

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FERTİL MISSED ABORTUS OLGULARINDA SERUM
PROKALSİTONİN, ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI, C-REAKTİF
PROTEİN VE LÖKOSİT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra YILDIZ

TRABZON - 2018

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FERTİL MISSED ABORTUS OLGULARINDA SERUM
PROKALSİTONİN, ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI, C-REAKTİF
PROTEİN VE LÖKOSİT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra YILDIZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Süleyman GÜVEN**

TRABZON - 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca destek ve anlayışlarından dolayı değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan BOZKAYA'ya teşekkür ederim.

Çalışmamı yönlendiren ve destekleyen, değerli tez danışman hocam ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e içtenlikle teşekkür ederim.

Meslek hayatımızın en önemli adımlarından birini oluşturan uzmanlık eğitimim sürecinde bize önderlik eden değerli hocalarım Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN, Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Doç. Dr. Turhan ARAN ve Doç. Dr. Cavit KART'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki değerli tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım, uzman olan kıdemlilerime, asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her zaman yanımda olan sevgili annem Fatma KAYA'ya, babam Hüseyin KAYA'ya, abim Yüzbaşı Barış KAYA'ya, kardeşim Eray KAYA'ya ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Mustafa Burak YILDIZ'a, sevgisiyle huzur veren oğlum Yılmaz Ata 'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Esra YILDIZ

Trabzon, 2018

ÖZET

Fertil Missed Abortus Olgularında Serum Prokalsitonin, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, C-Reaktif Protein ve Lökosit Düzeylerinin Araştırılması

Amaç: Missed abortus etyolojisinde subklinik enfeksiyon varlığını belirlemek için fertil missed abortus tanısı konmuş gebelerle fertil normal gebelerin serum prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein ve lökosit değerleri karşılaştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniğinde ilk kez missed abortus tanısını alan olgulardan araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan fertil, 35 yaş altı 30 olgu çalışma grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu olarak Obstetri kliniğine başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, çalışma grubuyla aynı trimesterdeki, fertil, 35 yaş altı 30 olgu araştırmaya dahil edilmiştir. Missed abortus tanısı alan hastalara tanı anında, normal gebeliğe sahip hastalardan ise 20. gebelik haftası altında bir haftada kan örneği alınarak, serumlarında prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein ve lökosit değerleri bakılmak üzere Biyokimya laboratuvarına gönderildi. Araştırmaya katılan her iki grup olguların yaşı, kilosu, gebelik haftası, gravida (adet), parite (adet) abortus (adet), vücut kitle indeksi, sistemik hastalıkları, kan grubu, sigara kullanımı, ikili test sonuçları, genetik analiz sonucu bilgileri toplandı. Ayrıca missed abortus grubunun çıkan patoloji sonuçları toplandı. Sonuçlar her iki grupta SPSS 13.0 programında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Fertil missed abortus olguları ile fertil normal gebelik olguları arasında lökosit sayısı, CRP düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum prokalsitonin düzeyi fertil missed abortus olgularında fertil normal gebelik olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Pearson korelasyon analiz sonuçlarına göre prokalsitonin düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0.305$, $p=0.018$), CRP düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif yönde ($r=0.309$, $p=0.016$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu tez araştırma sonucuna göre; fertil missed abortus olgularında prokalsitonin düzeyine bakarak subklinik enfeksiyonu predikte edebileceğimiz sonucuna varılabilir. Ancak olgu sayılarımızın sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Missed abortus, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), c-reaktif protein(CRP) ve lökosit(WBC).

SUMMARY

Research of Serum Procalcitonin, Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reactive Protein And Leukocyte Levels in Fertile Missed Abortion Cases

Aim: The serum procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein and leukocyte values will be compared between fertile missed abortion diagnosed pregnant and fertile normal pregnant to determine the presence of subclinical infection in the etiology of missed abortion.

Materials and Methods: The study group consisted of 30 fertile, under 35 years old women who were included in the study for the first time missed abortion diagnosis in the Obstetrics Department of Obstetrics and Gynecology of Medicine Faculty of Karadeniz Technical University, Medical Faculty of Medicine. As control group, 30 cases with the same trimester, fertile, and under 35 years old who were referred to Obstetrics clinic, who had no systemic disease, were included in the study. Blood samples were collected at the time of diagnosis of the patients with missed abortion and in normal pregnancy in the week of 20th gestational week and were sent to Biochemistry laboratory to examine procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein and leukocyte values in their sera. The age, weight, gestational week, gravida (number), parity (number), abortus (number), body mass index, systemic diseases, blood group, smoking information, binary test results, and results of genetic analysis were collected in both groups. The pathology results of the missed abortion group were also collected. The results were statistically compared in the SPSS 13.0 program in both groups.

Results: There were no statistically significant differences in the leukocyte count, CRP level, erythrocyte sedimentation rate parameters between fertile missed abortion cases and fertile normal pregnancy cases. However, serum procalcitonin level was statistically higher than fertile normal pregnancy cases in fertile missed abortion cases. According to the results of Pearson correlation analysis, there was a statistically significant correlation between the levels of procalcitonin and CRP in the positive direction ($r = 0.305$, $p = 0.018$) and between the CRP level and leukocyte count in the positive direction ($r = 0.309$, $p = 0.016$).

Conclusion: According to this research result; we can conclude that we can predict subclinical infection by looking at procalcitonin level in fertile missed abortion cases. However, due to the limited number of cases, large scale studies are needed to support this hypothesis.

Key Words: Missed abortion, procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP) and leukocyte (WBC).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Patogenez	3
2.2. İnsidans	3
2.3. Abortuslar	3
2.3.1. Düşük Tehdidi.....	5
2.3.2. Kaçınılmaz Abortus	6
2.3.3. İnkomplet Abortus	6
2.3.4. Komplet Abortus.....	6
2.3.5. Missed Abortus	7
2.3.6. Tekrarlayan/Habitüel Düşükler.....	7
2.3.7. Septik Abortus	8
2.4. Teşhis	8
2.5. Spontan Abortus Yönetimi	9
2.6. Tedavi	9
2.7. Risk Faktörleri ve Etyoloji.....	10
2.8. Enfeksiyon Varlığının Tespitinde Kullanılan Parametreler.....	17
2.8.1. Prokalsitonin	17
2.8.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR).....	19
2.8.3. C-Reaktif Protein (CRP).....	20
2.8.4. Beyaz Küre (WBC).....	21
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Çalışma Tasarımı	22
3.2. Hasta Seçimi	22
3.3. Çalışma Prosedürleri.....	23

3.4. Diğer Bilgiler	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34



KISALTMALAR DİZİNİ

- ACOG** : American College of Obstetricians And Gynecologists
BPD : Biparietal Diamater
CRL : Crown-Rump Length
CCP-1 : Carboxyl-terminus peptide 1
CGRP : Calcitonine-related peptide
CNS : Central nervous system
CRP : C-reaktif protein
DDT : Dichlorodiphenyltrichloroethane
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERPC : Evacuation of Retained Products of Conception
ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı
FL : Femur Length
hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin
HIV : İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IAI : İntraamniotik infeksiyon
IUGG : İntrauterin büyüme kısıtlılığı
IVF : İn vitro fertilizasyon
PCT : Prokalsitonin
PG : Prostaglandin
Rab : Recurrent abortion
Rh : Rhesus Faktör
SAT : Son Adet Tarihi
TGK : Tekrarlayan Gebelik Kaybı
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WBC : Whitebloodcell

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Grup 1 (Fertil Missed Abortus) ve 2 (Fertil Normal Gebeler)'de Bazı Demografik Faktörlerin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 2. Grup 1 (Fertil Missed Abortus) ve 2 (Fertil Normal Gebeler)'de Bazı Laboratuar Faktörlerin Karşılaştırılması.....	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abortus, fetal viabilite sağlanmadan önce gebeliğin kendiliğinden veya indüklenerek sonlanmasıdır. National Center for Health Statistics (NCHS) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin önerdiği tanıma göre Düşük (abortus), gebeliğin ilk yarısında (20.hafta veya daha önce) fetus veya embriyonun uterustan çıkarılması veya atılmasıdır (1). Hastaların fizik muayenesinde servikal os kapalı ve vajinal kanama ya hiç yok ya da oldukça azdır (2).

Spontan abortuslar gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından biri olup, klinik olarak tanımlanan gebeliklerin %12-15 ve tüm gebeliklerin %17-22' sinin spontan abortusla sonuçlandığı rapor edilmektedir (2-3).

Abortusların %80'inden fazlası gebeliğin ilk 12 haftasında gerçekleşmektedir. İlk trimester kayıplarında embriyo veya fetüsün ölümünü spontan ekspülsiyon takip eder. Bu aşamada gerçekleşen düşükte fetal ölümün gerçekleşme sebebi belirleyicidir. Diğer yandan geç gebelik kayıplarında fetüs genellikle ekspülsiyondan önce ölmez ve dolayısıyla başka sebepler araştırılmalıdır (1).

Spontan abortus tanısı güncel olarak ultrasonografi ve serum human koryonik gonadotropin (hCG) seviyelerinin kombinasyonunu içeren bir tanı stratejisine dayanmaktadır (2-3).

Human koryonik gonadotropin (hCG) sonuçları kullanılmadığı durumlarda gebelikler son adet tarihinden sonraki 5-6 hafta sonrasına kadar rutin olarak saptanamaz. Bu zamana kadar standart gebelik testleri 7-8 haftadan önce gebeliği kesin olarak teşhis etmemiştir ve uzmanlar çoğunlukla 2. menstruasyon süresinin geçmesinden sonra teşhis koymuşlardır. Böylelikle subklinik olarak yapılan çalışmalar 6-8 haftalık öncesi gebelik kayıplarıyla sınırlanmışlardır (4).

Ultrasonografide sağlıklı bir gebelik kesesi ve fetal kalp atımı mevcut değildir. Ultrasonografi ile kesin olarak düşük tanısı konulamadıysa tanı, birkaç günden birkaç haftaya kadar tekrarlayan testlerin yapılmasını gerektirmektedir. Bu süreç sadece tedaviyi geciktirmediği gibi, hastalar için duygusal olarak da sıkıntılı olabilir. Bu nedenle yüksek düşük riski taşıyan hastaların gebelikten önce veya gebeliğin en erken dönemlerinde tanımlamanın, klinisyenlerin düşük riski taşıyan

hastaları psikolojik ve fiziksel riskleri minimize etmek için tedavi ve konsülte edilmesi açısından önemlidir (2).

