



T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL GEBELİK VE MISSED ABORTUS ŞEKLİNDE
KOMPLİKE OLMUŞ GEBELİKLERDE SERUM PROKALSİTONİN,
MPV(MEAN PLATELET VOLUM), FİBRİNOJEN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serçin Ordu

Danışman

Prof. Dr.Semra Oruç Koltan

MANİSA - 2012



T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL GEBELİK VE MISSED ABORTUS ŞEKLİNDE
KOMPLİKE OLMUŞ GEBELİKLERDE SERUM PROKALSİTONİN,
MPV(MEAN PLATELET VOLUM), FİBRİNOJEN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serçin Ordu

Danışman

Prof. Dr.Semra Oruç Koltan

MANİSA – 2012

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
RESİM, TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 ABORTUSLAR	5
2.2.PROKALSİTONİN	16
2.2.1. ProCT FİZYOLOJİSİ	16
2.2.2. ProCT ÜRETİMİ	16
2.2.3. ProCT ÖLÇÜMÜ VE KLİNİK KULLANIMI	18
2.2.4.ProCT VE SİTKİNLER	21
2.3. MPV(MEAN PLATELET VOLUM)	23
2.3.1 TROMBOSİTLER	23
2.3.2. HEMOSTAZ	24
2.3.3. TROMBOZ	25
2.3.3.1 MPV FİZYOLOJİSİ	26
2.3.3.2. MPV ÖLÇÜMÜ	28
2.3.3.3. MPV KLİNİK ÖNEMİ	29
2.4. FİBRİNOJEN	32
2.4.1. GEBELİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	36
2.4.2 FİBRİNOJEN MOLEKÜL YAPISI-KLİNİK KULLANIMI	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ACOG	American Colleague of Obstetricians and Gynecologists
CRL	Baş popo mesafesi
CCP-1	Kalsitonin karboksipeptit-1
D&C	Dilatasyon ve küretaj
DIC	Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
GS	Gestasyonel sac
GTP	Guanozin trifosfat
HbA1c	hemoglobin A1c
hCG	Human koryonik gonadotropin
HLA	Human leukocyte antigen
IL	İnterlökin
LH	Luteinizan hormon
MHC	Major histocompatibility complex
mRNA	Messenger ribonükleik asit
MPV	Mean platelet volum
NO	Nitrik oksit
PGE1	Prostaglandin E1
PF4	Platelet faktör 4
ProCT	Prokalsitonin
sf	Sayfa
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
TSH	Tiroid stimulan hormonu
WHO	Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization)

RESİM, TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	ProCT'nin aminoasit diziliminin şematik görünümü	17.sf
Şekil 2	ProCT'nin üretimi ve salınımı	22.sf
Şekil 3	Gebelik yaşı, MPV ilişkisi	27.sf
Şekil 4	Koagülasyonun ekstrensek yolu	33.sf
Şekil 5	Koagülasyonun intrensek yolu	34.sf
Şekil 6	Fibrinojenden pıhtı oluşum mekanizması	37.sf
Tablo 1	Grupların obstetrik özgeçmiş özellikleri	42.sf
Tablo 2	Grupların haftalara göre abortus görülme sıklığı	43.sf
Grafik 1	Grupların yaş dağılımlarının istatistiksel sonuçları	41.sf
Grafik 2	Grupların gebelik haftaları istatistiksel sonuçları	42.sf
Grafik 3	Grupların MPV sonuçlarının istatistiksel sonuçları	44.sf
Grafik 4	Grupların ProCT sonuçlarının istatistiksel sonuçları	45.sf
Grafik 5	Grupların fibrinojen sonuçlarının istatistiksel sonuçları	45.sf

TEŞEKKÜR

Çalışmamı yönlendiren ve destekleyen, tez danışman hocam ve aynı zamanda her konuda desteğini hissettiğim Sayın Prof. Dr. Semra Oruç Koltan'a içtenlikle teşekkür ederim.

Meslek hayatımızın en önemli adımlarından birini oluşturan uzmanlık eğitimim sürecinde bize önderlik eden hocalarım, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanları Sayın Prof. Dr. Faik Mümtaz Koyuncu ve Prof. Dr. Naci Kemal Kuşçu'ya 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,

Tez çalışmalarım sırasında destekleriyle yanımda olan kardeşim Taşkın Tecimer'e ve candostum Pelin Ertunç'a,

Ve tabi ki; bütün hayatım boyunca, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

NORMAL GEBELİK VE MISSED ABORTUS ŞEKLİNDE KOMPLİKE OLMUŞ GEBELİKLERDE SERUM PROKALSİTONİN, MPV(MEAN PLATELET VOLUM), FİBRİNOJEN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Missed abortus etyolojisinde trombotik ve enfeksiyon faktörleri aydınlatmak amacıyla normal gebeliklerle missed abortuslarda serum MPV(mean platelet volum), prokalsitonin, fibrinojen değerleri karşılaştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran, gebeliğin boşaltılması kararı verilmiş olan yada olmayan missed abortus tanılı 30 hasta ve yine kliniğimizde gebelik takibi yapılan 20. gebelik haftası altında, mevcut gebeliği komplike olmamış, kronik hastalığı olmayan 30 gebe alınmıştır. Missed abortus tanısı alan hastalara tanı anında, normal gebeliğe sahip hastalardan 20. gebelik haftası altında bir haftada kan örneği alınarak, serumlarında MPV (mean platelet volum), fibrinojen, prokalsitonin bakılmak üzere Hematoloji ve Klinik Biyokimya laboratuvarlarına gönderildi. Her iki grup hastanın yaş, gravida, obstetrik öykü, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri kaydedildi. Sonuçlar her iki grupta SPSS-17 programında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Missed abortus grubundaki 30 olgunun ortalama yaşı 30 iken normal gebelik grubundaki 30 olgunun ortalama yaşı 27 dir. Çalışmaya kabul edilen 30 missed olgusundan 12 olgu, 30 kontrol grubundan 11 olgu nullipardır. Obstetrik özgeçmiş bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Missed ve kontrol grubu olgularının hiçbirinde akraba evliliği yada Rh uyumsuzluğu yoktur. Missed grubu hastaların ortalama gebelik haftası 10, kontrol grubunun ise 13. gebelik haftasıdır. Laboratuvar sonuçlarından prokalsitonin ortalama değerleri missed grubunda $0,035\pm 0,016$, kontrol grubunda $0,030\pm 0,017$, fibrinojen ortalama değerleri ise missed grubunda 399 ± 104 , kontrol grubunda ise 317 ± 124 dür. Prokalsitonin ve fibrinojen değerleri missed grubunda yüksek olmasına rağmen

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla p:0,110 ve p:0,090). Sonuçlardan MPV düzeyi missed grubunda ortalama $8,95 \pm 1,42$, kontrol grubunda ise $7 \pm 1,95$ idi ve missed grubunda trombotik faktör olarak değerlendirdiğimiz MPV değerinin missed grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık ($p < 0,00001$).

MPV ile birlikte değerlendirdiğimiz trombosit düzeylerinin ortalama değerleri missed grubunda 235 ± 82 , kontrol grubunda 197 ± 50 idi ve missed grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk ($p:0,005$).

