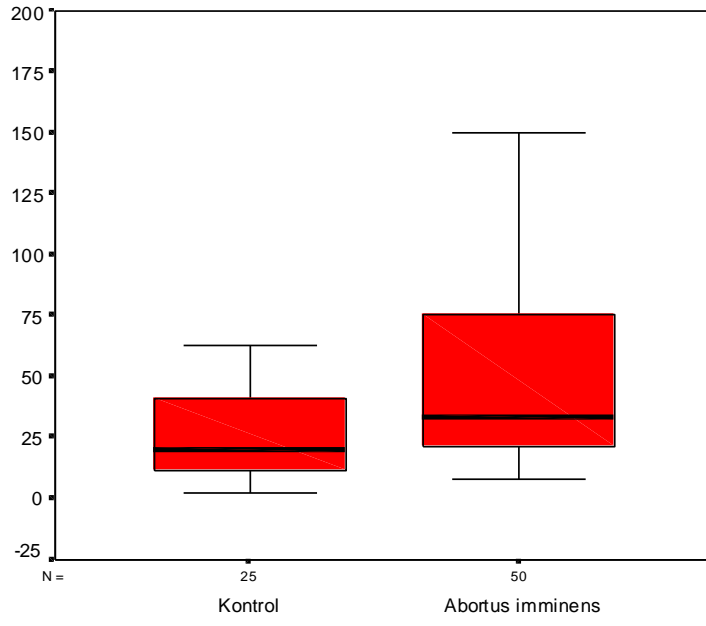
Değişken	TDH var (n=25)	TDH yok (n=50)	P
Ca 125 (U/ ml)	62.3± 55.7*	36.9± 36.2*	0.02
β-hCG (mIU/ ml)	128353± 65068*	163083± 65997*	0.03
E2 (pg/ ml)	1324.4± 880*	2073.3± 1630.1*	0.01
P (ng/ ml)	28.5± 10.3*	37.6± 21.1*	0.04

* Ortalama ± SD

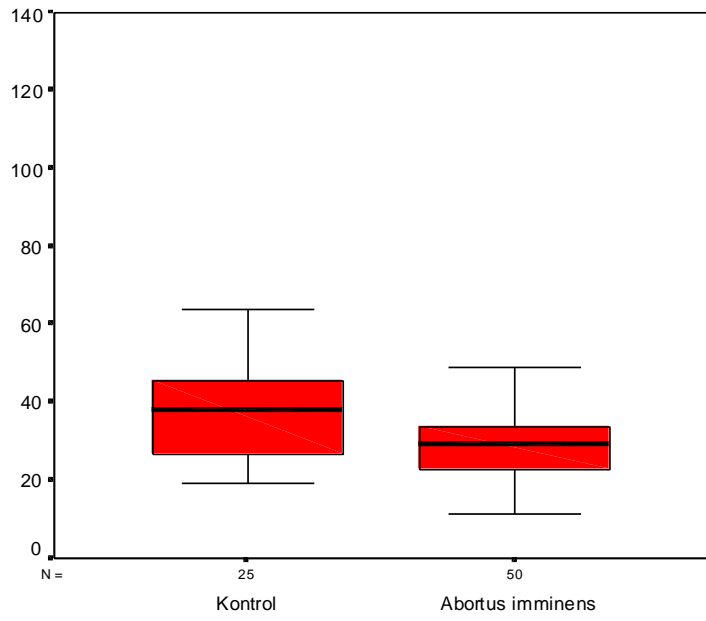
Tablo 6. Trofo-desidual hematumlu (TDH) olguların Doppler sonuçları

Değişken	TDH var (n=25)	TDH yok (n=50)	P
S/D	5.38± 2.1*	5.38± 1.65*	0.9
PI	2.04± 0.49*	1.89± 0.42*	0.18
RI	0.82± 0.07*	0.79± 0.06*	0.11