Çalışmamızda missed abortus etyolojisinde subklinik enfeksiyon varlığını belirlemek için fertil missed abortus tanısı konmuş gebelerle, fertil normal gebelerin serum prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein ve lökosit değerlerini karşılaştırdık. Burada esas olan prokalsitonin değerlerinin rutinde çok çalışılmamış olup, missed abortus olan olgularda etyolojide subklinik enfeksiyonu saptamak için prokalsitoninin sınır değerini tayin etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

Spontan Abortus

2.1. Patogenez

Spontan düşüklerin % 80'inden fazlası gebeliğin ilk 12 haftası içinde gerçekleşir. İlk trimester (üç aylık dönem) kayıplarında neredeyse her zaman embrio ve fetusun ölümünü, gebelik ürününün spontan atılımı takip eder. Ölüm, decidua basalis'e kanama ile birlikte olur. Bunu, uterus kontraksiyonlarını uyaran ve atılıma yol açan komşu dokularda doku nekrozu takip eder. Bozulmamış gebelik kesesi genellikle sıvı ile doludur ve embriyo veya fetus içerir veya içermez (1).

Erken spontan abortus nedeninin saptanması için, fetal ölüm sebebinin belirlenmesi önemlidir (1).

2.2. İnsidans

Erken gebelik kayıplarının gerçek sıklığı kesin değildir. Spontan abortuslar gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından biri olup, klinik olarak tanımlanan gebeliklerin %12-15 ve tüm gebeliklerin %17-22'sinin spontan abortusla sonuçlandığı rapor edilmektedir (2-4).

Wilcox ve arkadaşları (1988) 707 menstrual siklus boyunca 221 sağlıklı kadını izlemiş ve gebeliklerin % 31'inin implantasyondan sonra kaybedildiği saptanmış. Bu erken kayıplarının 3' te 2'si klinik açıdan sessizdir (1).

Abortusların %80' inden fazlası gebeliğin ilk 12 haftasında gerçekleşmektedir (1).

2.3. Abortuslar

Klinik olarak tanımlanan gebeliğin fetüsün bağımsız olarak yaşayabilecek kadar gelişmesinden önce sonlanması abortus olarak tanımlanmaktadır. Bunun herhangi bir müdahale olmaksızın kendiliğinden olması durumu da spontan abortus (düşük) olarak tanımlanmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) abortusu 20. gebelik haftasından önce ve doğum ağırlığının 500 gr.' dan önce gebeliğin sonlanması olarak tanımlamaktadır (5).

Spontan abortus üreme çağındaki her 4 kadından 1' ini etkileyen yaygın bir jinekolojik problemdir ve bu kadınların bakımı için önemli miktarda kaynak harcanmaktadır (5).

Spontan abortusların çok çeşitli nedenleri olabilmekte ve birçok vakada etyoloji tam olarak anlaşılammaktadır. Dolayısıyla bu tür bir durumun önlenmesi için gösterilen çabaların başarılı olma ihtimali düşüktür (5).

Onlarca yıl boyunca klinik kullanımda olan terimler genel olarak geç dönem gebelik kayıplarını tanımlamak için de kullanılmaktadır. Söz konusu terimler şu şekilde ifade edilebilir (1) .

1. *Spontan abortus*: bu kategori düşük tehtidi, kaçınılmaz , inkomplet, komplet ve missed abortusu içermektedir. Bunlardan herhangi birinin enfeksiyon nedeniyle komplike olması durumunda septik abortus terimi kullanılmaktadır.

2. *Tekrarlayan abortus*: Genel olarak altta yatan faktörler sebebiyle tekrarlayan abortus yaşayan kadınların canlı doğum başarısı elde etme yönünde tedavi edilebilmesi şeklinde bir tanımlamayı içermektedir.

3. *Zorlanmış abortus*: Canlı bir fetüsün yaşayabilirlik seviyesine ulaşmadan cerrahi veya medikal olarak sonlandırılmasıdır. İkiye ayrılır.

a) *Medikal abortus (Terapötik abortus)*: Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikozu, sarılık, kanser veya fetusta anomali tespit edilmişse, gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, özellikle ilk üç ayda TORCH enfeksiyonu geçirilmişse, genetik hastalık tespit edilmişse, pelvise aşırı radyasyon uygulanmışsa, fenilketonüri-galaktozemi gibi doğuştan metabolik hastalıklar varsa, medikal abortus yaptırılır.

b) *İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar*: Anne ve fetus açısından tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı 'nüfus planlamasına dair kanun' ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. 10. gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir (6).

Klinik seyrine göre abortuslar yedi grupta incelenebilir. Bunlar, abortus imminens (düşük tehdidi) abortus incipiens (önlenebilen düşük), missed abortus, inkomplet abortus, komplet abortus, habituel abortus ve septik abortustur.

2.3.1. Düşük Tehdidi

Düşük tehdidi gebeliğin 20. haftasından önce vajinal kanama ve kapalı serviks hikayesi mevcut olması durumunda canlı fetüs tanısıdır. Devam eden erken gebelikte %14-20 insidans oranıyla en yaygın karşılaşılan komplikasyondur. Düşük tehdidinin 6. gebelik haftasından sonra, %10 oranında takip eden komplet spontan abortus riskiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Düşük tehdidinin ayrıca, erken doğum, plasental abrupsiyon, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlığı gibi uzun dönem gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8).

Kanama, halen gebelik kayıplarında en belirleyici risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Kanama olan vakaların yaklaşık yarısı abortusla sonuçlanmaktadır fakat fetal kardiyak aktivitenin mevcut olması durumunda bu risk belirgin şekilde azalmaktadır. Eğer erken kanamayı düşük takip etmezse, sonraki istenmeyen gebelik sonuçları riski artmaktadır. Danimarka Ulusal Hasta Kayıt Sisteminde 1,8 milyon gebe üzerinde yapılan bir çalışmada bu tür gebelik komplikasyonlarının çoğunda 3 kat riskin mevcut olduğu tespit edilmiştir (1).

Düşük tehdidi tanımlaması vajinal kanama ve ilişkili belirtilerin miktarıyla ilgili bir bilgi vermemektedir; ancak fetüsün artık yaşamadığının ilk belirtisidir. Düşük tehdidi özellikle ilk trimesterde yaygın olup, tüm gebeliklerin yaklaşık %25-30'unda viabiliteden önce bir şekilde kanama yaşanmakta olduğu rapor edilmektedir. Gebeliğin devam etmesi durumunda abdominal ağrı ve önemli miktarda kanama belirtileri zamanla kaybolmaktadır (4).

2.3.2. Kaçınılmaz Abortus

İlk trimesterde servikal dilatasyon ile birlikte membranların gross rüptürünü, büyük çoğunlukla uterin kontraksiyonları veya enfeksiyon takip etmektedir. Gebeliğin ilk yarısında çok miktarda vajinal akıntı genellikle ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Ağrı, ateş veya kanama olmayan bazı durumlarda öncelikle amnion ve korion arasında birikebilir. Bunun tespit edilmesi durumunda kısıtlanan aktivite ve gözlem altında tutma, izlenebilecek makul bir yoldur. 48 saat sonra ekstra amnionik sıvı kaçağı ve kanama, kramp şeklinde ağrı ve ateş olmazsa hasta ambulasyon ve yatak istirahatine devam edebilir. Ancak kanama, kramp şeklinde ağrı veya ateşin varlığı abortusun kaçınılmaz olduğu sonucunu doğurur ve uterus boşaltılmalıdır (1).

2.3.3. İnkomplet Abortus

Konsepsiyon ürünleri olarak belirtilen tüm fetal ve plasental dokuların kısmen ekspülsiyonu şeklinde tanımlanan abortus türüdür. Klinik olarak bir miktar konsepsiyon ürünü ekspülsiyonundan sonra dilate olan serviks, abdominal ağrı ve kanama olması durumunda inkomplet abortus düşünülmektedir (5).

2.3.4. Komplet Abortus

Bazı durumlarda tüm gebeliğin ekspülsiyonu kadının hastaneye varışından önce tamamlanabilmektedir. Şiddetli kanama, kramp şeklinde ağrı ve doku veya fetüs pasajı hikâyesi yaygın olarak görülmektedir. Muayene sırasında servikal osun kapalı olması önemlidir (1).

Eğer çıkarılmış komplet gestasyonel kese tanımlanamazsa, komplet abortusu düşük tehtidi ve dış gebelikten ayırmak için sonografi yapılması gerekmektedir (1).

2.3.5. Missed Abortus

Missed abortus (Ölü düşük), yaşamayan konsepsiyon ürünlerinin birkaç hafta boyunca uterusun spontan olarak atılmadığı bir klinik abortus olarak tanımlanmaktadır (5).

Erken gebelik kaybı olarak da nitelenen missed abortus, günümüzde orijinal tanımlamasından farklı kullanılmaktadır. Tarihsel olarak bu terim ölü konsepsiyon ürünlerinin servikal os kapalı olduğu halde uterus içinde günler, haftalar hatta aylar boyunca kalmasını ifade etmekteydi. Erken gebelik, normal amenore, bulantı ve kusma, memede değişiklik ve uterusun büyümesi şeklinde görülmektedir. Şüpheli fetal ölümün doğrulanamamasından dolayı, gebelik yönetimi tek opsiyondur ve spontan düşük, sonuç olarak ortaya çıkmaktaydı. Dolayısıyla fetal ölümün klinik olarak belirlenememesi nedeniyle, gebelik süresinin ne kadar olduğu (fetal yaş) son adet tarihine göre yanlış hesaplanmaktaydı (1).

Missed abortusun tanımlanması günümüzde tarihsel tanımlamanın tersine güncel olarak seri serum β -hCG analizi ve transvajinal sonografiye dayalı olarak yapılmaktadır. Fetal veya embriyonik ölümün çabuk değerlendirilmesi ile birçok kadın uterusun tahliyesini seçmektedir. Bu durum birçokları tarafından missed abortus olarak nitelendirilse de bu terim erken gebelik kaybı ile karşılıklı olarak değişebilir bir şekilde kullanılabilir (1).

Missed abortus terimi, ekspulsiyon sürecinin başlamış olmasına rağmen gestasyonel kesenin halen uterusun kavitesinde mevcut olduğu dolayısıyla abortusun "missed" olmadığı spontan abortusla karşılıklı olarak değişebilir şekilde kullanılabilir (5).