Sonuç: Missed abortus olgularında sağlıklı olan gebeliklere göre MPV değerinin yüksek olması, missed abortus etyolojisinde trombotik süreci yansıttığı düşünülebilir. Protrombotik-trombotik faktör dengesi değiştiğinde yada enfeksiyöz bir durumda gebelik kayıpları yaşanabilir. Sağlıklı bir gebeliğin oluşumu ve devamı için trombotik, enfeksiyöz faktörlerden uzak bir maternal durum esastır.

Anahtar Kelimeler: Missed abortus, MPV(mean platelet volum), prokalsitonin, fibrinojen

**COMPARING OF THE MPV(MEAN PLATELET
VOLUME),FIBRINOGEN,PROCALCITONIN LEVELS IN NORMAL
PREGNANCY AND COMPLICATED FORM OF MISSED ABORTION
PREGNANCY**

ABSTRACT

Aim:In this study,it is going to compare with MPV(mean platelet volume),fibrinogen and procalcitonin levels in normal pregnancy and missed abortion group of patients in order to elucidate the thrombotic and infectious factors in missed abortion etiology.

Materials and Methods: There were 30 patients who applied to Celal Bayar University Obstetrics and Gynecology department were diagnosed with missed abortion with or without the evacuation decision of gestational.It was taken 30 patients who had without chronic disease,uncomplicated current pregnancy and they were being followed up under the 20th gestational week of their pregnancy.In a week it is taken to blood samples from missed abortion diagnosed patients and with normal pregnancy patients who for detection of MPV(mean platelet volume),fibrinogen and procalcitonin.Both group of patients age, gravida, obstetric history, history, medical histories were recorded. Results in both groups were statistically compared using SPSS-17 program.

Results:The average age group of missed abortous is 30 and the average age group of normal pregnancy is 27.In the study 12 of the 30 women who has missed fact and 11 of the 30 women from control group are nullipar. There is no significant difference between the two groups in terms of background of Obstetrics.None of the patients in control or missed group has no consanguinity or Rh incompatibility.The average week of pregnancy for missed group is 10 and for the control group of patients is 13.From laboratory results,average procalcitonin level is $0,035\pm 0,016$ for missed group and $0,030\pm 0,017$ for control group of patients.It is found that the average fibrinogen values for missed group

were 399 ± 104 and for control group patients were 317 ± 124 . Although it is found that procalcitonin and fibrinogen values were higher in missed group of patients but there was no statistically significant difference. (respectively sırasıyla $p:0,110$ and $p:0,090$). From the results the average MPV level is $8,95\pm 1,42$ for missed group and $7\pm 1,95$ for control group patients. We found that a statistically significantly higher MPV value, which was considered to be thrombotic factor, for missed group of patients. ($p<0,00001$) Average platelet values, which we evaluated with MPV, were 235 ± 82 in missed group and 197 ± 50 in control group of patients. We found that a statistically significantly higher than that in missed group to the control group. ($p:0,005$)

Conclusion: According to a healthy pregnancy in cases of missed abortion MPV value is high, the etiology of missed abortion may be considered to reflect thrombotic process. Prothrombotic-thrombotic factor, or an infectious case of pregnancy loss may change the balance. The formation of a healthy pregnancy and for the continuation of thrombotic, infectious factors is essential to a distant maternal status.

Key words: missed abortion, procalcitonin, MPV, fibrinogen

1.GİRİŞ

Abortus, tanım olarak ekstrauterin ortamda yaşamını devam ettirme yetisi kazanmamış immatür bir fetusun herhangi bir nedenle uterus dışına atılması ve bu şekilde gebeliğin sonlanmasıdır. 1977 yılında Dünya sağlık örgütü (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (1).

Spontan gebeliklerin büyük çoğunluğu, son adet tarihinden itibaren ilk bir ay içerisinde olmaktadır. Daha gebeliğin ilk üç ayı tamamlanmadan %50-70 kadarının kaybedildiği tahmin edilmektedir. Bu düşükler eğer beklenen adet döneminde olursa çoğunlukla fark edilmemektedir (2). İyi dökümante edilmiş retrospektif ve prospektif kohort çalışmalarda, klinik olarak tespit edilmiş ilk üç aydaki fetal kayıp oranı %10-12 bulunmuştur (3). Spontan gebelik kayıplarının klinik görünümü birçok şekilde sınıflandırılabilir. Yaygın olarak kullanılan alt gruplar, abortus imminens (düşük tehdidi), abortus insipiens (önlenemez düşük), inkomplet ve missed abortustur (gecikmiş düşük) (4).

Missed abortusta, intrauterin fetal viabilite kaybolduğu halde diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmamaktadır. Fetusun uzun süredir ölü olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero olarak kalması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, missed abortus tanımlaması doğru değildir, çünkü bu tanım, immunolojik gebelik testleri ve sonografinin gelişiminden yıllar önce yapılmıştır. Kapalı bir servikal kanalla uterus içerisinde günler, haftalar, hatta aylarca kalan, ölü gebelik ürünlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Spontan gebelik kayıpları hemen daima embriyofetal ölümden önce olduğu için çoğu, doğru şekilde 'gecikmiş (missed)' olarak tanımlanmaktadır (4). Sekizinci gebelik haftasından sonra kaybedilen canlı gebeliklerin %2-3'ünde olduğu gibi, fetal kayıp klinik bulgulardan önce olmaktadır (5,6,7). Genel olarak kabul edilen %10-12'lik klinik gebelik kayıp oranına göre, maternal semptomların başlamasından haftalar önce fetal kayıp olduğu sonucu çıkarılabilmektedir. Bu yüzden, 9-12. gebelik haftalarında klinik olarak düşükle sonlanan fetuslar, haftalar önce kaybedilmiştir. Bu da demek oluyor ki, neredeyse tüm düşükler 'missed abortus' tur anlamını taşıyabilmektedir (8). Missed abortusun etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, maternal ve fetal bir çok faktör neden olarak

sıralanabilmektedir. Bu faktörler arasında diğer abortus tiplerinde olduğu gibi, kromozom anomalileri, enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımı ve çevresel faktörler sayılabilmektedir.

Çalışmamızda; missed abortus olgularının ve komplike olmamış normal gebeliği bulunan olguların trombotik faktör olarak serum MPV(mean platelet volum) ve fibrinojen, enfeksiyöz faktör olarak da prokalsitonin düzeylerini karşılaştırdık. Böylece; enfeksiyon ve trombotik özellikleri ortaya koyabilecek olası moleküllerin missed abortus etiyolojisindeki olası rolünü ortaya koyarak, ileride uygulanabilecek tedaviler ve missed abortus gelişimini önleme konusundaki çalışmalara yol gösterici olmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABORTUSLAR

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

Abortuslar çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır;

A) Oluş zamanlarına göre:

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

2) Erken abortus: Onikinci gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Abortusların %80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısına kromozomal anomaliler yol açmaktadır. Bu haftadan sonra sonra düşük oranlarında hızlı bir azalma gözlenmektedir (29).

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

B) Tamamlanma şekline göre:

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

2) İnkompakt abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi

dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılması kesin tedaviyi sağlamaktadır (30).

C) Oluş şekillerine göre:

1) Spontan abortuslar: Mekanik ya da farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gestasyonel haftadan önce sonlanmasıdır. Kadın yaşı arttıkça spontan abortus riski artmaktadır. Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük kadınlarda spontan abortus oranı %12 iken, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda bu oran %26 dır (31).