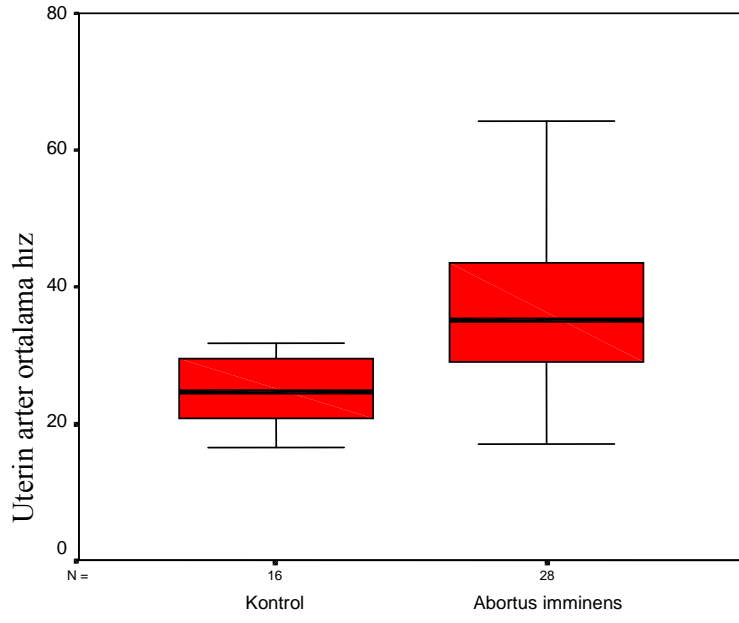
* Ortalama ± SD



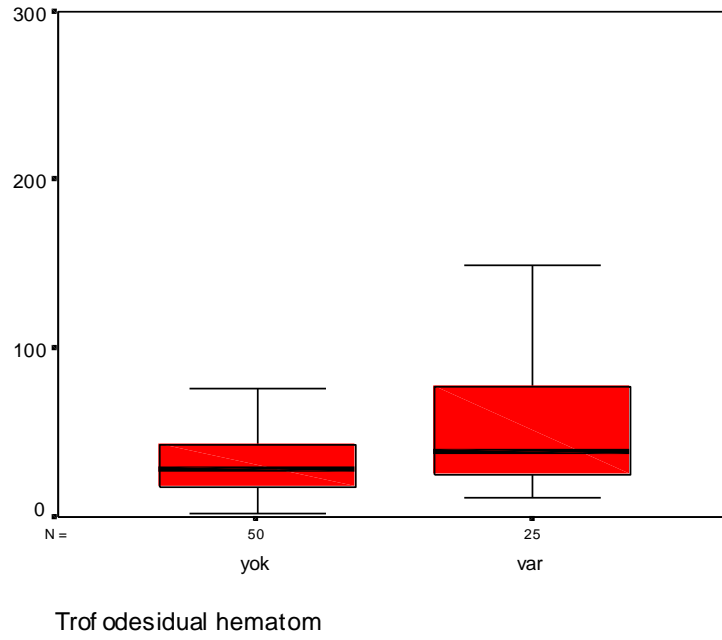
Şekil 1



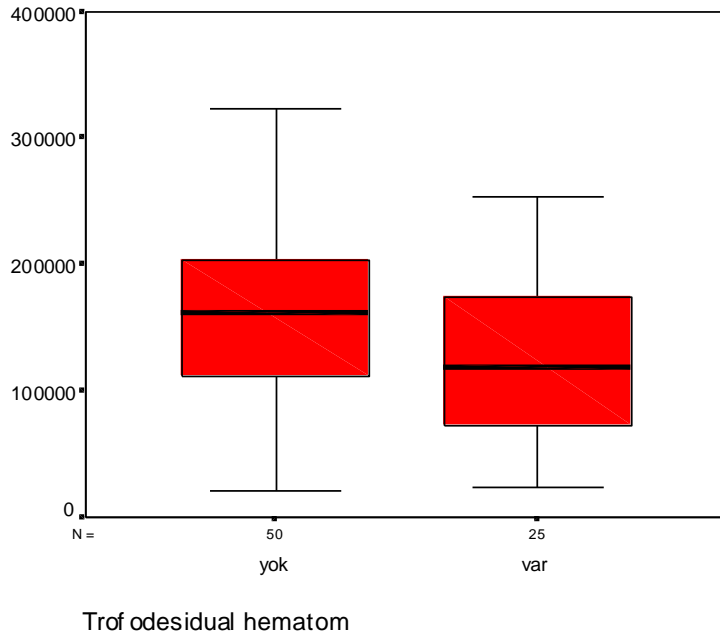
Şekil 2



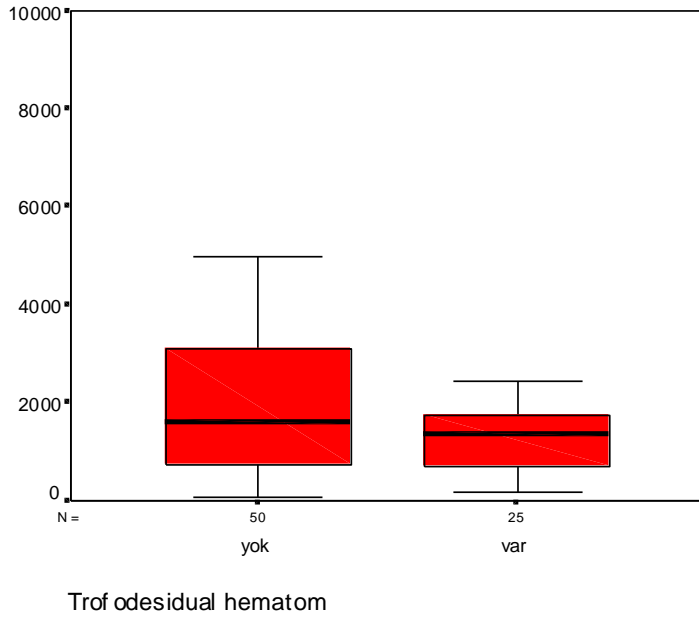
Şekil 3



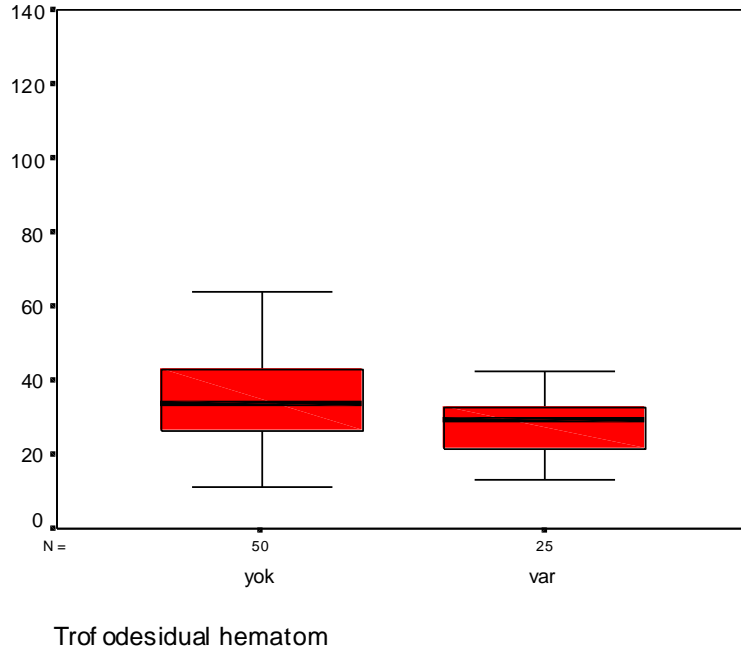
Şekil 4



Şekil 5

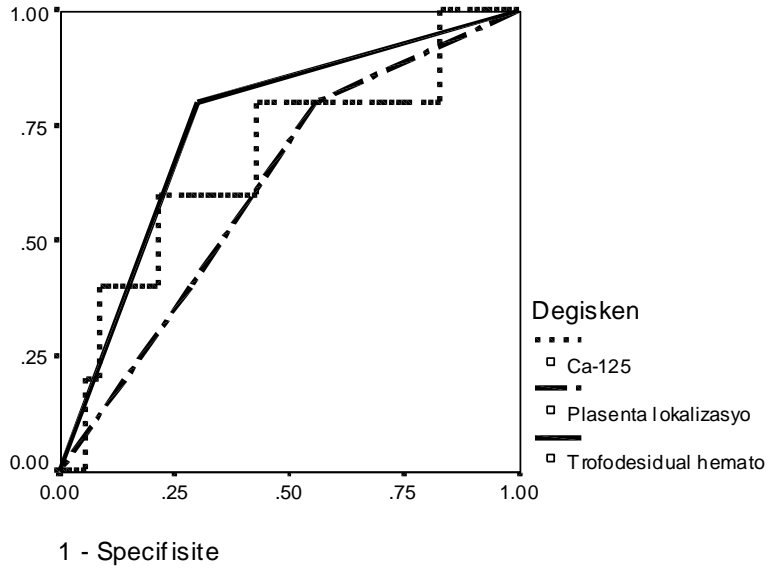


Şekil 6



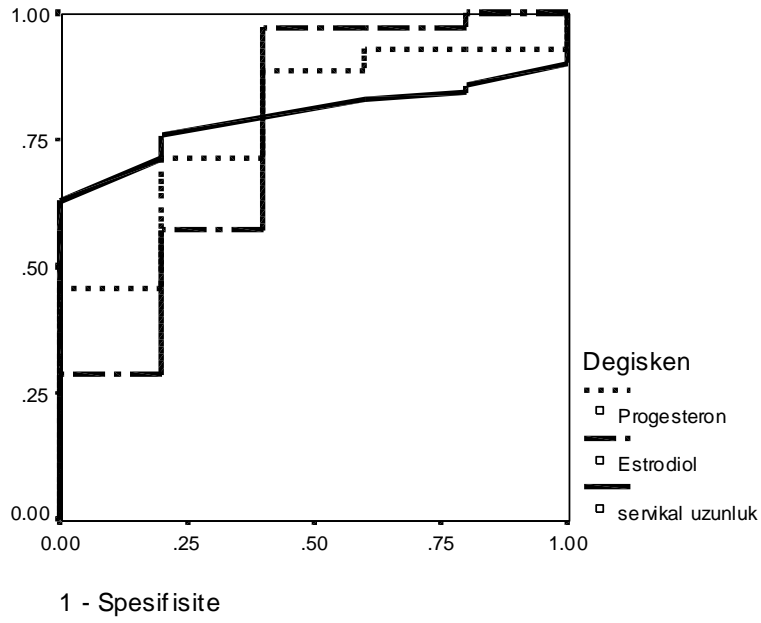
Şekil 7

12 haftada abort eden olguları tahmin etmede roc eğrisi



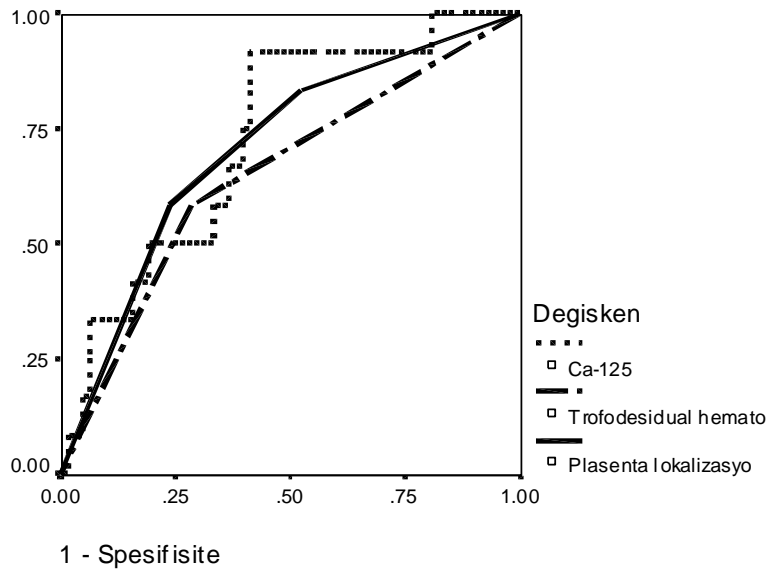
Şekil 8

12. haftada abort etmeyecek olguların analizinde roc eğrisi



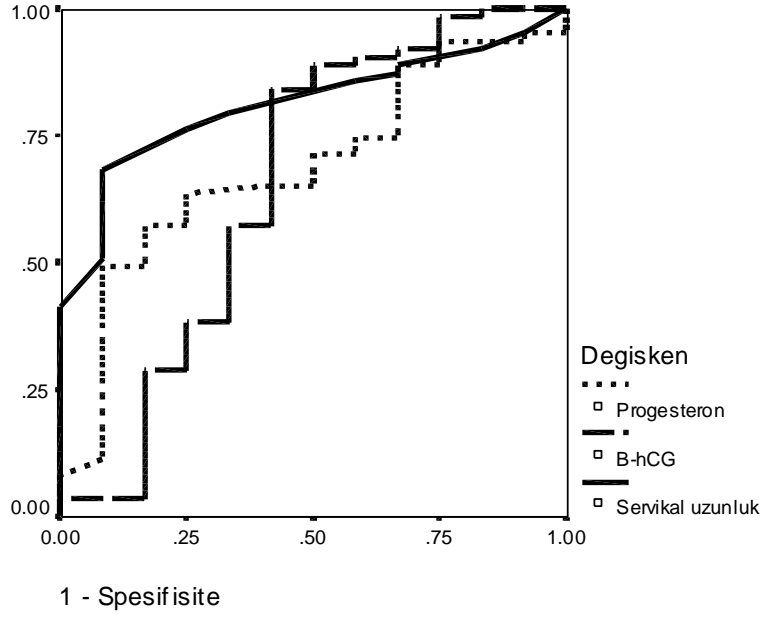
Şekil 9

20. haftada abort edeceklerin roc eğrisi



Şekil 10

20. gebelik haftasında abort etmeyenlerin roc eğrisi



Şekil 11

TARTIŞMA

Spontan abortus insidansı yaklaşık %15-20'dir (1). Erken gebelikte vajinal kanamanın görülmesi, spontan abortus riskini arttırmaktadır. FKA pozitifliğine rağmen %10-20 gebelik kaybı görülmektedir (2). Modern obstetri Aİ'nin erken tespiti ve önlenmesi için yoğunlaşmıştır. USG çalışmaları ve hormonal testler güvenli ve kullanılabilir tanı araçları olmuştur. Bu amaçla kullanılan parametrelerden biri de serum Ca 125 ölçümüdür. Bilindiği gibi Ca 125 seviyesi gebeliğin ilk trimesteri boyunca yükselir. Gebelerin %12.5 'unda serum seviyesinin 65 U/ ml'nin üstünde olduğu belirtilmiştir (13). Amnion sıvısında da Ca 125 seviyeleri oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır (12).