2.3.6. Tekrarlayan/Habitüel Düşükler

Tekrarlayan abortus üç veya daha fazla ardışık spontan abortus olarak tanımlanır. İkinci trimesterde olan küretaj servikal yetmezliğe neden olabilir. Bu küretajlar nispeten ağrısızdır ve amniotik membran dilate servikten dışarı bombeleşebilir. Diğer nedenler arasında şiddetli maternal sistemik hastalık, fetal kromozomal ve yapısal anomaliler ve uterusun malformasyonları yer alır (5).

2.3.7. Septik Abortus

Kriminal septik abortusla ilişkili korkutucu enfeksiyonlar ve maternal ölümler, legal abortusla birlikte nadiren görülmeye başlanmıştır. Halen, düşük tehdidi veya inkomplet düşük yaşayan kadınların %1-2'sinde pelvik enfeksiyon ve sepsis sendromu gelişebilmektedir. Cerrahi veya medikal elektif abortuslar da zaman zaman şiddetli hatta ölümcül enfeksiyonlarla komplike olabilmektedir (5).

Ateş, suprapubik pelvik ağrı, abdominal rijidite ve uterus hassasiyetiyle kötü kokulu vajinal akıntı gibi sepsis özelliklerin olduğu düşük durumlarında septik abortus tanısı konulur. Spontan, terapötik ve kriminal küretajlar sepsisle komplike olabilir, ancak kriminal küretajlar diğerlerine göre çok daha yaygındır (5).

Klinik enfeksiyonların yönetimi, vakit kaybetmeden geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasını gerektirmektedir. Kalan ürün ve parçalar mevcutsa, ayrıca vakum küretaj gerçekleştirilir. Birçok kadın bu tedaviye 1-2 gün içinde cevap vermektedir ve afebril duruma geldiklerinde taburcu edilmektedirler. Takip eden oral antibiyotik kullanımı gereksiz olabilmektedir. Oldukça nadir kadında şiddetli sepsis sendromu, akut solunum sıkıntısı sendromu, akut böbrek hasarı veya yaygın intravasküler koagülopatiyeye sebep olabilmektedir. Bu durumlarda destekleyici yoğun bakım esastır (1).

Postabortal sepsisi önlemek amacıyla da medikal veya cerrahi girişim gerektiren provake veya spontan abortus durumunda profilaktik antibiyotik verilmektedir (1).

2.4. Teşhis

Sonografik teknoloji ile embriofetal ölüm kolay tespit edilebilir. Erken gebelik döneminde kanama ve ağrısı mevcut olan kadınların vakit kaybetmeden ektopik gebelik tanısı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Seri serum β -hCG analiz ile progesteron seviyeleri ve transvajinal sonografi, canlı intrauterine fetüs varlığını tespit etme açısından kullanılmaktadır (1).

HCG sinsityotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. İlk 6 hafta boyunca HCG nin ikiye katlanma süresi sabit olup 48 saatten fazla bir süre zarfında hCG'deki %66 lık bir artış canlı gebelikler için normal değer alt sınırınıdır (11).

Endovaginal transduserlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tesbit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son menstruasyon periyoduna göre 4-5 hafta arasında ve ortalama gestasyonel sac çapı sadece 2-3 mm.dir (9,10).

Transvaginal sonografide ölçülen ortalama gebelik kesesi çapı ≥ 25 mm olduğu halde yolk kesesi ve embriyo izlenmeyip, bir hafta sonra bakıldığında benzer bulguların olması veya transvaginal ya da pelvik ultrasonografide ölçülen CRL ≥ 7 mm olduğu halde fetal kalp atımının izlenmemesi, bir hafta sonra bakıldığında benzer bulguların olması veya pelvik ultrasonografide ölçülen BPD, FL ölçümü < 20 hafta altı gebelik olduğu halde fetal kalp atımının izlenmemesi durumlarından herhangi biri olması durumu durumunda missed abortus tanısı konulur. (38).

2.5. Spontan Abortus Yönetimi

Tamamlanmamış ciddi bir kanama veya enfeksiyon olmadıkça abortus yönetiminde izlem, tıbbi veya cerrahi yönetim seçeneklerdir. Her birinin kendine ait riskleri ve faydaları vardır. Spontan inkomplet abortusta izlem yönetimiyle % 50 başarısızlık, Prostaglandin E1 ile tıbbi tedavi yönetiminde % 5-40 ile başarısızlık oranı mevcutken, küretaj ile cerrahi yönetimle başarı oranı % 95-100 dür. Ancak küretaj invaziv bir işlemdir, her kadında gerekli değildir (1).

2.6. Tedavi

Öyküde ve muayenede inkomplet veya kaçınılmaz bir abortus saptanıldığı durumlarda, uterusun cerrahi olarak boşaltılması için hastaneye başvurulması, komplikasyonları ve enfeksiyonları önleyecektir. Spontan abortus tedavisi için genel anestezi altında gebelikten arta kalan parçaların evakuasyonu (ERPC-Evacuation of Retained Products of Conception) standart olarak sürdürülür ve Birleşik Krallık'taki spontan düşüklere %90'ın da uygulanır. Honkong'da ise hastanelere düşük olarak

gelen vakaların %90 'ın altındaki oranda genel anestezi altında ERPC uygulanmıştır (5).

Hamileliğin ilk trimesterinde terapötik küretaj genellikle, genel anestezi altında uterusun vakum aspirasyonu ile gerçekleştirilir. Prosedür güvenli ve oldukça etkili olmasına rağmen, komplikasyonlar hem gebelik yaşı hem de cerrahi ve anestezi teknikleri ile ilişkilidir (12).

Prostaglandinler (PGs), tıbbi düşük için geniş bir skalada kullanılan ilk ajanlardı, fakat doğal olarak oluşan bileşiklerin ve sık görülen gastrointestinal yan etkiler prostaglandinlerin kabul edilebilirliklerini sınırlandırdı. Geliştirilmiş stabilite ve daha spesifik uterus aktivitesi sağlayan çeşitli sentetik analoglar üretilmiştir Kadınların % 90'ından fazlasında tam küretaj sağlanabilmesine rağmen, yaygın kabul olan, yan etkilerden dolayı sınırlı kalmaktadır. Antigestojenler, gebe uterusu progesteron etkisini azaltır ve bu nedenle tıbbi düşüklere alternatif bir yaklaşım sunar. Progesteron reseptör antagonisti RU 486 (17alfa-hidroksi-11 beta (4-dimetilaminofenil) -17alfa- (I-prop-I- ynil) estra-4,9-dien-3-on, nifepriстон) kullanan erken klinik çalışmalar doğrulandı. Bu bileşiğin, inkomplet abortustaki küretaj insidansı (% 30) kabul edilemez olmasına rağmen, miyometriyal aktivite ve uterus kanamasında indükleme yeteneği başarılıdır (13).

2.7. Risk Faktörleri ve Etyoloji

Erken Gebelik Kayıplarında etyolojik faktörler fetal faktörler, paternal faktörler, maternal faktörler olmak üzere başlıca 3 grupta toplanabilir.

Fetal Faktörler

Klinik olarak kabul edilen tüm gebeliklerin yaklaşık % 15'i spontan abortusla sonuçlanır. Bunların % 60 'ı saptanabilir kromozom anormalliklerinden kaynaklanır (14).

İlk trimester kayıplarının insidansı yüksek olmasına rağmen, spontan abortus materyali genellikle gelişimsel bir perspektiften zayıf bir şekilde tanımlanmaktadır. Erken spontan abortus örneklerinin yarısından fazlası embriyonik veya fetal parça

içermez. Eğer bir embriyo mevcutsa, genellikle ya ciddi şekilde hasar görür ya da parçalanır (15).

Gebelik kayıplarının %50 sini anembriyonik gebelikler (blighted ovum-boş gebelik) oluşturur. %50 sini embriyonik gebelik kayıpları oluşturur. Embriyonik gebeliklerin %25' inde kromozomal anomaliler (anöploid gebelik kayıpları) izlenir. %25 kalan olgular da öploid gebelik kayıplarıdır ve normal kromozomal yapıya sahiptirler (4).

Kromozomal translokasyonlar, erken RAb ile ilişkili en yaygın yapısal anormalliklerdir. Translokasyonların ve dolayısıyla çiftlerdeki üreme riskinin tanımlanması genellikle zordur çünkü taşıyıcılar fenotipik olarak normaldir ve translokasyon sadece çiftin infertilite veya tekrarlayan spontan düşükleri olduğunda şüphe edilir.1960'lardan beri, sporadik spontan abortusun birincil nedeni olan ölümcül sitogenetik kusurlar tanımlanmış. Üç veya daha fazla art arda gebelik kaybı olan tekrarlayan abortus (RAb) olarak düşünülebilir; bu noktada etiyolojik araştırmalar geleneksel olarak başlamıştır. Bununla birlikte, mükemmel sağlıklı çiftlerin her biri farklı nedenlerden ötürü birbirini takip eden üç spontan gebelik kaybı yaşamayı alışılmadık bir durum değildir. Gerçekten de, RAb'ın yarısından fazlası, gereksiz nedenlerden kaynaklanmaktadır. Anöploidilerin, translokasyonların ve yapısal kromozomal anomalilerin analizi, tekrarlayan spontan abortus vakalarının bazılarını açıklamaya yardımcı olmuştur (7,16).

Ancak sitogenetik testler, tekrarlayan gebelik kaybının genetik etiyolojilerinin tam bir resmini ortaya koymada başarısız olmuş. Rutin sitogenetik testler genellikle RAb'li bir çiftin sitogenetik olarak normal olduğunu gösterir.

Düşük materyalinin değerlendirilmesi, ölü hücreler veya maternal lökosit kontaminasyonu nedeniyle yanlış negatiflik vermiştir.

Neyse ki, 1990'lar RAb'a yeni bir inceleme sorgusu açmıştır. Flüoresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi teknolojiler, kültürülenemeyen dokunun analizini kolaylaştırmaktadır.

Klinik olarak sınırlı plasental mozağin tanınmasını ve bilinirliğini arttırmak, spontan ve tekrarlayan abortus vakalarında anöploidilerin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Yeni moleküler analizler, tek gen mutasyonları, X inaktivasyonu ve imprinting effect'lar için önemli roller önermektedir (16).

Anöplöid Abortus

Anöplöidi, gametogenezin mayotik faz I veya II' sinde herhangi bir bağlantısızlığın ekstra bir kromozom (trizomide görüldüğü gibi) veya tüm bir kromozomun (monozomi) silinmesi ile sonuçlanmasıyla oluşur. Genel olarak, anöplöidinin spontan abortusların % 50' sini oluşturduğu ve RAb üzerindeki etkisinin giderek daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (17).