2) Zorlanmış (provake) abortuslar: Kendi aralarında ikiye ayrılır.

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

1987 yılında ACOG; terapötik abortusun gerektiği koşulları belirledi (32);

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

b) İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. Onuncu gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir. Şahsın kendisi veya başkaları tarafından paramedikal aletler kullanılarak düşükün gerçekleştirilmesi kriminal abortus olarak değerlendirilirken, genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi ile sonuçlanan düşük şekline ise septik abortus denilmektedir (33).

D) Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir;

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

5) Septik abortuslar

1) Abortus imminens (Düşük tehdidi): Yirminci gebelik haftasından önce vaginal kanama olması şeklinde tanımlanır. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vaginal kanama oluşmaktadır. Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında abortus gerçekleşmektedir. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverenkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilmektedir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte olmaktadır. Pelvik muayenede uterus beklenen gebelik haftasına uygun, serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü bulunmamaktır (34).

Klinik olarak abortus tehdidi, komplet abortus ve rüptüre olmamış ektopik gebeliği birbirinden ayırmak çoğunlukla olanaksızdır (32). Abortus imminens klinik tanısı olan gebelerin ultrasonografik muayenesi, gerçek bir düşük tehdidiyle ektopik gebelik, mol hidatiform, unembriyonik gebelik, missed abortus gibi hemen sonlandırılması gereken patolojik gebeliklerin ayırıcı tanısı açısından şarttır. Tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vaginal sonografi, seri serum kantitatif koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin, canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının kesinleştirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Eğer bir gestasyonel kese görülebiliyorsa ve serum hCG seviyesi 1000 mIU/ml'nin altındaysa gestasyonun canlı kalması olasılığı bulunmamaktadır. 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle ilişkilidir ancak bu gebeliğin intrauterin mi yoksa ekstrauterin mi olduğunu belirleyemez.

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

2) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Düşük, tekil bir olay değil, bir süreçtir. Farklı olgular gibi sınıflandırılmalarına rağmen, kaçınılmaz ve tam olmayan düşüklere, benzer klinik problemler gösterirerek aynı tedaviyi gerektirir. Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini göstermektedir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir. Tam olmayan düşükte, gebelik ürünleri uterus kavitesinden kısmen dışarı çıkmıştır, serviksin dış ağzından gözlenebilmektedir ve beraberinde ve kanama ile kramplar bulunmaktadır. Fetus ve plasenta, 10 haftadan önce

oluşan abortuslarda birlikte atılma eğilimindeyken, bundan sonraki haftalarda genelde ayrı ayrı atılma gözlenir. Kaçınılmaz veya tam olmayan düşüklerde, fetal yaşam devam edemeyeceği için, gebeliği korumaya yönelik eylemler endike değildir. Tedavinin amacı daha fazla maternal kanama veya enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için uterusun boşaltılmasıdır.

3) Missed abortus: İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Fetus uzun süredir ölmüş olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero olarak kalması olarak tanımlanmasıdır. Kesin bir zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir ve bunun herhangi bir klinik amaç için de bir yararı bulunmamaktadır. Ölü fetusun atılmama nedeni bilinmemektedir. Bu tür vakaların bir kısmında uterin septum varlığı saptanmıştır (35). Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı zamanlarda missed abortus tanımlamasında için fetal ölümden sonra en az dört, bazılarında ise de sekiz haftanın geçmesi gerektiği öne sürülmekte idi. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile konulabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla ve β -hCG'nin yükselmediğinin saptanmasıyla hastalara missed abortus tanısı kolayca konulabilmektedir.

Missed abortus olgularında gebeliğin subjektif yakınmalarında kaybolmasının yanında çoğu kez kahverengi bir vaginal akıntı vardır. Olguların çoğunda ağrı şikâyeti çoğu kez bulunmamaktadır. Bir süre uterus boyutları sabit kalabilir ancak meme değişiklikleri erken dönemde genellikle geriler. Takiplerde B-hCG artışı gözlenmez. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır. (36). Gestasyonun, genelde fetusun ölümünden önce ikinci trimestere ulaştığı olgularda fetal ölümü takiben gebelik ürünleri uterus dışına atılmazsa, gecikmiş olgularda ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilmektedir

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

4) Habitüel abortuslar (Rekürren abortus): Bu durumun çeşitli sayı ve sıra kriterleriyle tanımı yapılmıştır. Geleneksel olarak son menstürüasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş, üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak

tanımlanmaktadır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1–2 arka arkaya üç veya daha fazla spontan abortus yaşamaktadır (37). Etiyolojide anatomik anomaliler %12–16, endokrinolojik sorunlar %17–20, enfeksiyonlar %0.5–5, antifosfolipid antikor sendromu dahil immunolojik faktörler %20–50 oranında tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında olası bir neden saptanamamaktadır (38). Tekrarlayan gebelik kayıplarının değerlendirilmesinde, araştırmaya başlamak için kesin kriterler ve özel bir düşük sayısı bulunamamaktadır. Bu konudaki karar kişiselleştirilmeli ve kadının yaşı, çiftin anksiyete düzeyi, kişisel ve ailesel öykü gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde tekrarlayan gebelik kaybı, birbirini takip etmesi şart olmamakla birlikte üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Birçok yazar, özellikle, gebelik kaybindan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise, önceki gebelik kaybindaki konsepsiyon ürününün normal karyotipte olması ve infertil çift olması gibi durumlarda, birbirini takip eden iki spontan düşüğü bulunan çiftlerde klinik araştırma ve tedavi yapılmasını uygun görmektedir.

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

İNSİDANS:

Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'i 4. ile 20. gebelik haftaları arasında abortus ile sonlanmaktadır. Ne var ki klinik olarak fark edilen ve fark edilmeyen gebelikleri de hesaba kattığımızda, gerçek erken gebelik kaybı oranları yaşa bağlı olarak iki ile dört kat daha fazladır. Hassas insan koryonik gonadotropin (hCG) kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur (30). Çeşitli çalışmalar abortus oranlarının önceki obstetrik

öykü ile değiştiğini göstermektedir (39,40,41). İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı olan kadınların abortus riski nispeten daha düşük olmaktadır (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek gebeliklerindeki düşük riski (%19-24) çok daha fazladır. Klinik olarak fark edilmiş iki kayıp takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır (39). Bu bilgiler tekrarlayan gebelik kayıpları ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirmektedir. Çünkü, önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekmektedir (42). Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 35-40 yaş arası risk %17-28 dir. 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52'dir (43,44). Eğer tanımlanmış ve fark edilmeyen gebelik kayıpları göz önüne alınırsa, 40 yaş üstü kadınlardaki gebelik kaybı %75'e ulaşır veya %75'i geçer.