Literatürde belirtilen ilk trimester yüksek Ca 125 seviyelerine rağmen, bizim çalışmamızda kontrol grubunda Ca 125 seviyeleri normal değerler arasında bulunmuştur. Normal Ca 125 seviyeleri, problemsiz, normal gestasyonel gelişim olarak yorumlanmıştır.

Aİ olgularında Ca 125 seviyesinde ki ani yükselme spontan abortusla birliktelik göstermektedir (25). Aİ olgularında desiduanın hasar gördüğü ve desidüadan Ca 125'in maternal seruma geçtiği ve bu nedenle Aİ olgularında Ca 125 seviyelerinin yüksek olarak bulunduğu bildirilmiştir (3,25). Bizim çalışmamız da bu teoriyi destekler niteliktedir. Çalışmamızda Ca 125 seviyeleri, Aİ grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Trofo-desidual hematomu olan Aİ olgularında ise ortalama Ca 125 seviyeleri daha yüksekti. Özellikle hematomu olan Aİ olgularında desidual hasarın belirgin olması nedeniyle Ca 125 değerlerinin daha yüksek bulunduğu düşünüldü. Abortus ile sonuçlanan gebeliklerde Ca 125 seviyeleri 32-200 U/ ml arasında değişmekte idi ve değerler abortus olgularında daha yüksekti. Çalışmamızda abortus oranının literatürde belirtilen orandan daha yüksek bulunmasının sebebi, olguların yarısında hematomu tespit edilmesi idi.

Hornstein ve ark. yaptığı çalışmada, Ca 125 seviyesinin 150 U/ ml olması durumunda spontan abortusun belirleyicisi olarak düşünüleceği belirtilmiştir. Fakat Ca 125'in 150 U/ ml'nin üstünde olduğu abortus ve kontrol grubu olgularında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu nedenle Ca 125 için 150 U/ ml değerinin eşik değer olarak alınamayacağı belirtilmiştir. Diğer literatür çalışmalarında da Ca 125 için kabul edilen bir eşik değer yoktur. Yüksek serum Ca

125 seviyesinin, spontan abortus için belirleyici değere sahip olmadığı belirtilmiştir (24). Fakat bizim çalışmamız, bu sonuçla çelişmektedir. Çalışmamızda, 12. ve 20. gebelik haftasında abortus olgularını tahmin etmede, Ca 125 yüksekliğinin önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu sonuç, Witt ve ark. (25) yaptığı çalışma ile paralellik göstermektedir. Aİ olgularında abortusla sonuçlanan fakat, Ca 125 seviyesinin normal olduğu olgularda, başarısız implantasyon nedeniyle Ca 125 seviyesinde yükselme olmadığı düşünülebilir (25).

Yüksek Ca 125 seviyeleri ile 3 gün ve daha uzun süren vajinal kanama durumunda abortus riskinin %100 olabileceği bildirilmiştir. Ca 125'in Aİ olguların da prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir (15).

Leylek ve ark. yapıyığı çalışmada ise, Aİ olguların da ilk trimester gebelik kayıplarında Ca 125 için 125 U/ ml, P için 21 ng/ ml ve β -hCG için 25000 mIU/ ml eşik değerlerinin prognozu belirlemede önemli olduğu vurgulanmış ve Ca 125'in > 150 U/ ml olgularda abortusu işaret ettiği belirtilmiştir (3).

Hastanemizde yapılan bir çalışmada, Aİ olgularında Ca 125 ölçümleri yapılmıştır. Spontan abortusla sonuçlanan Aİ olgularında Ca 125 seviyelerinin yüksek bulunmuş ve gebeliğin prognozunu belirlemede önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda da yüksek Ca 125 değerlerinin, diğer çalışmalarda ki gibi prognozu belirlemede prediktif değere sahip olduğu görülmüştür.

Ca 125 ile birlikte β -hCG ölçümlerinin birlikte kullanılması, abortusu belirlemede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (26). Erken gebelikte, β -hCG seviyeleri canlı trofoblastik doku miktarı ile yakın ilişki gösterir (2). Abortus olgularında, hCG seviyeleri abort etmeyenlere göre daha düşüktür. Aİ olgularında düşük hCG seviyeleri kötü gebelik sonuçları ile birlikte (89). Aİ olgularında düşük Ca 125 seviyeleri ile normal β -hCG birlikteliği, gebeliğin normal olarak devam edeceğinin bir göstergesidir (26). Yine normal β -hCG ve P seviyeleri ile %74 oranında gebeliğin normal olarak devam edeceği bildirilmiştir (28). Düşük β -hCG değerlerinde %79, düşük P değerlerinde %89, ve her iki parametre düşük seviyelerde olduğunda %90 oranında gebeliğin abortusla sonuçlanacağı bildirilmiş ve β -hCG ve P'nun abortusu belirlemede oldukça güvenilir parametreler olduğu belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamız da, Aİ grubunda, P değerleri kontrol grubuna

göre daha düşük bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Yirminci gebelik haftasında abort etmeyen olguların analizinde, ROC eğrisinde, β -hCG ve P seviyelerinin önemli olduğu bulunmuştur. Her iki parametrenin yüksek seviyelerde olması ile gebeliğin devam edeceği düşünülmektedir. Onikinci gebelik haftasında abort etmeyen olguların analizinde, bu kez P ve E2'nin 0.5 değerinin üzerinde olduğu görülmüştür. Her iki analizde de özellikle P değerlerinin gebeliğin devamında önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Düşük maternal P seviyeleri Aİ olgularında spontan abortusu belirlemede %80 sensitiviteye sahip olduğu ($P < 10 \text{ ng/ ml}$), eşik değer olarak eğer $P < 5 \text{ ng/ ml}$ değeri alınır sa spesifitenin %100'e çıktığı belirtilmiştir (25). Normal gebeliklerde maternal serum β -hCG, P ve E2 seviyeleri yüksektir. E2 maternal serum seviyesinin 200 pg/ml altına düştüğü olgularda, gebeliğin normal olarak devam etmediği bildirilmiştir (25).