Embriyonik gebeliklerin % 50 si anöplöiddir. İkinci trimesterde fetal kayıpların üçte birinde, üçüncü trimester ölü doğumların % 5' inde kromozom anomalileri görülmektedir. Anöplöid gebelik kayıpları daha erken gebelik yaşlarında ortaya çıkar. Anöplöid düşüklerin % 75' inin 8. haftaya kadar olduğunu belirtilmiştir (18).

Kromozom anomalilerinin % 95'i maternal gametogenezis hatalarından % 5' i ise paternal hatalardan kaynaklanır (19).

İlk trimester abortuslarda en sık karşılaşılan kromozomal anomali, otozomal trizomi'dir. 13., 16., 18., 21. ve 22. kromozom trizomileri en sık saptananlardır. Gebelik kaybı öyküsü, sonraki fetus için anöplöidi riskini % 1.4 den % 1.7'ye yükseltmektedir. İki ya da üç gebelik kaybı öyküsü varlığında riskler sırayla % 1.8 ve % 2.2 artmaktadır (20).

Monozomi X (45, X) en sık görülen spesifik kromozom anomalisidir. Bu genellikle gebelik kaybı ile sonlanan Turner sendromudur. Otozomal monozomi nadirdir ve hayat ile bağdaşmaz (20).

Monozomi gebelikte embriyo veya fetüse hemen hemen her zaman öldürücüdür, buna karşın Down sendromu gibi trizomik sendromlu bazı fetüsler doğuma ve ötesine geçer. İleri teknolojiler, trizomik gebeliklerde parenteral kökeni belirlemeyi mümkün kılmıştır. Gonadal mozaizm gibi paternal anormallikleri de önemli bir faktördür ve her iki ebeveynin de tekrarlayan abortusta sitogenetik analizinin önemini güçlendirmektedir. Daha yeni FISH teknikleri, sperm anormalliklerinin (yuvarlak başlı spermler gibi) sperm anöplöidi olduğunu ve potansiyel bir gebelik risk değerlendirmesi yapılabileceğini göstermektedir (21).

Triploidiler sıklıkla hidropik veya molar plasental dejenerasyonla ilişkilidir. Parsiyel mol hidatiform varlığında fetus genellikle erken dönemde kaybedilir ve uzun süre devam eden az sayıda olguda belirgin anomaliler görülür.

İleri maternal ve paternal yaş triploidi riskini artırır. Tetraploidi nadiren görülür, sıklıkla fetüsler erken dönemde kaybedilir. Yapısal kromozomal anormaller nadiren gebelik kaybına yol açar (20).

Öploid Abortus

Kromozomal normal fetüsler, daha geç abortusla sonuçlanır. Öploid abortus oranları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, çeşitli medikal düzensizlikler, çevresel faktörler ve gelişimsel anormaller etkili olabilmektedir. Yaklaşık 13. gebelik haftasında abortus pik yapar. Ayrıca, öploid abortusların insidansı maternal yaş 35'i aşması halinde dramatik artış gösterir (22).

Maternal Faktörler

Maternal faktörler daha ziyade 1.trimester sonu ile 2.trimester abortuslarına sebep olur. Düşükle ilişkili olduğu bilinen diğer faktörler ileri anne yaşı ve annede tekrarlayan kayıpların öyküsünü ve *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* ve kızamıkçık gibi maternal enfeksiyonları içerir (5).

Kontrolsüz maternal insülin bağımlı diyabet ve tiroid otoimmünitesi de antifosfolipid antikorları ve faktör V Leiden gibi spontan abortusla ilişkilidir (1).

Çevresel toksinler arasında benzen, benzin, hidrojen sülfid, kurşun ve cıva, tütün, alkol ve kafein bulunmaktadır. Yaşam tarzı faktörleri, diyet, folik asit veya vitamin B12 eksikliği ve maternal obezite de rol oynayabilir (1).

Enfeksiyonlar

Bazı yaygın viral, bakteriyel ve diğer enfeksiyon ajanları sağlıklı insanlarda gebelik kayıplarına yol açabilmektedir. Bunların çoğu sistemiktir ve kan yoluyla fetoplansental üniteyi enfekte edebilmektedir. Diğerleri genitouriner enfeksiyon veya kolonizasyon yoluyla lokal olarak enfekte edebilmektedir (1).

Gebelik boyunca bulaşabilen birçok enfeksiyon genel olarak erken abortusa sebep olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bazı ajanların abortus riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Örneğin klamidyia trachomatis bunlardan biridir. Bir diğer örnek olarak periodontal hastalık kaynaklı polimikrobiyal enfeksiyonun düşük riskini 2-4 kat arttırdığı tespit edilmiştir (1).

Birçok mikroorganizmanın spontan abortuslarla ilişkili olabileceği rapor edilmektedir. Variola (çiçek hastalığı), vaksinia, tifo (salmonella typhi), fetüs vibriosisu, malarya, sitomegalovirus, brusella, toksoplazmoz, mikoplasma hominis, klamidya trakomatis ve üreaplasma ürealitikum bunlar arasında yer almaktadır. Sayılan her bir mikroorganizma şüphesiz transplasental enfeksiyona neden olur ve bunlar nedeniyle zaman zaman gebelik kayıpları yaşanması, anlaşılabilir bir durum olarak nitelenebilir. Ancak belirtilen organizmaların gebelik kayıplarındaki rollerini ortaya koyan çalışmaların sayısı oldukça kısıtlı olmakla birlikte, bunlar arasında klamidya trakomatis, üreaplasma ürealitikum veya toksoplazmozunu ayrı tutmak gerekmektedir (23).

Medikal Hastalıklar

Erken gebelikte tüberküloz veya karsinomatoz gibi kronik zayıf düşürücü hastalıklar nadiren gebelik kaybına neden olmaktadır. Başka bir örnek tekrarlayan düşüklere neden olduğu bildirilen çölyak hastalığı hem kadın hem erkek infertilitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş siyanotik kalp hastalığı abortus için bir risk faktörüdür ve tedavi edilse bile risk devam edebilir. Anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza gibi yeme bozuklukları infertilite, preterm doğum ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus riski artırabilir Kronik hipertansiyonun anlamlı risk oluşturmadığı düşünülmektedir (1).

Diabetes Mellitus

İnsülin bağımlı diyabeti olan kadınlarda spontan gebelik kaybı ve majör konjenital malformasyon riski artmıştır. Bu durum konsepsiyon öncesi dönemdeki glisemik ve metabolik kontrol ile ilişkilidir (1).

Tiroid Bozuklukları

Gebelerin yaklaşık % 15'inde serum tiroid peroksidaz veya tiroglobulin antikor seviyeleri anormal şekilde yüksek izlenir. Bu kadınların çoğu ötroid olsa da, klinik hipotroidizm izlenenlerde antikor seviyeleri daha yüksek olma

eğilimindedir. Çalışmalar tiroksin desteği ile gebelik kaybı riskinin azaltılabileceği yönündedir (1).

Kanser

Gebelik kaybına yol açan radyasyon dozları tam bilinmemektedir. 5 rad altındaki radyasyona maruziyette gebelik kaybı risk artışına neden olmadığı ifade edilmektedir. Radyoterapi alan kadınlarda gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı, preterm doğum ve perinatal mortalite riskinin 2 ile 8 kat arttığı tespit edilmiştir. Normal bir gebeliğin erken dönemlerinde metotreksat tedavisi verilen kadınlardan 8 olguyu kapsayan bir çalışmada 2 olguda fetal multiple malformasyonlar izlenmiş. 3 olguda ise spontan veya indüklenmiş gebelik kaybı gelişmiştir (1).

Cerrahi İşlemler

Erken gebelikteki cerrahi girişimler abortus riskini arttırdığı düşünülmektedir. Over tümörleri genellikle gebelik kaybına neden olmadan çıkarılabilmektedir. Önemli istisna korpus luteumun veya korpus luteumun bulunduğu overin gebeliğin erken döneminde çıkarılmasıdır. 10. haftadan önce çıkarıldığında ilave progesteron verilmelidir. Gebeliğin 8 ile 10. haftaları arasında, cerrahi sırasında 150 mg intramüskuler 17-hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyonu yapılmalıdır. 6 ile 8. haftaları arasında ise ilk dozdan bir veya iki hafta sonra ek iki doz 150 mg enjeksiyon daha yapılmalıdır. Diğer rejimler ise oral mikronize progesteron günde tek doz 200 veya 300 mg oral olarak veya %8 progesteron vajinal jel ve yanında tek doz 100 veya 200 mg mikronize progesteron bir arada 10. gebelik haftasına kadar kullanılabilir (1).

Travma

Travma nadiren ilk trimester gebelik kaybına yol açabilir. Özellikle abdominal major bir travma fetal kayba yol açabilir (1).

Beslenme

Ciddi besin eksikliği veya morbid obezite, artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir. Bu riskin günlük taze sebze ve meyve tüketen kadınlarda daha düşük olup beslenme kalitesi önemli olduğu düşünülmektedir. Obezite, infertilite, abortus için artmış risk yaratır. IVF (in vitro fertilizasyon) ile gebelik elde edilen 6500 kadını kapsayan bir çalışmada, vücut kitle indeksinin her bir ünite artışında canlı doğum oranlarının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (24).

Sosyal ve Davranışsal Faktörler

En sık kullanılan madde alkoldür. Sadece düzenli veya ağır kullanımla düşük riski arttığı görülür. Abortus riskini alkol kullanmayanlarla karşılaştırdıkları çalışmada, haftada iki defa alkol alan kadınlarda riskin iki katına, her gün alkol alan kadınlarda ise üç katına çıktığı bildirilmiştir (Gebe kadınların en az % 15'inde sigara kullanımı mevcuttur. Sigaranın geç gebelik kaybına yol açtığı mekanizmalarla erken gebelik kaybına da neden olabileceği düşünülmüş, ancak kanıtlanamamıştır. Aşırı kafein tüketimi, artmış abortus riski ile ilişkilidir. Günde yaklaşık beş fincan kahve (yaklaşık 500 mg kafein) ağır alımı abortus riskini hafif arttıracığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologları, orta derecede (günlük 200 mg'dan daha az) kafein alımının abortus riskini arttırmadığını bildirmiştir (1).

Mesleki ve Çevresel Faktörler

Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve başka organik solventler, ağır metaller maruziyet (civa, kurşun), DDT (dichloro diphenyl trichloroethane) içeren böcek ilaçları düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir Antineoplastik ilaçlara, sterilize edici ajanlara ve x-ışınlarına maruz kalan hemşirelerde gebelik kaybı riskinin hafifçe arttığı bildirilmiştir. Ultrasona maruziyet gebelik kaybını arttırmadığı gösterilmiştir (1).