PATOLOJİ:

Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik ürünü kısmen veya tamamen desidua basalisten ayrılır ve böylece uterus yabancı cisim haline gelen gebelik ürünü atmak için kontraksiyonlara başlar (35). Kесе açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış masere bir fetusu çevrelediği görülür ya da kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir ve buna da blighted ovum (unembriyonik gebelik) denir. Tüm abortus materyallerinin histolojik incelemesinde plasental villuslarda dejenerasyon görülmüştür (45). Kan (breus) molü yada carneous mol, ovum etrafına olan kanama sonucunda pıhtılaşmış kandan bir kapsülle çevrili ovumdur. Kapsül değişken kalınlıktadır ve dejenere koryonik villus her yanına dağılmıştır. İçindeki küçük, sıvı içeren boşluk, eski kan pıhtısının kalın duvarlarıyla komprese olmuş ve bozulmuş görünür. Tutulan fetus yumuşamaya uğrayabilir. Kafatasının kemikleri kollabe olur ve abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve in utero olarak ya da en hafif bir dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. Fetusun rengi mat kırmızı bir renge dönüşür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar. Fetus kendisi ile komprese olduğunda ve bir fetus compressus oluşturmak üzere kurduğunda amniyotik sıvı absorbe edilebilir. Bazen fetus en sonunda o kadar kuru ve komprese hale gelir ki parşömene benzer ve fetus papyraceous olarak adlandırılır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

TEŞHİS:

Tanımda öncelikle yapılması gereken dikkatli bir öykü almaktır. Son adet tarihi

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

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

Ultrasonografi, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz bir tanı aracıdır. İlk trimester kanamalarının değerlendirilmesinde temel bir role sahiptir. Çünkü gebeliğin intrauterin olup olmadığı; intrauterin ise, embriyonun canlı olup olmadığını en kısa yoldan gösteren yöntemdir. İntrauterin gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş, kalın ekojenik bir halkayla çevrili küçük bir sıvı boşluğu ve gestasyonel sac'tır. Endovaginal transduserlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tesbit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son normal menstruasyon periyoduna göre dört-beş hafta arasında ve ortalama gestasyonel sac çapı sadece 2-3 mm.dir (46,47). Erken embriyonik yapılar genellikle gestasyonel kese yaklaşık 10 mm ortalama sac çapına ulaşıncaya kadar görülmez ve sürekli olarak görülebilmesi için 15 mm ortalama çapa ulaşması gerekmektedir. Görülen bu ilk yapı, gelişen amniotik kese ve yolk sac kombinasyonudur. Embriyo ultrasonografik olarak 2-3.9 mm'lik CRL varken görülebilir ve bu menstrual yaşa göre 30-40 gün arasıyla uyumludur. Tüm yaşayan embriyolarda CRL 5 mm'ye ulaştığı zaman kardiyak pulsasyon görülebilir. Bu zamanda ortalama kese çapı 15-18 mm ve menstrual yaş 6.5 haftadır (48).

HCG sinsityotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. HCG'nin ikiye katlanma zamanı gestasyonel yaşla korelasyon göstermektedir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum hCG seviyesi eksponansiyonel olarak artmaktadır. Bu süre zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak hCG'nin ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir. 48 saatten fazla bir süre zarfında hCG'deki %66 lık bir artış %85 güven seviyesi ile viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır (49). Serum progesteronu, hCG seviyelerine

bakılma ve ultrasonografi yapma imkanı olmayan yerlerde, normal ve anormal gebeliklerin öngörülmesinde kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri prediktivitesi %100 olmamakla beraber, kuvvetle anormal gebeliği düşündürmektedir. Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür. Bu nedenle serum progesteron düzeyi tek başına nonviable gebelik belirlenmesinde kullanılmamalıdır (50).

ETYOLOJİ:

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer (31). Etiyolojiyi fetal, maternal, paternal nedenler olarak üç bölümde incelenebilmektedir. Fetusa ait sebepler, malformasyonlar ve kromozom anomalileridir. Maternal faktörler arasında enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, uterus anomalileri, kronik debilizan hastalıklar, ilaç kullanımı, çevresel faktörler, travma ve laparotomi sayılabilir.

1) Fetusa ait faktörler: Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'inin 4. ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlandığı belirtilmektedir. Abortusların %80'inden fazlası ilk 12 hafta içinde olmakta ve bu oran bundan sonra hızla düşmektedir. Bu erken abortusların yaklaşık %50 ile 60'ı fetusun bir kromozomal anomalisiyle bağlantılıdır.

Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte birinin annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlı olduğu söylenmiştir (51). Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mosaizm oluşturur (52,53). Otozomal trizomi, ilk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomalidir. Trizomiler izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonun sonucu olabilirler. Abortuslarda birinci kromozom dışındaki tüm otozomlarda trizomiler tanımlanmıştır. 13, 16, 18, 21, 22 nolu otozomlar en sık olanlarıdır. Hiç bir yenidoğanda trizomi 16 görülmemesi bunun ileri derecede fatal olduğunu göstermektedir.

Monozomi X (45,X0) ikinci sık kromozomal anomalidir. Monozomi X (45,X0), %14.6 oranı ile tek başına en sık rastlanan anormalliktir. Monozomi Y olgularına hiç rastlanmamıştır. Otozomal monozomi son derece nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz. Geriye kalan kromozomal anomalilerin çoğu poliploidilerdir. Triploidi (%15) sıklıkta hidropik dejenerasyon ile birlikte. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Tetraploid abortuslar nadiren canlı doğar ve sıklıkla gestasyonun erken döneminde abortusa uğrarlar. Abortus

materyalinin karyotipini saptamak düşüğü açıklayabilir (anöploidi), dengesiz translokasyon söz konusu olduğunda ebeveyninde kromozomal translokasyon lehine kanıt oluşturabilir ya da normal bulunduğu genetik dışı bir nedene işaret edebilir. Ne var ki karyotipin normal bulunması genetik nedenleri tamamıyla dışlayamaz ve normal bir dışı karyotip doku kültüründeki maternal hücrelerin kontaminasyonu sonucu olabilir.

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

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

Bazı virüslerin doğrudan fetusu ve plasentayı infekte ederek, villus enfeksiyonu ve doku hasarı ile gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Patolojik organizmalara karşı oluşan immun yanıt gebelik kaybı ile ilişkili olabilir. Başka bir teori ise fetusun otoimmün olarak reddini önleyen mekanizma enfekte olmuş plasentanın tanınmasını ve enfeksiyondan temizlenmesini önleyerek patojen mikro organizmanın engellenmeden çoğalmasını sağlayabilir. Bazı yazarlar, genital ureaplasma veya mycoplasma enfeksiyonları ve spontan düşükler arasında ilişkiler bildirmişlerdir. Toxoplasma gondii, listeria monocytogenesis, campylobacter türleri, herpes virüs ve cytomegalovirusün de gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğu söylenmiştir. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada annede enfeksiyona karşı abartılmış immün cevabı yansıtan anti-chlamydia antikorlarının prevalansının yüksek bulunması üzerine ileri sürülmüş, fakat daha sonra yapılan başka bir prospektif çalışmada anti-chlamydial antikorlar ve tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Temmerman ve arkadaşları, spontan abortusun bağımsız olarak maternal HIV-1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (54). Son zamanlarda düşük riski ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada, gestasyonun 14. haftasından önce yapılan prenatal vizitte bakteriyel vajinozis tanısının 20. gestasyonel haftadan önce beş kat artmış bir gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka geniş çalışmada ise bakteriyel vajinozisin erken gebelik kaybını göstermediği ancak 13. gestasyonel haftadan sonra gebelik kaybında makul bir risk artışı ile ilişkili olduğu

bulunmuştur (55,56,57,58,59).

b) Endokrin bozukluklar: Artmış gebelik kaybı riskine predispozan endokrin faktörler arasında tiroid hastalığı, diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve luteal faz defektleri bulunmaktadır. Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anormallikleri eşlik etmektedir. Erken gebeliğin metabolik talebinde artmış tiroid hormonuna ihtiyaç artmaktadır. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Halen tartışılrsa da klinik olarak ötiroid olan hastalarda dahil, antitiroid antikor varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Başka bir çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı çok düşük bulunmuş fakat tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve belirgin hastalığı olup da yeterli ekzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek tiroid stimulan hormonu (TSH) bulunanlarda belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (60,61).