Salem ve ark. yaptığı çalışmada, Aİ olgularında β -hCG, P ve E2 seviyelerinin normalden düşük olduğu belirtilmiştir (31). Gebeliğin abortusla sonuçlandığı olgularda plasental ürünlerin sıklıkla daha düşük seviyelerde olduğu belirtilmiştir (31, 37, 41). Bildirilen sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Özellikle TDH'lu Aİ olgularında β -hCG, P ve E2 seviyeleri daha düşük olarak bulunmuş ve sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0.05$). TDH'lu olguların prognozunun belirlenmesinde ve takibinde Ca 125 ve hormonal değerlendirmenin önemi açıkça görülmektedir. Gestasyonun 6. haftasından sonra E2 ve P'nun doğal kaynağı trofoblastlardır. Bu periyoddan sonra gelişen abortus olgularında neden, plasental fonksiyondaki yetersizliktir. Plasental fonksiyondaki yetersizlik, β -hCG, P ve E2 seviyelerindeki düşüş ile birliktelik gösterir ve sonuçta gebelik abortusla sonuçlanır (90, 91). TDH'lu olgularda β -hCG, P ve E2 seviyelerinin düşük olması nedeniyle bu olguların abortus açısından yüksek risk altında olduklarını düşünmekteyiz.

Kurjak ve ark. subkoryonik hematumlu olgularda, spontan abortus oranının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hematomun büyüklüğü yerine, lokalizasyonunun önemli olduğu ve hematomun corpus yada fundus yerleşimli olduğu olgularda abortus oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (84). Sunulan çalışmada, TDH varlığının, lokalizasyon bakılmaksızın, 12. ve 20. gebelik haftalarında abort eden

olguları belirlemede önemli risk faktörlerinden biri olarak değerlendirildi ve hematoma varlığında abortus riskinin 12 kat arttığı bulundu. Falco ve ark. (85) yaptığı çalışmada ise hematoma varlığının prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir. Placenta lokalizasyonunda önemli olduğu, özellikle fundal yerleşimli olgularda, kötü gebelik sonuçları ve abortusla birlikte olduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da plasentanın fundal yerleşimli olduğu olgularda abortus riskinin arttığı görülmüş ve placenta lokalizasyonunun abortusu belirlemede oldukça önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Serviks uzunluğu direkt olarak gebelik süresiyle korrelasyon gösterir. İams ve ark. yaptığı büyük, multisentrik çalışmada, 24. ve 28. gebelik haftalarında servikal uzunluklar ölçülerek, preterm doğum insidansı araştırılmıştır. Serviksin 26 mm ve kısa olduğu olgularda 35. gebelik haftasından önce preterm doğum oranının 6-9 kat arttığı belirtilmiştir (49). Bir başka çalışmada ise, 16. gebelik haftasından önce ve daha sonra en az iki kez servikal uzunluk ölçümü yapılmıştır. İlk ölçümde serviks uzunluğu 3 cm'in altında bulunan olgularda preterm doğum oranının %23 olduğu bildirilmiştir. Her iki ölçüm arasındaki servikal kısalma riski daha da arttırmaktadır (55). Servikal uzunluk ve preterm doğum riskinin araştırılması ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve servikal uzunluk ile ilgili farklı eşik değerler bildirilmiştir.

Anderson ve ark. (92) yaptığı çalışmada 30. gebelik haftasından önce serviks uzunluğunun 39 mm altında olmasının riski önemli ölçüde arttırdığı belirtilirken, Tongsong ve ark. (93) yaptığı çalışmada 28-30. haftalarda servikal uzunluğun 35 mm altında olmasının riski arttırdığı belirtilmiştir. Iams ve ark. (49) servikal uzunluk 26 mm altında (10. persentil) ise riskin 6.19 kat, 22 mm altında (5. persentil) ise riskin 9.49 kat arttığını rapor etmişlerdir. Taipale ve Hilesmaa (94) ise serviks uzunluğunun ≤ 29 mm ölçüldüğü olgularda preterm doğum riskinin 8 kat arttığını bildirmişlerdir. Hibbard ve ark. (51) 16-22. haftalarda servikal uzunluğu 38.5 ± 8 mm olarak bulmuşlardır. Her 1 cm lik kısalma için riskin %10.3 arttığı, multiparların nulliparlara göre %43 daha fazla risk altında oldukları bildirilmiştir. Murakawa ve ark ise, servikal uzunluğun 20 mm altında olması durumunda hospitalizasyona ve tokolitik tedaviye rağmen preterm doğumun gerçekleştiği bildirilmiştir (50).

Bizim çalışmamız da ise 6-12. gebelik haftaları arasında, Aİ grubunda serviks uzunluğu kontrol grubundan daha kısadır. Fakat her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Anderson ve ark (91) yaptığı çalışmaya göre Aİ olgularının risk altında olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 12. ve 20. haftalarda abort etmeyen olguların analizinde, servikal uzunluk ölçümünün önemli parametrelerden biri olduğu görülmektedir. Servikal uzunluktaki artışın, abortus riskini %25 azalttığı bulunmuştur. Gebelik kaybı, serviks uzunluğunun artması ile azalmaktadır. Servikal kısalmanın olmaması abort etmeyecek olguları belirlemektedir.

Preterm doğum riskini belirlemek için serviks uzunluk ölçümü ile birlikte pozitif fibronektin testinin olması sensitiviteyi arttırmaktadır. Risk altındaki grubun belirlenmesini sağlamakta, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (51, 56).

USG ile yapılan değerlendirmeler bize gelişebilecek riskler hakkında önemli bilgiler vermektedir. TVUSG kullanıma girmesi ile serviksin detaylı olarak değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Çalışmada USG ölçümleri tek bir kişi tarafından yapıldığı için, kişisel ölçüm farkları yoktur.