İmmunolojik Faktörler

Bazı immün bozukluklarda erken dönem gebelik kaybı için risk artışı söz konusu olup bunlardan en etkili olan, plazmadaki bağlayıcı proteinlere karşı gelişen

antifosfolipid antikorlardır. Bu antikorlar klinik ve labaratuvar bulgular bir arada değerlendirilerek antifosfolipid antikor sendromu (APS) kriterleri oluşturulmuştur (1).

Uterin Bozukluklar

Kaltsal ve edinsel uterin bozuklukların, erken ve geç dönem gebelik kayıplarına neden olduğu bilinmektedir. Tüm uterin anomalier içinde en sık (%39) izlenen bikornuat uterusudur. Uterus anomalilerinde gebelik kaybı oranları bikornuat uterusunda %40-70, septat ve unikornuat uterusunda %34-88, didelfis uterusunda %40 olarak tespit edilmiş (25).

Paternal Faktör

Spontan abortus olan annede maternal faktörler hakkında çok sayıda literatür olmasına rağmen, erkek partnerin etkisine daha az dikkat edilmiştir. Erkeklerin pestisitlere, herbisitlere, dioksine ve sülfonamide maruz kalmaları, düşük yapma ile ilişkili olarak araştırılmıştır ve baba yaşının, yetişkin çocuklarda, kanserden şizofreniye ve Alzheimer hastalığına kadar uzanan çeşitli karmaşık hastalıklara etki ettiğine dair giderek artan bir risk vardır.(26)

2.8. Enfeksiyon Varlığının Tespitinde Kullanılan Parametreler

2.8.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitli bir prohormondur. İlk kez 1991' de tanımlanan PCT, yaygın bakteriyel enfeksiyonlarda spesifik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. PCT normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid C hücreleri tarafından salgılanan kalsitoninin bir prehormonu olup, normal koşullar altında, serum PCT düzeyleri düşüktür (29). PCT düzeyinde, viral enfeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıklarda belirgin bir artış saptanmaz. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemektedir (27).

Bakteriyel Özellik

PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir. Keşfedilmesinin hemen ardından, SIRS'nin bakteriyel olmayan nedenlerinin ya da lokalize bakteriyel enfeksiyonların aksine PCT' nin sadece bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Fakat otoimmün hastalık, ağır travma, cerrahi, sıcak çarpması ve kardiyojenik şok, mantar ve parazit enfeksiyonlarında da PCT'in yükseldiği kaydedilmiştir. Artık önemsenen nokta, farklı nedenler arasında bazı ayrımlar sağlayabileceği açısından yükselmenin kendisinden ziyade, PCT yükselmesinin seviyesidir. En yüksek konsantrasyonlar (10 mg / L 'ye eşit veya daha büyük olanlar) sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda görülür, ancak travmayı takiben görülen çoklu organ disfonksiyonunda da bildirilmiştir. 2 ile 10 mg / L arasındaki PCT konsantrasyonları sepsiste anlamlıyken, 0.5 ve 2 mg / L arasındaki seviyeler de sepsisi mümkün kılar, ancak diğer durumlarda da görülebilir. Her ne kadar sepsis 0.5 mg/L'nin altındaki konsantrasyonlarla olası olmasa da, bu seviyeler lokalize enfeksiyonlarla uyumlu olabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında, 0.25 ve 0.5 ng/mL arasındaki PCT konsantrasyonları görülebilir ve antibiyotik tedavisi gerektirebilir. Önemli bir nokta olarak, sepsisli hastalarda düşük PCT konsantrasyonları da görülebilir, bazı yazarlar konsantrasyonların her zaman tam bir klinik değerlendirme bağlamında değerlendirilmeleri gerektiğine dikkat çeker (28).

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu ve sepsiste prokalsitonin serum düzeyi sınır değeri olarak 0.5 ng/mL belirlenmiştir. Ancak bu düzey sağlıklı insanlardaki kan ProCT değerinin 10 katından daha fazla olup, lokalize veya subklinik enfeksiyonları belirleyecek net cut-off değerleri oluşturulmamıştır.

2.8.1.1. Prokalsitonin Fizyolojisi

Moleküler kütle 14.5 kDa olarak bir kalsiyon düzenleyici hormon olan PCT 116 amino asit polipeptit öncülü olan kalsitonin öncülüdür. 11. Kromozomda bulunan Calc-1 geni tarafından üretilir. PCT üretimi preprocalcitonin için Calc-1 kodlarının sinyal dizisinin proteolitik bölünmesine uğrayarak gerçekleşir. mRNA'nın Calc-1'den alternatif olarak eklenmesi, esas olarak merkezi sinir sisteminde (CNS) bulunan güçlü bir vazodilatör olan kalsitonin gen-ilişkili peptidin

(CGRP) oluşmasına yol açar. PCT' ye benzer şekilde, daha düşük konsantrasyonlara rağmen, CGRP sentezi sepsiste de artar.

PCT, amino terminus (amino PCT olarak bilinir), olgunlaşmamış kalsitonin ve kalsitonin karboxyl-terminus peptit 1 (CCP-1 ayrıca katakalsin olarak da bilinir) olmak üzere üç bölümden oluşur.

Matür kalsitonin (32 AA), olgunlaşmamış kalsitoninden, karboksil terminalinden kesilmiş glisin ve enzim peptidil-glisin-amidating-monooksijenaz ile amidasyondan sonra üretilir. PCT, matür kalsitonin, CCP-1, kalsitonin-CCP-1 ve diğer ilgili peptidlerin düşük konsantrasyonları, sağlıklı bireylerin periferik dolaşımında bulunur ancak sadece kalsitonin insanlarda biyolojik aktivatör olarak bilinir. PCT için mevcut ticari analizler, olgunlaşmamış kalsitonin ve katakalsine karşı iki antikor kullanır ve sonuç olarak bu kalsitonin öncüllerinin bazılarını ölçmektedir (29).

2.8.1.2. Prokalsitonin Patolojisi

PCT için biyolojik rolü açıkça açıklanmamış olmasına rağmen, sepsis patogeneğinde zararlı bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Buna kanıt olarak peritonitli sepsisli hamsterlarla yapılan deneylerde PCT uygulanmasının ölüm oranını ikiye katlarken, PCT reaktif antiserum tedavisinin sağ kalımı artırdığı sonuçlarıdır. Septik hasarın patogeneğinde PCT için olası bir rol, sepsiste tanısall rolü olduğunu güçlendirir (29).

2.8.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)

Eritrosit sedimentasyon hızı akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların teşhisi ve tedaviye olan cevabın izlenmesi amacıyla kullanılır. Dikey bir tüpe yerleştirildiğinde plazmada eritrositlerin askıda kaldığı hız (mm / saat cinsinden ifade edilen) olarak tanımlanan ESR, akut faz cevabının ve akut faz reaktan seviyelerinin, özellikle fibrinojenin dolaylı bir ölçüsüdür (30).

Ayrıca, immünoglobulinler gibi kanın diğer bileşenlerinden de etkilenebilir. ESR, eritrosit büyüklüğü, şekli ve sayısı değişiklikleri de dahil olmak üzere, iltihapla

ilgisiz olabilecek değişikliklerden ve diğer teknik faktörler tarafından da etkilenebilir.

ESR diğer akut faz reaktanları gibi çoğu nedene bağlı aktif inflamasyonlu hastalarda (sistemik ve lokalize inflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklar, maligniteler, doku yaralanması, iskemi durumunda, travmada) artmaktadır (31).

ESR'deki yükselmeler sıklıkla diğer nedenlere göre enfeksiyona bağlı olmakla birlikte, enfeksiyöz olmayan bozukluklar da yaygın bir etyolojidir. 1006 ardışık hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 100 mm/h'in üzerindeki ESR değerleri en sık enfeksiyonda (% 33), malign neoplazmlarda ve böbrek hastalığında (% 17) ve inflamatuvar hastalıklarda (% 14) görülmüştür (32).

ESR'yi de artırabilecek akut veya kronik inflamasyon ile ilgisi olmayan durumlar veya faktörler arasında artan yaş ve kadın cinsiyet, anemi, böbrek hastalığı, obezite yer alır. Azalmış ESR akut veya kronik enflamasyonlu bir hastada beklenenden daha düşük birçok faktör ile yanlış bir şekilde sonuçlanabilir. Eritrosit anormallikleri, kırmızı hücre şekli veya sayısındaki değişiklikler, orak hücre hastalığı, anizositoz, sferositoz ve akantositozun yanı sıra mikrositoz ve polisitemi, lökositoz, son derece yüksek serum safra tuzu seviyeleri, kalp yetmezliği, hipofibrinojenemi varlığı, kaşeksi, kan örneğinin pıhtılaşması veya iki saatten fazla test edilmesinde gecikme, düşük oda sıcaklığı, kısa ESR tüpü gibi teknik faktörler ESR'yi azaltabilir (33).

2.8.3. C-Reaktif Protein (CRP)

Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçıda çeşitli inflamatuvar moleküller dolaşıma salınır ve bunlar enfeksiyonun tanı ve takibinde yararlıdır. C-reaktif protein (CRP) bu moleküllerden biridir. CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar.

CRP, ESR gibi, çoğu inflamatuvar koşullarda, akut faz yanıtın bir parçası olarak yükselir. İşaretli olarak yükselmiş CRP seviyeleri enfeksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. En sık bakteriyel olan enfeksiyonlar, hastaların yaklaşık % 80'inde 10 mg / dL (100 mg / L) üzerinde ve hastaların % 88 ile % 94'ünde 50 mg / dL (500

mg / L) üzerindeki değerler bulunmuştur (33). Viral enfeksiyonları olan hastalarda CRP seviyeleri de yükselebilir, ancak genellikle bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda görülen dereceye kadar olmayabilir (34).

“Yüksek duyarlılıklı CRP” (HSCR) ve “düşük dereceli inflamasyon” terimlerinin yaygın kullanımı nedeniyle bazı kafa karışıklığı ortaya çıkmıştır. Yaygın bir yanlış anlaşılma, HSCR’ nin uzun yıllar boyunca ölçülen CRP’den farklı olduğu inancındır. HSCR sadece CRP konsantrasyonunun çok düşük CRP seviyelerini ölçmek ve ayırmak için tasarlanmış bir test kullanılarak belirlendiği anlamına gelir. Ölçülen CRP’nin yeni veya benzersiz bir özelliği yoktur. Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (HSCR) günümüzde kardiyovasküler hastalık risk derecelendirmesinde ve yönetiminde rutin olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, HSCR’ nin geç gebelik hipertansif düzensizliği olan kadınlarda ilk trimester preeklampsi görüntülemesinde, uzun dönem kardiyovasküler risklerin tanımlanmasında ve korioamnionit vakalarında erken neonatal enfeksiyon başlangıcı tanısında rolü olabileceğini rapor etmektedir (35).