Metabolik regülasyonu iyi olan diyabetik kadınların gebelik kaybı yaşama ihtimali nondiyabetik kadınlardan fazla değildir. Fakat ilk trimesterde artmış kan glukoz ve glikolize hemoglobin seviyeleri olan diyabetik kadınlar, spontan düşükler için önemli ölçüde artmış risk altında olduğu saptanmıştır. Hem spontan abortus hem de major konjenital malformasyonlar insüline bağımlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır (62,63).

Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Gebeliğin onuncu haftasından önce oluşan gebelik kayıpları progesteronun normal düzeyde üretimi veya kullanımı ile ilişkili bir dizi değişiklikten kaynaklanabilmektedir. Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açabilmektedir. Luteal faz defektlerinin bazılarında luteinizan hormonunun fazla salgılanmasını da içeren çeşitli sebepler bulunmaktadır. Birçok çalışma artmış LH seviyeleri ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki saptamıştır. Geçmişte bu ilişki, LH'nin kendisinin yan etkilerine ya da polikistik over sendromlu kadınlarda LH'nin indüklediği hiperandrojenizme dayandırılmaktadır (64,65).

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

d) Toksik etkenler: Birçok çalışma sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan

abortus riskini attırdığı sonucunu desteklemekte; sigara içmenin yan etkileri 10 sigara/gün kadar içenlerde belirgin hale gelmektedir. Sorumlu mekanizmalar belli değildir fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vasokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabileceği düşünülmektedir (6,66,67). Gebeliğin ilk sekiz haftasında, sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (68). Kline ve arkadaşları, abortus riskini alkol kullanmayanlarla karşılaştırdıkları çalışmada, haftada iki defa alkol alan kadınlarda riskin iki katına, her gün alkol alan kadınlarda ise üç katına çıktığını bildirmişlerdir (69). Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma ağır kafein tüketiminin (günde 300mg'dan fazla- üç fincan kahveye eş değer), spontan abortus riskinde hafif (iki kattan az) bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur (70,71,72).

Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve başka organik solventler, ağır metallere maruziyet (civa, kurşun) düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir (73). Video gösterim terminalleri ve eşlik eden elektromanyetik alanlara maruz kalma abortus riskini attırmamaktadır (74). İstretinoin kesinlikle yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir (75). Sekizinci ile 15. gestasyonel haftalar arası embriyonun en fazla radyasyon kaynaklı mental retardasyona açık olduğu zamandır. Son kanıtlar ışığında, beş rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk bulunmamaktadır. Brent'e göre 20 rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmeyecektir. Tek bir teşhis amaçlı x ışını işleminden dolayı fetusun radyasyona maruz kalmış olması terapötik bir abortus için endikasyon değildir. Tek başına hiçbir teşhis amaçlı işlem gelişmekte olan fetus veya embriyonun iyi halini anlamlı düzeyde tehdit edecek kadar radyasyon yaymamaktadır (76,77).

e) Genital organ anomalileri, pozisyon bozuklukları ve tümörleri: Uterus kavitesini çok küçülten konjenital anomaliler (füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septum v.s) myom, fibromyomlar (özellikle submuköz ve intramural olanlar) aşırı retrofleksiyon durumundaki inkansere uterus olguları genelde geç abortus insidansında artışa neden olmaktadır. Uterin anomaliler uzun zamandır gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Konjenital uterin malformasyonlu kadınlardaki gebelik kayıplarının patogenezi tam bilinmemektedir. Fakat genel olarak azalmış intrauterin hacimle veya vasküler desteğin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (78). Bikornuat uteruslu kadınlarda yapılan çalışmalarda düşük oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Konjenital uterin anomalilerle ilişkili olarak oluşan servikal yetmezlik insidansı bikornuat

uterusu olanlarda en yüksektir ve vaka serilerinde servikal serklajın fetal yaşam beklentisini yükseltebildiği gösterilmiştir (79,80,81). Septat uterus en sık görülen gelişimsel uterin anomalisidir. Hem tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını kapsamaktadır. Ayrıca kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (79,82,83,84).

Büyük ve multiple uterus leiomyomlarının abortusla ilişkili olarak buldukları yer, büyüklüklerinden daha önemli olmaktadır. Gebelik sonuçları submüköz myomlarla kötü yönde etkilenirken subseröz veya 5-7 cm altındaki intramural myomların gebeliği etkilemediği düşünülmektedir. Uterin myomlar kavitede distorsiyona neden olmadığı ve cerrahi tedavi gerektiren myoma spesifik herhangi bir semptom eşlik etmediği sürece cerrahi endike değildir (85,86,87,88). Asherman sendromu da abortus insidansını arttırmaktadır. Konjenital uterin anomaliler birinci trimester kayıplarının %10-15'inden sorumlu tutulmaktadır.

f) Travmalar: Gebeliğin 14. haftasından önceki dönemlerdeki elektrik çarpmaları, amniyosentez girişimleri, ateşli ve delici silah yaralanmaları, trafik kazaları ve ekstra genital orijinli peritonitis tabloları sayılabilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında % 4 olmaktadır (33).

g) İmmünolojik hastalıklar: İmmun tolerans sistemi yetersiz olan olgularda fetus immünolojik olarak reddedilmektedir. Sorumlu immünolojik mekanizma gebeliğin sonlandığı devreye bağlı olarak olarak değişmektedir. Preimplantasyon döneminde ve implantasyonun sonuna kadar (13. gün) hücrel immün mekanizma erken abortuslardan sorumludur. Kan grubu uyumsuzluklarında özellikle ABO, Rh, Kelly ve subgrup uyumsuzlukları abortusa neden olmaktadır. Paternal ve maternal orjinli antijenlerin bazen benzerlikleri, bazen de farklılıkları abortusa neden olabilmektedir. Anne ve babanın MHC (özellikle HLA klas-II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri (lenfositleri) ile aşılandıkları takdirde, anti-paternal antikorlar oluşmakta ve düşükler önlenmektedir (19). İmplantate olan fetusun annenin bağışıklık sistemi tarafından fark edilmesini önlemeye yönelik birçok mekanizma var ise de hem insan hem de hayvan çalışmaları fetal antijenlere karşı oluşmuş bağışıklık cevaplarının varlığını göstermiştir. Bu cevabın maternal fetal yüzeyde kontrolü kritik öneme sahiptir.

Progesteronun üreme sistemindeki bağımsızlığı baskılayıcı etkisini, implante olan semiallojenik fetusun devamlılığının sağlanmasında kısmen sorumlu olduğu öne sürülmektedir (22,89,26,27). Gebeliğe özgü antijenlere karşı humoral cevap oluşmakta ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda endometriyum antijenlerine karşı gelişmiş bir humoral cevap oluşabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı ve antifosfolipid antikor sendromu ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antifosfolipid antikorlar ile trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye antifosfolipid antikor sendromu denilmektedir. Antifosfolipid antikor tanısı alması için klinik bulgulardan bir veya daha fazlası ve laboratuvar bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip olması gerekmektedir (42,90,91,92).