Aİ olgularında, yüksek fetal kayıp oranı sebebiyle TVUSG ile uterin arter doppler ölçümleri yapılarak gebelik sonuçlarının değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Pek çok Aİ olgusunda neden bilinmemektedir. Histopatolojik çalışmalar göstermektedir ki; spiral arterlere yetersiz trofoblastik invazyon, canlı fetusların abortus ile kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle erken plasantasyonun değerlendirilmesi gebelik sonuçlarını belirlemede önem kazanmaktadır (4). Transvajinal renkli dopplerin kullanıma girmesi ile erken uteroplasental dolaşım hakkında bilgi sahibi olabilmekteyiz.

Alcazar ve ark. yaptığı çalışmada 5-12. gebelik haftasında FKA pozitifliği saptanan Aİ olgularında uterin arter (UA) doppleri değerlendirilmiştir. Gestasyonel yaş ile PI değerleri arasında belirgin bir korrelasyon saptanmıştır. Aİ grubu ve kontrol grubu UA ve spiral arter doppler değerleri arasında fark saptanmazken, abortusla sonuçlanan olguların doppler değerleri arasında da fark bulunmamıştır (4, 86). Bu sonuçlar çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamız da Aİ ve kontrol grubu doppler değerleri arasında PI, RI ve S/D oranları yüksek olarak

bulunmasına rağmen, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum Aİ olgularında vasküler hasarın minimal olması nedeniyle doppler USG ile tespit edilememesi ile açıklanabilir.

6-12. gebelik haftasında, hematumlu olgularda PI ve RI değerlerinin yüksek bulunduğu belirtilmiştir (86). Çalışmamızda TDH'lu olgular ile hematomsuz olguların doppler ölçümlerini karşılaştırdı ve TDH grubunun PI, RI değerleri yüksek olarak bulundu. Hematomlu olgularda, doppler değerlerindeki yükseklik, hematomun, çevresindeki damarsal yapılara yaptığı bası sonucu damar direncinin artması ile açıklananabileceği sonucuna varıldı.

7-12. gebelik haftası arasında anormal erken gebelik olgularında, UA ve intervillöz aralıktaki arterlerde doppler ölçümleri yapılmıştır. Molar gebelik, blighted ovum ve missed abortus olgularında ve bu olgularla kontrol grubu arasında UA doppler RI değerleri arasında fark bulunamamıştır. Bununla birlikte molar gebelikte intervillöz aralıkta RI değerleri oldukça düşük olarak bulunmuştur. Böylece trofoblastik hastalıkların doppler ile değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır (80).

Gebeliğin ilk trimesterinde, normal bir gebelikte doppler değerleri düşerken, kan akımı artmaktadır. Aİ olgularında ise her gebelik haftası için UA PI, RI, S/D oranlarının kontrol grubuna göre yükseldiği ve Aİ tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da PI, RI, S/D oranları yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Yine Kurjak ve ark yaptığı çalışmada, AI grubunda, doppler indeksleri bizim çalışmamızdaki gibi yüksek olarak bulunmuş fakat istatistiksel farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Kurjak'ın çalışmasında Aİ ile kontrol grubu arasında, spiral ve radial arterlerin doppler değerleri arasında istatistiksel fark bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Aİ olgularında, uterin dolaşımın terminal dallarının etkilendiği belirtilmiştir (82).

Jaffe'nin çalışmasında ise blighted ovum, missed abortus, trofoblastik hastalık ve ektopik gebelik olgularında doppler ölçümü yapılmış ve blighted ovum ve trofoblastik hastalık grubunda RI değerlerinin anlamlı düşük bulunduğu belirtilmiştir. Anormal ilk trimester gebeliklerin değerlendirilmesinde doppler ölçümlerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (81).

Rekürren gebelik kaybı olan olgularda, UA doppler çalışmaları yapılmıştır. Antinökleer antikoru olan kadıncarda UA PI değerlerinin antikor

saptanmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu ykseklik, vaskulopatiye bağlı olarak vaskularizasyondaki değişiklikler ile açıklanabilir (87). Plasentasyondaki bozukluk, UA ortalama PI değerini yksetebilir, 11-14. haftalarda plasental volümdeki azalma IUGR, preeklampsi ve ablasyo plasenta gibi gebelik komplikasyonlarının gelişebileceğini gstermektedir (73).

Populasyonun %5'inde UA ortalama PI değerinin 11-14. haftalarda 2.35'den yksek olduğu ve %27 olguda bu değerler ile preeklampsi gelişebileceği bildirilmiştir. 22-24. haftalar yerine 11-14. haftalarda PI ölçümlerinin sensitivitesinin düşük olduğu fakat erken monitörizasyon ile profilaktik tedavinin başlanabileceği belirtilmiştir (65).

Literatürde doppler ölçümleri arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Doppler USG ile prognozu etkileyecek sonuçlar bulunamamıştır. Bu dataların konfirme edilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Abortus imminens olgularında, fetal kalp aktivitesinin saptanmasına rağmen abortus oranı yüksektir. Bu nedenle, bu olguların değerlendirilmesi için, serum Ca 125 ve β -hCG değerlerinin prognostik değerleri ve servikal uzunluk ile uterin arter doppler ölçümlerinin prediktif önemi araştırılmıştır.

Aİ olgularında serum Ca 125 değerlerinin prognostik değeri olduğu, özellikle trofodesidual hematoma tespit edilen olgularda serum seviyesinin daha da yükseldiği bulunmuştur.

Yüksek Ca 125 seviyesi, plasenta lokalizasyonu (özellikle fundus yerleşimli) ve TDH varlığı, abortus olgularını tahmin etmede yüksek sensitiviteye sahiptir. Yüksek P, β -hCG ve E2 değerleri ve servikal kısalmanın izlenmemesi abort etmeyecek olguları belirlemektedir. Erken dönem gebelik kayıplarında hematoma varlığı, geç dönem gebelik kayıplarında ise plasenta lokalizasyonu önemli rol oynamaktadır.