2.8.4. Beyaz Küre (WBC)

Lökosit non-spesifik inflamatuvar belirteci olup, kronik subklinik inflamasyon olaylarında düzeyi yükselir. Ayrıca yükselen lökosit sayısı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olur.

Hamilelik lökositozla (artmış beyaz kan hücresi [WBC] sayısı) ilişkilidir. Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde nötrofil sayısı plato çizer, bu sırada WBC sayısı 9000 ile 15,000 hücre / mikroL arasında değişir. İki seriden elde edilen veriler, hastalarda 10.000 ile 16.000 hücre / mikroL’ lik WBC sayımlarının ve 29.000 hücre / mikroL kadar yüksek sayımların olduğunu bildirmiştir (36).

Ortalama sayım, geçen doğum süresi ile doğrusal olarak artmıştır. 20,000 hücre/mikroL’den büyük bir WBC sayımı veya olgunlaşmamış miyeloid veya lenfoid formları veya belirgin lenfositleri gösteren bir WBC diferansiyeli olan kadınların acil değerlendirilmesi önerilmektedir (37).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu prospektif, yaş ve VKİ eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasında, fertil (daha önce en az bir sağlıklı çocuğu olup, ilk defa missed abortus tanısı alan) missed abortus tanısı konan ve Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na gebelik polikliniğine fertil (daha önce en az bir sağlıklı çocuğu olup, sağlıklı gebelik tanısı alan) rutin muayene başvuran toplam 60 kadın çalışmaya dahil edildi.

3.2. Hasta Seçimi

Fertil missed abortus tanısı alan kadınların çalışma grubuna (n = 30) ayrılmasının ardından, kontrol grubu için çalışma grubu ile yaş, gebelik haftası ve VKİ eşleştirilmiş kadınlar seçildi. Kontrol grubu, gebe polikliniğine rutin obstetrik takip için gelen fertil, sağlıklı, herhangi bir sistemik hastalığı, obstetrik problemi olmayan (n = 30) kadınlardan oluşmaktaydı.

Çalışma grubu için fertil missed abortus olguları seçildi. Missed abortus tanısı; 20. gebelik haftasından önce fetus/embriyonun ölümü ve uterusunda belli süre kalması durumu olarak kabul edildi. Bunun için aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı;

1. Transvaginal sonografide ölçülen ortalama gebelik kesesi çapı ≥ 25 mm olduğu halde yolk kesesi ve embriyo izlenmeyip, bir hafta sonra bakıldığında benzer bulguların olması veya

2. Transvaginal ya da pelvik ultrasonografide ölçülen CRL ≥ 7 mm olduğu halde fetal kalp atımının izlenmemesi, bir hafta sonra bakıldığında benzer bulguların olması veya

3. Pelvik ultrasonografide ölçülen BPD, FL ölçümü <20 hafta altı gebelik olduğu halde fetal kalp atımının izlenmemesi durumlarından herhangi biri olması durumu (38).

Kontrol grubu için fertil sağlıklı gebelikler seçildi. Sağlıklı gebelik tanısı; ultrasonografi ile doğrulanmış olup CRL, BPD, FL ölçümüne göre 20. gebelik haftasından önce sağlıklı canlı gebelik olduğu saptanmıştır.

Her iki grupta da (fertil missed abortus, fertil normal gebelik) araştırmaya dahil edilme kriterleri: (a) 35 yaş altı kadın, (b) Sistemik hastalık öyküsü olmayan, (c) Devamlı ilaç kullanmayı gerektirecek herhangi bir hastalığı olmayan, (d) Vitamin kullanımını dışında herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan, (e) Tek gebelik, (f) Daha önce en az bir tane sağlıklı doğumla sonuçlanmış gebelik öyküsü varlığı, (g) Önceki gebeliğinde herhangi bir obstetrik komplikasyonu (erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalığı, gestasyonel diabet vb.), ve h) 20 hafta altı gebelik olmak üzeredir. Missed abortus olgularının tümünün gebelik sonlandırılması kliniğimizde yapılıp, gebelik materyeli patolojik incelemeye gönderilmiştir. Tüm olgularda normal gebelik materyeli olduğu patolojik olarak da doğrulanmıştır.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri: (a) Missed abortus tanı kriterlerini karşılamama (fertil missed abortus grubu için), (b) Araştırmaya dahil edilme kriterlerinden birini karşılamama, (c) Sigara kullanımı, (d) Çalışmaya katılmayı reddetme olmak üzeredir.

Her hasta için, BKİ hesaplamak için boy ve kilo ölçümleri kullanıldı. Araştırmaya katılan olguların yaşı, kilosu, gebelik haftası, gravida (adet), parite (adet) abortus (adet), yaşayan (adet) sayısı, kan grubu, sistemik hastalık öyküleri, ultrasonografi ile doğrulanmış gebelik yaşı bulguları toplandı.

3.3. Çalışma Prosedürleri

Bütün örneklerden gece boyunca 12 saat açlık sonrasında 08:00 - 09:00 arasında serum örnekleri alındı. Çalışma ve kontrol gruplarından antekubital venden kan örneği alındı.

Hastaların kan örneklerinde prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein ve lökosit düzeyleri tayini yapıldı.

Lökosit sayımı hergün kalibre edilen tam kan sayım cihazı (LH-780, BeckmanCoulter, ABD) kullanılarak yapıldı. Lökosit sayımı (referans değerleri 4.8-10.8x10³/ μ / L) için venöz kan örnekleri, 0.072 ml 7.5% K3 EDTA (Beckton Dickinson, ABD) antikoagülanı içeren standart tüpler kullanıldı.

Eritrosit Sedimentasyon hızı testleri günlük kalibre edilen bir otomatik eritrosit sedimentasyon ölçme cihazı (Vision-ce VHLO BiotechShenzhen, China) ile

yapıldı. Sedimentasyon (referans değeri 0-20 mm) için alınan 2 ml venöz kan örnekleri, 0.072 ml 7.5% K3 EDTA (BecktonDickinson, ABD) antikoagülanı içeren standart tüpler kullanıldı.

C- reaktif protein (CRP referans aralığı 0-0.5 mg/dl) için alınan kan örnekleri 1500-2000 rpmde 10 dk boyunca santrifüj edilip serum ayrıldı. Analizler Beckman Coulter AU5800 (Japonya Shizoka) cihazı ve uygun kitleri kullanılarak yapıldı.

Prokalsitonin (referans aralığı <0.5 ng/mL) için alınan kan örnekleri 1500-2000 rpmde 10 dk boyunca santrifüj edilip serum ayrıldı. Elektro kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemiyle Roche-Cobas E411, (Germany) cihazında çalışıldı.

3.4. Diğer Bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 04.12.2017 tarihinde 2017/205 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif vaka kontrol çalışması.

Araştırma grubu: 01 Ocak 2018- 15 Nisan 2018 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası olan gebe kadınlar.

Araştırma grubu büyüklüğü: 60 olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken kan lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum CRP, prokalsitonin düzeyi. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası, missed abortus durumu.

Veri kaynakları: Anket, laboratuvar sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay (1 Kasım 2017- 1 Kasım 2018) olarak planlanmış ancak etik kurul onayının gecikmesi nedeni ile araştırmaya 01 Ocak 2018'de başlanmış, planlanan olgu sayısına 15 Nisan 2018 tarihinde ulaşıldığı için 3.5 ayda sonlandırılmıştır.

Araştırmanın olanakları: Bu araştırmada prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, c- reaktif protein ve lökosit değerleri için gerekli kit ve solüsyonlar araştırmaya dahil hastalar için tarafımca karşılanmıştır.

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Student-t test (parametrik test varsayımları sağlandığında), Fisher exact chi-kare (parametrik test varsayımları sağlanmadığında) ve Pearson Korelasyon Analizi Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Missed abortus olan olguların verileri missed abortus olmayan normal gebeler ile karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama \pm SD veya yüzde (olgu sayısı) olarak verildi.

4. BULGULAR

Araştırma grubunun bazı demografik faktörlerine göre karşılaştırılması tablo 1 'de verilmiştir. Fertil missed abortus olguları ile fertil normal gebelik olguları arasında yaş, gravida, parite, yaşayan, gebelik haftası, vücut kitle indeksi ve doğum şekli parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Grup 1 (Fertil Missed Abortus) ve Grup 2 (Fertil Normal Gebeler)'de Bazı Demografik Faktörlerin Karşılaştırılması

Gruplar	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	28.27 ± 4.16	26.73 ± 4.56	0.179
Gravida (no.)	2.27 ± 0.52	2.37 ± 0.72	0.539
Parite (no.)	1.26 ± 0.52	1.37 ± 0.724	0.539
Yaşayan (no.)	1.20 ± 0.48	1.40 ± 0.77	0.233
SAT'a göre gebelik haftası (hf.)	9.67 ± 2.75	10.39 ± 3.64	0.387
USG'e göre gebelik haftası (hf.)	8.84 ± 2.33	10.39 ± 3.64	0.053
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.23 ± 3.14	26.05 ± 4.78	0.827
Önceki gebelikte doğum şekli (%)			0.5^a
Normal vaginal doğum	%48.8 (20)	% 51.2 (21)	
Sezaryen doğum	%52.6 (30)	% 47.4 (9)	

Veriler ortalama ± standart sapma veya yüzde (olgu sayısı) olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi ve Fisher's Exact Chi-kare testleri kullanılmıştır.

Araştırma grubunun laboratuvar faktörlerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Fertil missed abortus olguları ile fertil normal gebelik olguları arasında lökosit sayısı, CRP düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum prokalsitonin düzeyi fertil missed abortus olgularında fertil normal gebelik olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tüm olgularda negatif klinik enfeksiyon bulguları (ateş, titreme, akıntı, uterin hassasiyet, CMT vb.) ve negatif histolojik bulgular (tüm abortus materyalinin histolojik incelenmesinden enfeksiyon bulgularına rastlanmamıştır) saptanmıştır.

Tablo 2. Grup 1 (Fertil Missed Abortus) ve 2 (Fertil Normal Gebeler)'de Bazı Laboratuvar Faktörlerin Karşılaştırılması

Gruplar	Grup 1	Grup 2	p
Lökosit sayısı ($\times 10^3$ /L)	9.28 \pm 2.41	8.82 \pm 2.49	0.468
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	24.30 \pm 14.12	23.83 \pm 12.80	0.894
CRP düzeyi (mg/dl)	0.51 \pm 0.31	0.39 \pm 0.27	0.115
Prokalsitonin düzeyi (ng/mL)	0.06 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi kullanılmıştır.