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

3) Paternal faktörler: Bu konuda çok az şey bilinmektedir. Spermdeki transloke kromozomlar abortusa yol açabilmektedir. Steril erkeklerden elde edilen sperm örneklerinin %40'ında adenovirus ya da herpes simplex virüsü bulunmuştur. Virüsler hücrelerin %60'ında latent formda tespit edilmiştir ve aynı virüsler abortuslarda da bulunmuştur. Gametlerin fertilizasyon öncesi kadın genital sisteminde yaşlanması abortus ihtimalini arttırmaktadır. Oligospermi veya hiperspermi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabilmektedir (32,33,90).

TEDAVİ:

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir:

- . Cerrahi tedavi
- . Medikal tedavi
- . İzleyici yaklaşım

Cerrahi teknikler:

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

değerlendirme yapılmalıdır.

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

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

Medikal abortus yaptırmak için kullanılan yöntemler :

1) Oksitosin perfüzyonu

2) İntraamniotik hipertonic maddeler

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

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

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

4) Prostaglandinler: Vaginal mizoprostol oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonlanmasını sağlayabilmektedir (93). Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır (94). Yedi haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır (95). Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

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

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

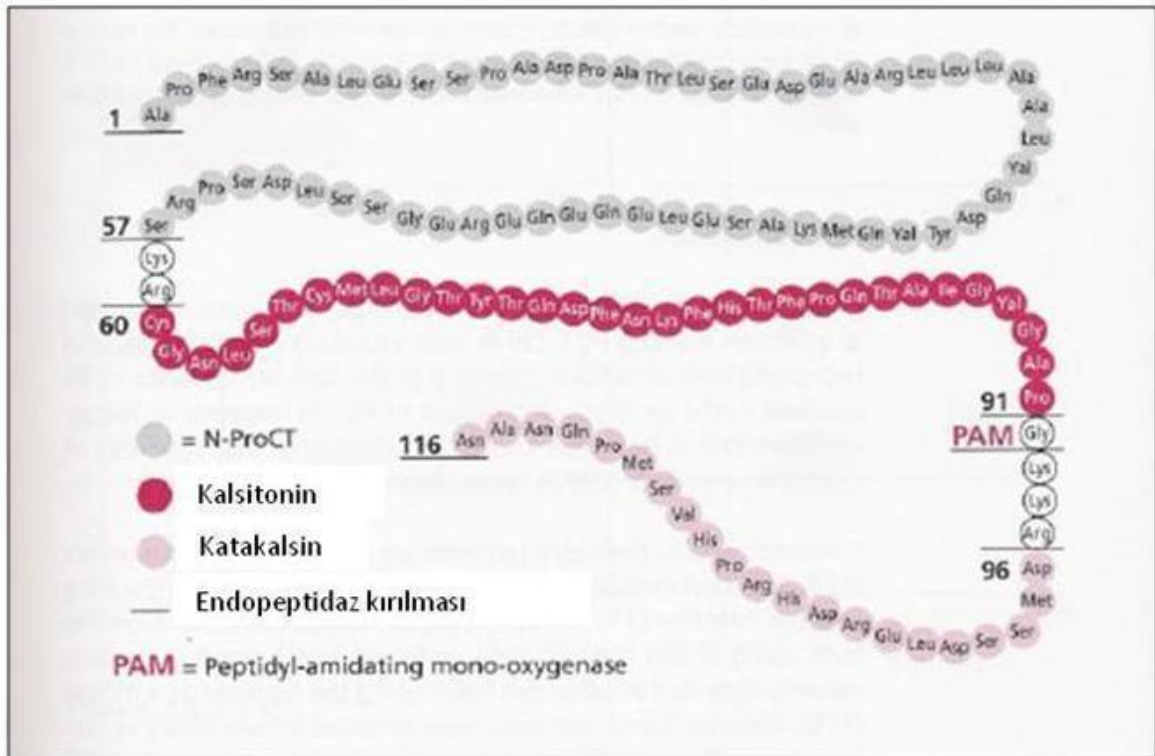
2.2. PROKALSİTONİN

2.2.1. Prokalsitonin Fizyolojisi

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. (9,10,11,12,13,14)

2.2.2. Prokalsitonin Üretimi

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 1).



Şekil-1. Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü (10)

(Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev. and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000).

Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (9,10). ProCT'ye ait olan amino asit zincirinin 60-91 amino asitleri arasındaki 32 amino asitlik bölüm, kalsitonini ifade etmektedir. (9,10)

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından ProCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (10,14). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, ProCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (9,10).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen ProCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek ProCT seviyelerinin saptanmasında bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (9,10,13). İnflamatuvar nedenli ProCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir (10,13,15).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α , en güçlü ProCT indükleyicileridir (10,13). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile ProCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada ise sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde ProCT artışı gösterilememiştir (16).

Endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada ProCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. ProCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (10,12).

2.2.3.Prokalsitonin Ölçümü ve Klinik Kullanımı:

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma ProCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma ProCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki % 4.1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki ProCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama % 8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre +25 °C'de depolamada oluşan ProCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra ProCT

konsantrasyonunda % 12.4 kayıp olurken, +4 °C'deki depolamada % 6.3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp % 2.13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına % 0.21'e inmektedir (10,17).

Özetleyecek olursak ProCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25- 30 saat kadardır (10). ProCT düzeylerinin ölçümü; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin olması nedeniyle kolaydır (9,18).

Gereksinim olmasına karşın, günümüzde sadece 116 aminoasitli prokalsitonini ölçen bir yöntem yoktur. Her ölçüm yöntemi, farklı miktarlarda kalsitonin prekürsörlerini de ölçüme dahil etmektedir (96). Bu nedenle günlük minimal prokalsitonin artışlarını analiz edebilecek sensitif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.(97,98) Araştırmacılar 1995 yılında, prokalsitoninin aminoterminal bölümü yanında intakt prokalsitonin prohormonunu da ölçen bir yöntem geliştirdiler (99). Araştırma amaçlı kullanılan bu yöntem normal düzeyleri (0.033±0.003 ng/ml) ölçmektedir (100). Birçok çalışmada bu yöntemin sistemik enflamasyonu ve sepsisi değerlendirmedeki yararı araştırılmıştır (100,101).

Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, (LUMItest, BRAHAMS, Henningsdorf, Germany) prokalsitonin prohormon, conjoined kalsitonin segment ve CCP-1'i ölçer. Bu yöntemin sensitivite sınır değeri 0.08 ng/mL (en düşük standart değer) gibi görünmesine karşın, fonksiyonel sensitivite düzeyi 0.5 ng/mL dir.(96) Ancak bazı araştırmacılar 0.5 ng/mL düzeyini fonksiyonel sensitivite sınırı olarak kabul etmemektedir. (102) Ayrıca 0.5 ng/mL değeri normal değerlerin ortalamasının on katının üzerinde olduğundan ılımlı prokalsitonin artışları gözden kaçmaktadır (96). Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan test, sensitivitesi düşük olan LUMItesttir. Düşük sensitiviteye sahip LUMItest ölçümleri sepsis ve bakteriyemi olan birçok hastada kesin olmayan, fonksiyonel sensitivite sınırının altında prokalsitonin değerlerinin çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastaların bazılarında daha sensitif yöntemlerle ölçülebilecek gerçek prokalsitonin artışları söz konusu olabilir. Örneğin; intravasküler kateteri olan hastalarda günlük prokalsitonin monitorizasyonu bakteriyemiyi daha önce tesbit edebilir ve viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırarak gereksiz antibiyotik kullanımını ortadan kaldırabilir. (96) Yakın geçmişte daha sensitif olan 2. jenerasyon bir yöntem (Kryptor assay, BRAHAMS) geliştirilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (96,100). Doğrulayıcı çalışmalara gereksinim olmasına rağmen, Kryptor ile seri ölçümlerde ılımlı ProCT artışları saptanabilmektedir. Klinikte küçük konsantrasyon değişimlerini gösterebilir ve birçok örnek düşük maliyetle günlük olarak ölçülebilir.

Kryptor ile ProCT ölçümü, alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik gereksinimini belirlemede kullanılmış ayrıca üst solunum yolları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da etkinliği değerlendirilmiştir.(103,104)

Bu çalışmaların güvenilirliği kanıtlandığı takdirde gereksiz tedaviler azaltılarak, rezistan bakterilerin artışı engellenebilir. Üstelik bakteriyel bir enfeksiyonun kesin varlığında, bu yöntemle antibiyoterapi etkinliği değerlendirilebilir.(104) LUMİtest, Kryptor'a oranla 8 kat daha düşük sensitiviteye sahiptir. Tüberküloza bağlı pnömonilerde, pnömokistlerde, lejyonella gibi durumlarda LUMİtest ile prokalsitonin ölçümlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle ayırıcı tanı için daha sensitif yöntemlerle ölçümler gerekmektedir (105). Kryptor ile ölçüm, febril yenidoğanlarda ve çocuklarda retroviral enfeksiyon ile inflamatuvar barsak hastalığına bağlı ishalin, bakteriyel enterokolitten ayırımında yardımcı olabilir (106). Ciddi apandisitte de prokalsitonin yüksekliği bildirilmiştir. ProCT'nin sensitif ölçümü apandisit erken dönem tanısına yardımcı olabilir (107). ProCT, cerrahi yapılan hastalarda, postoperatif erken dönem sebebi bilinmeyen ateşi değerlendirmek için kullanılabilir (108). Hafif enflamasyonla karakterize durumlarda ılımlı düzeyde prokalsitonin artışları olmaktadır. Örneğin ateroskleroza bağlı akut koroner sendrom hafif derecede enflamasyonla karakterizedir. Yenidoğanda, intestinal bakteriyel floraya bağlı olarak ılımlı düzeyde ProCT artışı olmaktadır. Kryptor gibi sensitif yöntemlerle normal düzeyler kesin olarak belirlenerek, yenidoğanda sistemik enfeksiyonun erken dönemde tanınması sağlanabilir (109).

Özet olarak, ciddi sistemik enflamasyonda, enfeksiyonda ve sepsiste serum ProCT ölçümünün önemli faydaları vardır. Ancak sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır. Artmış serum ProCT düzeyi ciddi sistemik enfeksiyon ve sepsise işaret etse de, benzer düzeyler birçok enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumda da olabilir. Genel olarak travma, yanık, enfeksiyon veya sepsis gibi durumlar da, ProCT düzeyleri ile hastalığın ciddiyeti ve prognoz arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca birçok çalışmada klinik gidiş ile ProCT artışları, ve yüksek düzeylerin persiste etmesi ile progresif bozulma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer olarak serum ProCT düzeyleri ile yapılan hastalık ciddiyet skorlaması arasında da korelasyon bildirilmiştir. Bildirilen ProCT korelasyonları ve klinik sonuç tartışmalarının bir kısmı belirgin olmayan, yani fonksiyonel sensitivite sınırının altındaki ProCT düzeyleri baz alınarak yapılmıştır (96).

Pediyatrik hastalarda semptomlar, ciddi enfeksiyon ve sepsiste tanı için yetersiz kalabilmekte ve mortalite daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bu grupta ProCT düzeylerinin tanıdaki etkinliğine ayrıca önem verilmektedir. Neonatal dönemde ise normal peripartum

dönemdeki enflamatuvar değişikliklere bağlı olabilecek normal prokalsitonin artışları olmaktadır (109). Yenidoğanlarda doğumdan 6 saat sonra prokalsitonin değerleri artmaya başlamakta ve 24-36. saate kadar yükselmeye devam ederek, doğumdan 3 gün sonra ise normale dönmektedir (96).

Nazokomiyal kaynaklı sepsis şüphesi taşıyan yenidoğanlarda yapılan büyük bir çalışmada prokalsitonin cut-off değeri 0.59 ng/mL kabul edildiğinde, duyarlılık % 81.4, seçicilik ise % 80.6 bulunmuştur (110). Araştırmacılar ProCT'yi ılımlı güvenilir olarak tanımlamışlar ve tanıdan çok takipte kullanımının daha uygun olacağını vurgulamışlardır.

CRP de popüler bir enflamasyon belirteçidir. Sepsis ve enfeksiyonların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. ProCT ve CRP'yi kıyaslayan çalışmaların birçoğu, takipte ProCT monitörizasyonunu daha faydalı bulmuştur (111). Septik yenidoğanlarda ve çocuklarda ProCT'nin, CRP'den daha hızlı arttığı, daha yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir (112). Benzer olarak diğer çalışmalarda da ProCT'nin, sepsis ve enfeksiyonlarda erken bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (113,114). Çocuklarda viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında da ProCT, CRP'den daha anlamlı bulunmuştur (115). Operasyon sonrası persiste eden yüksek prokalsitonin değerleri, komplike enfeksiyonu göstermede CRP'den daha üstündür (116). Ayrıca ProCT'nin, septik hastanın prognozu ile korelasyonu da daha üstündür (117). İki meta-analiz sepsis ve enfeksiyonda ProCT'yi CRP'den üstün bulmuştur (102,112). Diğer yandan CRP ve prokalsitonini kıyaslayan diğer bir çalışma, bakteriyemi ile ProCT yüksekliği arasında korelasyon saptamakla birlikte enfeksiyon tanısında CRP'yi üstün bulmuştur (118). Bazı çalışmalar ise CRP ve ProCT kombinasyonunun daha yararlı olabileceğini savunmuştur.(119)

Sağlıklı bireylerde ProCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut ProCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). ProCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (10).