Uterin arter doppler ölçümlerinin, hematoma ve hematoma olmayan Aİ olgularında prediktif değeri olmadığına inanılmaktadır. Literatürdeki farklı sonuçlar, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Abortus imminens tanısı almış özellikle hematoma olguların gebelik kayıpları açısından yakın takibi önerilir. Aİ olgularına bu değerlendirme ile gebeliğin prognozu ve gebelik sonuçları hakkında daha güvenilir bilgi verilebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-** Stovall TG, McCord ML. Early pregnancy loss and ectopik pregnancy. İn: Novak's Gynecology. Ed: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Mass publishing co, 1996: 487-523
- 2-** Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, Römer T. Prognostic value of repeated serum Ca 125 measurements in first trimester pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 97: 168-73
- 3-** Leylek OA, Şenocak F, Erselcan T. The prognostic predictive value of maternal serum Ca 125 levels in threatened abortion. Int J Gynecol Obstet. 1997; 59: 147-9
- 4-** Alcazar JL, Ruiz-Perez ML. Uteroplacental circulation in patients with first-trimester threatened abortion. Fertil Steril. 2000; 73 (1): 130-5
- 5-** Abortion. İn: Williams Obstetrics. Ed: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company, 1997: 579-605
- 6-** Abortus. İn: Jinekoloji. Ed: Atasü T, Şahmay S. Nobel tıp kitabevleri ltd, 2000: 533-45
- 7-** Acar A, Çelik Ç. Plasenta ve fonksiyonları. İn: Obstetrik maternal- fetal tıp & perinatoloji. Ed: Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A.. Kozan ofset; 2001: 52-61
- 8-** Rosevear S. Bleeding in early pregnancy. İn: High risk pregnancy management options. Ed: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Harcourt Brace and Company, 1999: 61-89
- 9-** Grimes DA. Management of abortion. İn: Te linde's Operative Gynecology. Ed: Rock JA, Thompson JD. Lippincott- Raven Publishers, 1997: 477-99
- 10-** Check JH, Nowroozi K, Winkel CA, Johnson T, Seefried L. Serum Ca 125 levels in early pregnancy and subsequent spontaneous abortion. Obstet Gynecol. 1990; 75(5): 742-44
- 11-** O'Brien TJ, Hardin JW, Bannon GA, Norris JS, Quirk G. Ca 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. Am J Obstet Gynecol. 1986; 155(1): 50-5
- 12-** Quirk JG, Brunson LG, Long CA, Bannon GA, Sanders M, O'Brien TJ. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159(3): 644-9
- 13-** Barbati A, Anceschi M, Alberti P, Pomili G, Di Renzo GC, Cosmi EV. Am J Obstet Gynecol. 1989; 160(2): 514-7

- 14-** Seki K, Kikuchi Y, Uesato T, Kato K. Increased serum Ca 125 levels during the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986; 65: 583-5
- 15-** Öçer F, Beşe T, Sarıdoğan E, Aydınlı K, Atasü T. The prognostic significance of maternal serum Ca 125 measurement in threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992; 46: 137-142
- 16-** Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG. The distribution of Ca 125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 1190-4
- 17-** Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, Reynolds C, Bast RC. Ca 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol.* 1984; 64 (5): 703-7
- 18-** Nanbu Y, Fujii S, Konishi I, Nonogaki H, Mori T. Ca 125 in epithelium closely related to the embryonic ectoderm: The periderm and the amnion. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(2): 462-7
- 19-** Kobayashi F, Sagawa N, Nanbu Y, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T. Immunohistochemical localization and tissue levels of Tumor-associated glycoproteins Ca 125 and Ca 19-9 in the decidua and fetal membranes at various gestational ages. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160 (5 pt 1): 1232-8
- 20-** Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T. Mechanism and clinical significance of elevated Ca 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160(3); 563-6
- 21-** Halila H, Stenman U, Seppala M. Ovarian cancer antigen Ca 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer.* 1986; 57 (7): 1327-9
- 22-** Bischof P. What do we know about the origin of Ca 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 49: 93-8
- 23-** Brumsted JR, Nakajima ST, Riddick GBD, Gibson M. Serum concentration of Ca 125 during the first trimester of normal and abnormal pregnancies. *J Rep Med.* 1990; 35(5): 499-502
- 24-** Hornstein MD, Check JH, Hill JA. Serum Ca 125 levels and spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(2 pt 1): 695-9
- 25-** Witt BR, Wolf GC, Wainwright BS, Jonston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, Ca 125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic

gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertil Steril.* 1990; 53(6): 1029-36

26- Scarpellini F, Sbracia MS, Scapellini L. Serum Ca 125 and first trimester abortion . *Int J Gyneacol Obstet.*1995; 49: 259-64

27- Foth D, Römer T. Maternal serum Ca 125 levels in first trimester intrauterine pregnancy and abortion. *Zentralbl Gynakol.* 2000; 122: 217-21

28- Eriksen BC, Eik-Nes SH. Prognostic value of ultrasound, Hcg and progesteron in threatened abortion. *J Clin Ultrasound.* 1986; 14(1): 3-9

29- Mantzavinos T, Phocas I, Chrelias H, SarandakouA, Zourlas PA. Serum levels of steroid and plasental protein hormones in ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 39: 117-22

30- Grosskinsky CM, Hage ML, Tyrey L, Christakos AC, Hughes CL. hCG, progesterone, alpha- fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(5 pt 1): 705-9

31- Salem HT, Chard T. Prognostic value of biochemical tests in the assesment of fetal outcome in threatened aortion. *Br J Obstet Gynaecol.*1984: 91; 382-5

32- Riss PA, Radivojevik K, Bieglmayer C. Serum progesterone and human chorionic gonadotropin in very early pregnancy: implications for clinical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989: 32; 71-7

33- Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG in 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod.*2002; 17(7): 1901-5

34- Homan G, Brown S, Moran J, Homan S, Kerin J. Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancy. *Fertil Steril.* 2000; 73(2): 27-4

35- Camejo MI, Proverbio F, Febres F, Cesart YC. Bioactive to immunoreactive ratio of circulating human chorionic gonadotropin as possible evaluation for the prognosis of threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 109(2): 181-4

36- Hormon biosentezi, metabolizma ve etki mekanizması. İn: Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Ed: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Nobel tıp kitabevleri ltd. 1996: 31-92