Pearson korelasyon analiz sonuçlarına göre prokalsitonin düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0.305$, $p=0.018$), CRP düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif yönde ($r=0.309$, $p=0.016$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Missed abortus olgularının %50'sinde temel neden bilinmemektedir. Missed abortus etiyojisi ile ilgili belirsizlik olan olgularda, bir mantıksal hipotez enfeksiyonun süreçte rol alabileceğidir. Sonuçta, enfeksiyonlar üçüncü trimester kayıplarının ve neonatal ölümlerin iyi kabul edilen nedenlerinden biridir. Aynı süreçler birinci trimester gebelik kaybına da neden olabilir. Erken gebelik kaybının nedeni acaba primer enfeksiyon mu? sorusunun cevabı net değildir. Zira hastada enfeksiyon testlerinin yüksek olması primer enfeksiyondan ya da intrauterin fetal ölümün sebebiyet verdiği enfeksiyondan dolayı olabilir. Özellikle subklinik enfeksiyon durumunda; bu ikisinin ayırımını net olarak yapablen bir test tanımlanmamıştır (26).

Bakteri, virüs, mikoplazma ve parazit gibi çeşitli organizmalar gebelik kaybıyla ilişkilendirilmişlerdir fakat abortus ile spesifik enfeksiyon arasında bir ilişki kanıtı bulmak zordur. Süperempoze bakteri enfeksiyonu fetal ölümden sonra ortaya çıkabilir. Uterin içeriklerinin kültürlenmesi güvenilir sonuçlar verebilir, çünkü servikal ve vajinal flora tarafından kontamine edilmiş materyalden doğru sonuçlar elde etmek zordur. Aborttan çıkarılan ürünlerin yarından fazlasının çoğunlukla da serviks içinde normal olarak bulunan organizmalarla enfekte olduğu görülür. Yükselmiş bir maternal antikor titresini formunda serolojik kanıtlar, bir enfeksiyonun bir zamanda meydana geldiğini gösterir ancak ne zaman ortaya çıktığını göstermez ve taban tabana zıt sonuçlara meydan verebilir. Enfeksiyonun etiyojisinin saptamak için hem bakteriyolojik hem de virolojik ve histolojik kanıtlar gereklidir. Bu parametreler belgelendiğinde bile, kesin bir gündelik ilişki her zaman teşhis edilemez (39).

Simpson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada başarılı gebelik geçiren ve gebelik kaybı yaşayan kadınlar enfeksiyon frekansı açısından karşılaştırılmış ve elde edilen verilere göre ilk trimester spontan abortus için enfeksiyona atfedilebilir risk oranının oldukça düşük olduğu, dolayısıyla enfeksiyonun gebelik kaybıyla ilişkili olduğuna dair bir kanıtla rastlanmadığı rapor edilmiştir (39).

Bakteriyel vajinozisin gebeliğin erken döneminde spontan abortus riskini 10 kat arttırdığı ifade edilmektedir. Leitich ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

da bu bulguya benzer bir sonuçla, gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan bakteriyel vajinozis tablosunun spontan abortus ve erken doğum için güçlü bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (40).

Yun Hu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serum prokalsitonin düzeyi, Çin popülasyonuna ait 1246 sağlıklı kadında çalışılmıştır. Çalışma kapsamında ilk trimester gebe olan 124 olgu, 2. trimester gebe olan 128 olgu, üçüncü trimester gebe olan 125 olgu, vajinal doğum yapan 125 olgu, vajinal doğum sonrası 3. günündeki 124 olgu, vajinal doğum sonrası 10. günündeki 122 olgu, sezaryenle doğum yapan 126 olgu, sezaryenle doğum sonrası 3. günündeki 124 olgu, sezaryenle doğum sonrası 10. günündeki 122 olgu ve gebe olmayan 122 olguda serum prokalsitonin seviyeleri incelenmiştir. Prokalsitonin, bulaşıcı hastalıkların erken saptanması için umut verici bir biyokimyasal belirteç olduğu ifade edilmektedir. Prokalsitonin için referans aralıklar birinci ve ikinci trimesterde 0.018-0.051 µg/L, üçüncü trimester için 0.020- 0.152 µg/L, vajinal doğum için 0.022-0.195 µg/L, sezaryen için 0.019-0.021 µg/L, vajinal doğumdan sonra üçüncü ve onuncu günlerde sırasıyla 0.049-5.537 µg/L ve 0.020-0.148 µg/L, sezaryenden sonra üçüncü ve onuncu günlerde sırasıyla 0.022-0.724 µg/L ve 0.024-0.129 µg/L ve gebe olmayan sağlıklı kadınlar için 0.015-0.061 µg/L kabul edilmiştir. Sonuç olarak gebe kadınlarda trimester, postpartum günler ve doğum şekline göre prokalsitonin değerleri değişkenlik göstermektedir (41).

Sapmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada missed abortus tanısı konmuş gebelerle benzer gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerin serum IL-6, c-reaktif protein, lökosit, nötrofil ve platelet düzeyleri incelenmiştir. 25 missed abortus tanısı konan gebelerde IL-6, c- reaktif protein, lökosit ve nötrofil düzeyleri 25 sağlıklı gebelere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum gebelikteki klasik görüş olan, T helper1/T helper 2 aktivitesi değişikliği ile çelişmiştir (42).

Amjad Ahmadi ve arkadaşlarının yaptığı U. urealyticum'un spontan abortus ile ilişkisini araştıran bir vaka-kontrol çalışmasında Sanandaj, İran'daki gebelik haftası 10-20 hafta arasındaki 109 spontan abortuslu kadınlarla, gebelik haftası 20-30 hafta arasında olan 109 normal gebe kadınlar karşılaştırılmış. Endoservikal swablardan spesifik primerler ve ekstrakte DNA kullanılarak, tespit için PCR testi yapılmış. Kadınlarda U. urealyticum enfeksiyonunun toplam prevalansı 218 olgunun

26'sı (% 11.92) idi. U. urealyticum prevalansı enfeksiyonu sırasıyla vaka grubunda (spontan abortus) 109 hastanın 18'inde (% 16.5) ve kontrol grubunda 109'unun 8'inde (% 7.3) olarak saptanmış. U. urealyticum'un kadınlarda genital bölgede kolonizasyonu ve asemptomatik özelliği ile birlikte diğer mikroorganizmalar veya servikal yetersizlik gibi diğer faktörler, spontan abortusu indükleyebilir. Daha ileri çalışmalar bu olasılığı onaylamak için gerekli görülmüş (43). Bu çalışmadan çıkarılacak bir diğer sonuç da hastalarda subklinik enfeksiyon olduğu gerçeğidir. Aynı şekilde bu tez çalışmasındaki fertil missed abortus olgularında normal sınırlarda serum CRP, ESR, WBC düzeyleri, negatif klinik enfeksiyon bulguları (ateş, titreme, akıntı, uterin hassasiyet, CMT vb.) ve negatif histolojik bulgular (tüm abortus materyalinin histolojik incelenmesinden enfeksiyon bulgularına rastlanmamıştır.) saptanmıştır. Enfeksiyon açısından yüksek serum prokalsitonin düzeyi varlığı olası subklinik enfeksiyon aracılı düşük tanısını desteklemektedir.

İntra-amniyotik enfeksiyon ve koryoamniyonit biyomarkerlerinden akut faz reaktanlarının crp, prokalsitonin, IL-6 nin ölçüldüğü çalışmada preterm eylem, PPRM veya sistemik inflamatuvar yanıtın (SIR: piyelonefrit, apandisit, pnömoni) belirlenmesinde intra-amniotik enfeksiyonu dışlamak için 100 gebe kadından zamanında eşleştirilmiş maternal serum, idrarında akut faz reaktanları çalışılmış. PCT, incelenen bölümlerin herhangi birinde intra-amniotik enfeksiyonu (IAI)'nin yararlı bir biyobelirteci olarak saptanmamış. Subklinik IAI olan kadınlarda maternal kanda IL-6, CRP düzeyleri yükselmiş. Klinik olarak belirgin koryoamniyonit ile karşılaştırıldığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan kadınlarda, maternal kan IL-6 düzeyleri daha yüksek saptanmış. Subklinik IAI olan kadınlarda, büyük örtüşen güven aralıkları ve farklı cut-offlar IL-6, CRP ve PCT'nin anne kan düzeyleri için mutlak değerlerinin yorumlanmasını sağlamıştır (44). Bu çalışmadaki olguların ileri gebelik haftası olması gebeliğin prokalsitonin düzeyine olan etkisi ile çelişmiş olabilir. Bu durumu iyi, sensitif bir enfeksiyon marker'ı olan prokalsitoninin pozitif prediktif özelliğini ortaya koymasını engellemiş olabilir.

Nirmeen Kotb Ebrahim ve arkadaşları 8-14. gebelik haftasında, abortif örneklerden elde edilen 54 plasenta üzerinde histopatolojik değerlendirme yapmışlar. Çalışmada histopatolojik kriterlerinin Human Cytomegalovirus (HCMV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve çalışılan grupta HCMV pozitif vaka prevalansının

yüksek olduğu (% 67) bulunmuştur (45). Temel histopatolojik değerlendirme normal bulunup ileri değerlendirme sonucu %67 oranında pozitif enfeksiyon sonucu saptanmış olması gizli enfeksiyonun olası abortus kapsamında değerlendirilebileceği savını desteklemektedir.

Enfeksiyon ve sepsisin teşhisinde iyi tanı belirteçlerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle Shahin ve arkadaşlarının yaptığı toplumsal kökenli enfeksiyonlarda ve sepsiste prokalsitonin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, interlökin-6 ve C-reaktif proteinin çalışıldığı retrospektif bir çalışmada toplumdaki edinilmiş enfeksiyon ve sepsis şüpheli hastalardan başvuru anında plazma ve serum örnekleri alınmış. 194 hasta dahil edilmiş. 106 hastada sistemik inflamatuvar yanıt sendromu veya sepsis olmadan enfeksiyon saptanmış. Enfeksiyon ve sepsis tanı kriteri için C-reaktif protein, IL-6 ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin, prokalsitonine göre daha üstün olduğunu göstermiş. Prokalsitonin ise görünür bir şiddet belirteci olarak üstün olduğu belirtilmiş (46). Olgu grubumuzda düşük olan olan hemen kürete edilerek tedavi edilmiştir. Yani enfeksiyonun daha da ilerleyip klinik belirgin hale gelmesine (sepsis olmadan) izin verilmemiştir. Bu nedenle tez çalışmamda bu özelliği ortaya koyma fırsatı olmamıştır.

Amjad Ahmadi ve arkadaşları Chlamydia trachomatisin genital enfeksiyon ve spontan abortusla ilişkisini araştırmışlardır. Chlamydia trachomatis cinsel yolla bulaşan hastalıkların çoğunun etiyolojisidir. Erken gebelikte genital bölgede C. trachomatis' kolonizasyonu preterm doğum ve erken membran rüptürü ile ilişkili bulunmuştur. C. trachomatis'in spontan abortus üzerindeki rolü henüz kanıtlanmamıştır. Amjad Ahmadi ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın amacı spontan abortusla ilişkili gebelerde C. trachomatis'in sıklığını değerlendirmektir. Sanandaj, İran'da toplamda 218 kadın dahil edildiği bir çalışmada, gebelik haftası 10-20 hafta olan spontan abortusu olan 109 kadında ve gebelik haftası 20-30 hafta 109 normal gebe kadınlarda (kontroller) C. Trachomatis enfeksiyonu araştırılmış. Endoservikal swablardan DNA ekstrakte edildi ve tespit için bir PCR testi yapılmış. C. trachomatis enfeksiyonunun toplam prevalansı, endoservikalde % 17.43 idi. Olgu grubundaki 109 kişiden 25' i (% 22.9), kontrol grubunda 109' un 13' ü (% 11.9)'nde C. trachomatis enfeksiyonları tespit edilmiş. Bu çalışma C. trachomatis

enfeksiyonunun spontan abortusla ilişkili olduğunu göstermiş. Hamile kadınlar taranarak ve tedavi edilerek olumsuz gebelik sonuçları önlenebilirdi (47).

Yukarıda bahsedilen çoğu araştırmada belirgin klinik/lab/histolojik enfeksiyon bulguları olan olgularda abortus riskinin arttığı açıktır. Ancak açıklanamayan missed abortus olgularında abortus nedeni belli değildir. Enfeksiyon hastalıklarının toplmuda en yaygın hastalıklar olduğu düşünüldüğünde gebelerin enfeksiyon ile karşı karşıya kalıp enfekte olması, enfeksiyon ajanının embriyo ya da fetusu enfekte ederek ölümüne sebep olma ihtimali yüksektir. Gebeliğin fizyolojik bulguları bazı enfeksiyonların klinik belirgin bulgu vermeden tanınmasını zorlaştırmaktadır. Bu fikir ile planlanan tez araştırmamda enfeksiyon belirteci olarak yüksek duyarlılığa sahip olan prokalsitonin düzeyi missed abortus olgularında çalışılmıştır. Fertil missed abortus grubunda fertil normal gebelere göre yüksek prokalsitonin düzeyinin saptanmış olması enfeksiyonun missed abortus olgularında etyolojik faktör olarak varlığını ve gizli/subklinik enfeksiyon belirteci olarak serum prokalsitonin'in gebelikte kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Fertil missed abortus olguları ile fertil normal gebelik olguları arasında klinik parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Aynı olgular arasında lökosit sayısı, CRP düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum prokalsitonin düzeyi fertil missed abortus olgularında fertil normal gebelik olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fertil missed abortus olgularıyla fertil normal gebeleri karşılaştırdığımızda prokalsitonin düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0.305$, $p=0.018$) korelasyon olması missed abortus etyolojisinde subklinik enfeksiyon olduğunu düşündürmektedir.

Fertil missed abortus olgularında altta yatan olası gizli enfeksiyonun bir belirteci olarak prokalsitonin düzey ölçümünün kullanılabilceği tez araştırmamın temel sonuçlarından biridir. Bu tez araştırma sonucuna göre; fertil missed abortus olgularında prokalsitonin düzeyine bakarak subklinik enfeksiyonu predikte edebileceğimiz sonucuna varılabilir. Ancak olgu sayılarımızın sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mcgrawhill, Cunningham, F. et al, *Williams obstetrics*, abortion 24e. (2014): 18: p.350-370.
2. Elish, N. J. et al. "A prospective study of early pregnancy loss." *Human Reproduction* 11.2 (1996): p. 406-412.
3. Zinaman, Michael J., et al. "Estimates of human fertility and pregnancy loss." *Fertility and sterility* 65.3 (1996): p. 503-509.
4. Bagheri, Azadeh, Yousef Rezaei Chianeh, and Pragna Rao. "Role of angiogenic factors in recurrent pregnancy loss." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2.4 (2016): p. 497-502.
5. Chung, T. K. "*Spontaneous abortion: A new approach to management.*" 1999: p. 4736-4736.
6. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji 2. baskı* 2001 37: p. 533-545.
7. Imai A, Tamaya T. Chromosome abnormalities associated with recurrent abortion. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;94: p. 323–326
8. Jauniaux, E. et al. Evaluation of the role of maternal serum high-sensitivity C-reactive protein in predicting early pregnancy failure. *Reproductive biomedicine online*, 2015. 30 (3): p. 268-274.
9. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin - 57 - ultrasound CT MRI* 1990;11: p.12-21.
10. Peter W. Callen *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* 1997;6:p.73
11. Kadar N, Caldwell BV, Romera R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet gynecol* 1981; 58: p. 162-165.
12. Grimes, David A.; CATES JR, Willard. Complications from legally-induced abortion: a review. *Obstetrical & gynecological survey*, 1979, 34.3: p. 177-191.
13. Cameron, I. T., and David T. Baird. "Early pregnancy termination: a comparison between vacuum aspiration and medical abortion using prostaglandin (16, 16 dimethyl- trans- Delta; 2- PGE, methyl ester) or the antiprogesterone RU 486." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 95.3 (1988): 271-276. of *Obstetrics & Gynaecology*, 1988. 95(3): p. 271-276.

14. Tariverdian, G. and Paul, M. *Genetische Diagnostik in Geburtshilfe und GynaÈkologie. Ein Leitfaden fuÈr Klinik und Praxis.* Springer-Verlag, Heidelberg, (1999): p.191.
15. Kalousek, D.K. Anatomical and chromosomal abnormalities in specimens of early spontaneous abortions: seven years experience. *Birth Defects*,(1987): 23, p. 153-168.
16. Imai A, Tamaya T. Chromosome abnormalities associated with recurrent abortion. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;94: p. 323–326.
17. Vidal F, Gimenez C, Rubio C, et al. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage. *J Assist Reprod Genet* 1998;15: p.310–313.
18. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, et al: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 1980 p. 55:87.
19. Jacobs PA, Hassold TJ: The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death.* New York, Academic Press, 1980, p. 289.
20. Byrne J, Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:693–704.
21. Rubio C, Simon C, Blanco J, et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999;16: p.253–258.
22. Stein Z, Kline J, Susser E, et al: Maternal age and spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death.* New York, Academic Press, 1980, p. 107.
23. Simpson, J.L., et al., Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Human reproduction*, 1996. 11(3): p. 668-672.
24. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, et al: Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 2010; 93(2): p. 447
25. Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Schaffer, J. I., Halvorson, L. M., Bradshaw, K. D., Cunningham, F., & Calver, L. E. Anatomic disorders. *Williams gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill.*(2012): chapter 18.
26. Portnoi MF, Joye N, van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988;72: p.31–34

27. M. Barati, F. Alinejad, M.A. Bahar, et al., Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases, *Burns* (2008) 34 (6): p. 770–774.
28. Wanner, Guido A., et al. “Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients.” *Critical care medicine* 28.4 (2000): p. 950-957.
29. P. Maruna, K. Nedelnikova, R. Gurlich, Physiology and genetics of procalcitonin, *Physiol. Res.* 49 (Suppl 1) (2000) S57–S61.30. Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte sedimentation rate and age. *Arch Ophthalmol* 1976;p. 94:939.
30. Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte sedimentation rate and age. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: p. 939
31. Bedell, Susanna E., and Booker T. Bush. “Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts.” *The American journal of medicine* 78.6 (1985): p.1001-1009.
32. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986: p. 146:1581.
33. Le Gall, C., C. Desideri-Vaillant, and X. Nicolas. “Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center.” *Pathologie-biologie* 59.6 (2011): p. 319-320.
34. Simon, Liliana, et al. “Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.” *Clinical infectious diseases* 39.2 (2004): p.206-217.
35. Kushner, Irving, David Samols, and Marina Magrey. “A unifying biologic explanation for “high- sensitivity” C- reactive protein and “low- grade” inflammation.” *Arthritis care & research* 62.4 (2010): p. 442-446.
36. Kuvin, Sanford F., and George Brecher. “Differential neutrophil counts in pregnancy.” *New England Journal of Medicine* 266.17 (1962): p. 877-878.
37. Acker, David B., et al. “The leukocyte count in labor.” *American journal of obstetrics and gynecology* 153.7 (1985): 737-739.
38. Bourne, Tom, and Cecilia Bottomley. “When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage?.” *Fertility and sterility* 98.5 (2012): p.1091-1096.
39. Regan, Lesley. *Epidemiology and Mechanisms of Sporadic and Recurrent Spontaneous Abortion*. Diss. University of London, 1990.

40. Leitich, H., et al., Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2003. 189(1): p. 139-147.
41. Hu, Yun, et al. "Establishment of reference intervals for procalcitonin in healthy pregnant women of Chinese population." *Clinical biochemistry* 50.3 (2017): p.150-154.
42. Sapmaz, Ekrem, et al. "Examination of IL-6 and CRP Levels in Missed Abortus Cases." 3e 2006: p. 99-104.
43. Ahmadi, Amjad, et al. "Association between Ureaplasma urealyticum endocervical infection and spontaneous abortion." *Iranian Journal of Microbiology* 6.6 (2014): p. 392.
44. Dulay, Antonette T., et al. "Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis." *Cytokine* 76.2 (2015): p. 236-243.
45. Ebrahim, Nirmeen Kotb, et al. "An Immunohistochemical Study of Human Cytomegalovirus Infection in Spontaneous Abortion in Egyptian Women." *Journal of American Science* 2015: 11: p.12.
46. Găini, Shahin, Ole Græsbøll Koldkjær, and Svend Stenvang Pedersen. "Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study." *Critical care* (2006):10.2: p. 53.
47. Ahmadi, Amjad, et al. "The relationship between Chlamydia trachomatis genital infection and spontaneous abortion." *Journal of reproduction & infertility* 17.2 (2016): p. 110.