- 37-** al Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, Mcfayden IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102(5): 364-9
- 38-** Disler W, Hüsgen P, Kozlowski P, Terinde R. The value of ovarian and plasental steroid determinations in abnormal early pregnancy. *Arch Gynecol.* 1985; 236(3): 153-60
- 39-** Schindler AE. Immunology and progestinsin pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13(suppl 4): 47-50
- 40-** Kato K, Mostafa MH, Mann K, Schindler AE, Hoerman R. Human chorionic gonadotropin exhibits normal biological activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(3): 179-86
- 41-** Aksoy S, Çelikkanat H, ŞenözS, Gökmen O. The prognostic value of serum esradiol, progesterone, testosterone and free testosterone levels in detecting early abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 67: 5-8
- 42-** Gerhard I, Runnebaum B. Predictive value of hormone determinations in the first half of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984; 17(1): 1-17
- 43-** Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza BJ, Deutsch S, Seltzer VL, Tores W. Serum estradiol as an in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990; 76(6): 1126-9
- 44-** Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.*1996; 103: 16-8
- 45-** Stubbs TM, van Dorsten JP, Miller MC: the preterm cervix and preterm labor: Relative risk predictive values and change over time. *Am J Obstet Gynecol.*1986; 155 (4): 829-34
- 46-** Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P: Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical lenght and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol.*1995; 172 (4 pt 1): 1097- 103
- 47-** Colombo DF, Iams JD. Cervical lenght and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43 (4): 435- 45
- 48-** Berghella V, Daly SF, Tolosa JE. Prediction of the preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high –risk pregnancies: Does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol.*1999; 181: 809-15

- 49-** Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, Mcnellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Eng J Med.* 1996; 334(9): 567-72
- 50-** Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1993; 82 (5): 829-32
- 51-** Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;96 (6): 972-8
- 52-** Yoshimatsu K, Sekiya T, Ishihara K, Fukami T, Otabe T, Araki T. Detection of the cervical gland area in threatened preterm labor using transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation and the outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53: 149- 56
- 53-** Rocco PB, Garrone C. Can examination of the cervix provide useful information for prediction of cervical incompetence and following preterm labour? *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1999; 39(3): 296-300
- 54-** Soriano D, Weisz B, Seidman DS, Chetrit A, Schiff E, Lipitz S, Achiron R. The role of sonographic assessment cervical length in the prediction of preterm birth in primigravidae with twin gestation conceived after infertility treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 39-43
- 55-** Naim A, Haberman S, Burgess T, Navizedeh N, Minkoff H. Changes in cervical length and the risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(5): 887-9
- 56-** Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery. A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181 (6): 1465-72
- 57-** Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(4): 510-6
- 58-** Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during menstruation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 421-7
- 59-** Harman C. Doppler ultrason. in: *Obstetrik ve jinekolojide sonografi prensipler ve klinik uygulamalar.* Ed: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company. 2000: 223-49

- 60-** Chien PFW, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 2000; 107(2): 196-208
- 61-** Mires GJ, Williams FLR, Leslie J, Howie PW. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(5): 1317-23
- 62-** Brodzki J, Lanne T, Stale H, Batra S, Marsal K: Altered vascular function in healthy normotensive pregnant women with bilateral uterine artery notches. *BJOG*. 2002; 109: 546-52
- 63-** Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Para M, Nicolaides K. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(4): 559-64
- 64-** Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 9: 94-100
- 65-** Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 583-6
- 66-** Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12: 339-45
- 67-** Valensise H, Romanini C. Second-trimester uterine artery flow velocity waveform and oral glucose tolerance test as a means of predicting intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 412-6
- 68-** Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsal K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 439-42
- 69-** Bromley B, Frigoletto FD, Harlow BL, Pauker S, Benacerraf BR. The role of doppler velocimetry in the structurally normal second-trimester fetus with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994; 4: 377-80

- 70-** Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 541-5
- 71-** Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Müller R, Huch R, Huch A. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10: 112-20
- 72-** Opinion. Uterine artery doppler: time to establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 607-9
- 73-** Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 590-2
- 74-** Hafner E, Schuchter K, Metzenbauer M, Philipp K. Uterine artery doppler perfusion in the first and second pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 625-9
- 75-** Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Para M, Lees C, Cooper D, Nicolaides K. Comparison of color doppler uterine artery indices in a population at high for adverse outcome at 24 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 170-3
- 76-** Grunewald C, Kublickas M, Nisell H, Nylund L, Westgren M. The interpretation of uterine artery pulsatility index in normal and hypertensive pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 476-9
- 77-** Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery doppler flow velocity waveform. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12: 260-4
- 78-** Papageorghiou AT, To MS, Yu CKH, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 456-9
- 79-** Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery doppler velocimetry between 14 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 593-7

- 80-** Kurjak A, Zalud I, Salihagic A, Crvenkovic G, Matijevic R. Transvaginal color doppler in assessment of abnormal early pregnancy. *J Perinat Med.* 1991; 19: 155-65
- 81-** Jaffe R. Investigation of abnormal first trimester gestation by color doppler imaging. *J Clin Ultrasound.* 1993; 21(8): 521-6
- 82-** Kurjak A, Zalud I, Predanic M, Kupesic S. Transvaginal color and pulsed doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal. *J Ultrasound Med.* 1994; 13: 43-7
- 83-** Sieroszewski P, Suzin J, Bernaschek G, Deutinger J. Evaluation of first trimester pregnancy in cases of threatened abortion by means of doppler sonography. *Ultraschall in Med.* 2001; 22: 208-12
- 84-** Kurjak A, Schulman H, Zudenigo D, Kupesic S, Kos M, Goldenberg M. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow. *J Matern Fetal Med.* 1996; 5(1): 41-4
- 85-** Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, Bovicelli L. Sonography of pregnancies with first- trimester bleeding and viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7: 165-9
- 86-** Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, Zen T, Gangemi M. Assessment of uterine artery blood flow in normal first- trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 366-70
- 87-** Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguchi S, Kudo T. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2002; 17(1): 190-4
- 88-** Doğan AR. İlk trimesterde abortus imminensli olguların prognozunun tayininde maternal serum Ca 125 ölçümünün diagnostik değeri. SSK Ankara Doğumevi ve Kadın hastalıkları Eğitim Hastanesi Uzmanlık tezi. 1992
- 89-** Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotropin, thyroid function and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(2): 206-11
- 90-** Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. The role of trophoblast dysfunction in the aetiology of miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 353-9

- 91-** Khong TY, Liddel HS, Robertson WB. Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage: a preliminary study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 649-55
- 92-** Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risks for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 859-67
- 93-** Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 184-7
- 94-** Taipale P, Hilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 902-7