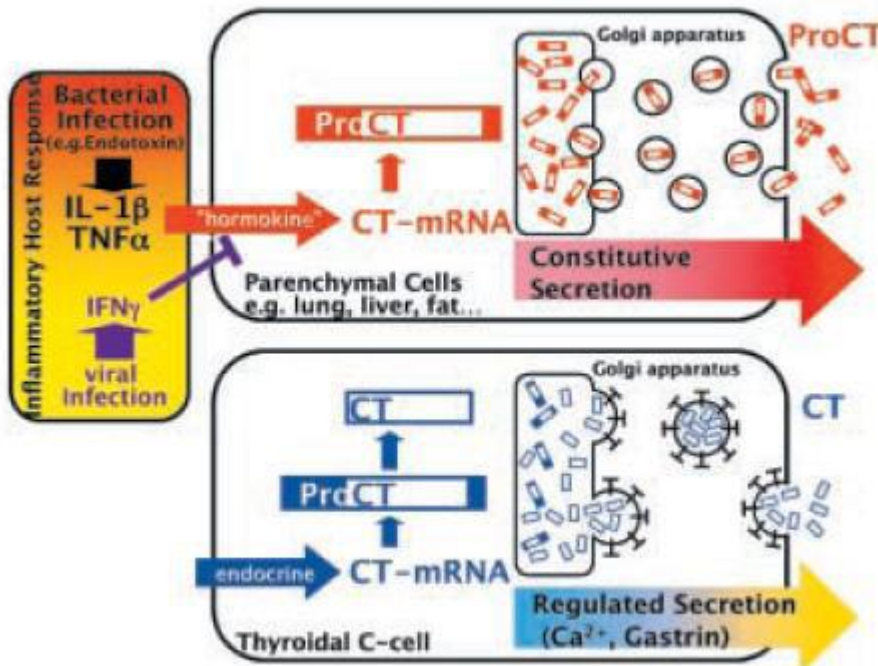
Plazma ProCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek ProCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda ProCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ProCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye

kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (10).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. ProCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında ProCT birikiminin olmadığı ve plazma ProCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (10).

2.2.4.Prokalsitonin Ve Sitokinler

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı ProCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki ProCT artışı, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. ProCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. ProCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra ProCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (10).



Şekil 2: Prokalsitonin üretimi ve salınımı (Linscheid ve ark.,2003)

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de ProCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da ProCT'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir (10,21). (Şekil-2)

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; ProCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. ProCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (10).

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak ProCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (10).

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, ProCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (10).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş ProCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, ProCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. ProCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (10).

Gönüllü insanlara E.Coli toksini enjekte edilmiş ve 1-3 saat içinde ateş, titreme, myalji gibi semptomlar görülmüştür. Dört saat sonra ProCT konsantrasyonları artmaya başlamış, 6 saat sonra pik yapmış, 8 ila 24 saat boyunca plato çizmiştir (122). Diğer enflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında ProCT, daha geç pik yapmaktadır (TNF-alfa; 90 dakika ve IL-6; 3 saat). Ancak bu sitokinler 6-8 saat içinde normal düzeylere dönmektedir. Dolayısıyla, sınırlı ölçüm zamanı nedeni ile kullanım alanları daralmaktadır. CRP, 12-24 saatte yükselir ve 20 ila 72 saat boyunca plato çizer ve 3-7 gün yüksek kalır. ProCT konsantrasyonları ise 2-3 gün sonra normale döner. Bu nedenle ProCT'nin hastalığı monitörize etmede doğal bir avantajı bulunmaktadır.(120) 1991'de ProCT tanımlandığında sadece ciddi bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Günümüzde ProCT'nin

otoimmün hastalıklar, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, yanıklar, kardiojenik şok, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir (120). Ancak ayırıcı tanıda, ProCT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önem kazanmaktadır. En yüksek konsantrasyonlar (≥ 10 ng/mL) bakteriyel enfeksiyonlarda ve travma sonrası multiorgan yetmezliği durumlarında görülmektedir (123). 0.5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler sepsisi işaret eder. 0.5 ng/mL nin altındaki değerlerde sepsis olası değildir ancak lokalize enfeksiyonlar görülebilir. Örneğin; antibiyoterapi gereksinimi olan alt solunum yolu enfeksiyonlarında 0.25 ng/mL ile 0.5 ng/mL arası ProCT değerleri saptanmıştır.(124)

2.3.MEAN PLATELET VOLUM(MPV)

2.3.1.Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (125).

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır (126).

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 μ m çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (127). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA2 sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α -

granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (128).

2.3.2.Hemostaz

Hemostaz kazaya uğramış damardan meydana gelen kanamanın durdurulması için başlatılan fizyolojik olaylar sürecidir.

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), Von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin glikoprotein Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (129). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (127). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (129).

Bir damarın kazaya uğraması sonucu endotelyal bütünlük bozulur. Hasara uğrayan endotel membranı fosfolipidlerinden arşidonik asit yoluyla tromboxan A₂, prostoglandin, prostosiklin ve doku plazminojen aktivatoru salınır. Subendotelyal dokudan da von Willebrand faktörü, kollajen, doku faktörü ve doku plazminojen aktivatoru salınır. Tüm bu mediatorler etkisiyle kanamayı durdurmak için vasokonstriksiyon, trombosit kümelenmesi, fibrin oluşumu ile pıhtı tıkaçı oluşması sağlanır. Bir damarın kazaya uğraması sonucu damarsal faktörler, plazma faktörleri ve trombositlerin oluşturduğu bu süreç sonucunda trombus oluşumu ve daha sonra fibrin ve kan elemanlarının devreye

girmesiyle sağlam pıhtı tıkaçı oluşumu sağlanmaktadır. Bu kompleks fizyolojik olaylar esnasında trombusu sınırlı tutmak, normal kan dolaşımının sağlıklı devamı için aşırı pıhtı oluşumunu engellemek ve pıhtıyı lezyon bölgesiyle sınırlı tutmak için karşıt faktörler de devreye girer. Bu pıhtı oluşumu ve fizyolojik fibrinolitik mekanizmaların karşılıklı dengesi ile kanın damar dışına çıkmadan normal kan dolaşımının devamını sağlayan bu mekanizmaların tümüne hemostaz denir. Bu dengenin bozulmasıyla tromboza eğilim veya hemorajik diatez oluşur. Tromboza eğilim sonucu DİC, iskemik kalp hastalıkları, inmeler en önemli komplikasyonlardır. Özellikle aterosklerotik zeminlerde daha büyük damar lezyonlarına yol açtıkları bilinir.

2.3.3.Tromboz

Trombozis, vasküler yatak içerisinde kan elemanlarından oluşan anormal bir kitlenin pıhtı oluşturmasıdır. Tromboziste vasküler faktörler, kan akımında anomaliler ve kanda meydana gelen bozukluklar patogeneizde rol oynarlar (130).

Arteriyel trombozis arterioskleroz gibi endotelial hasar meydana getiren hastalıklarla birlikte görülür. Venöz tromboz ise venlerin erozyonu veya travması sonucu olabildiği gibi daha çok kanın pıhtılaşma mekanizmasında meydana gelen bozukluklar sonucu oluşur (130,131). Arteriyel tromboziste tromboz hızlı kan akımının devam ettiği bir damarda olmaktadır. Pıhtı damar duvarına sıkıca yapışmış bir trombosit kitlesi ve az miktarda fibrin, eritrosit ve lökosit ihtiva eder. Bu pıhtıya beyaz pıhtı denir. Venöz trombozis ise kan akımının nispeten yavaş olduğu damarlarda oluşur. Pıhtı büyük miktarda fibrin ve eritrositten oluşur. Bu pıhtıya da kırmızı pıhtı denir. Venöz tromboziste stazın çok önemli bir rolü olup, staz muhtemelen aktive edilmiş plazma faktörlerinin dolaşımdan alınması geciktirmektedir (132).

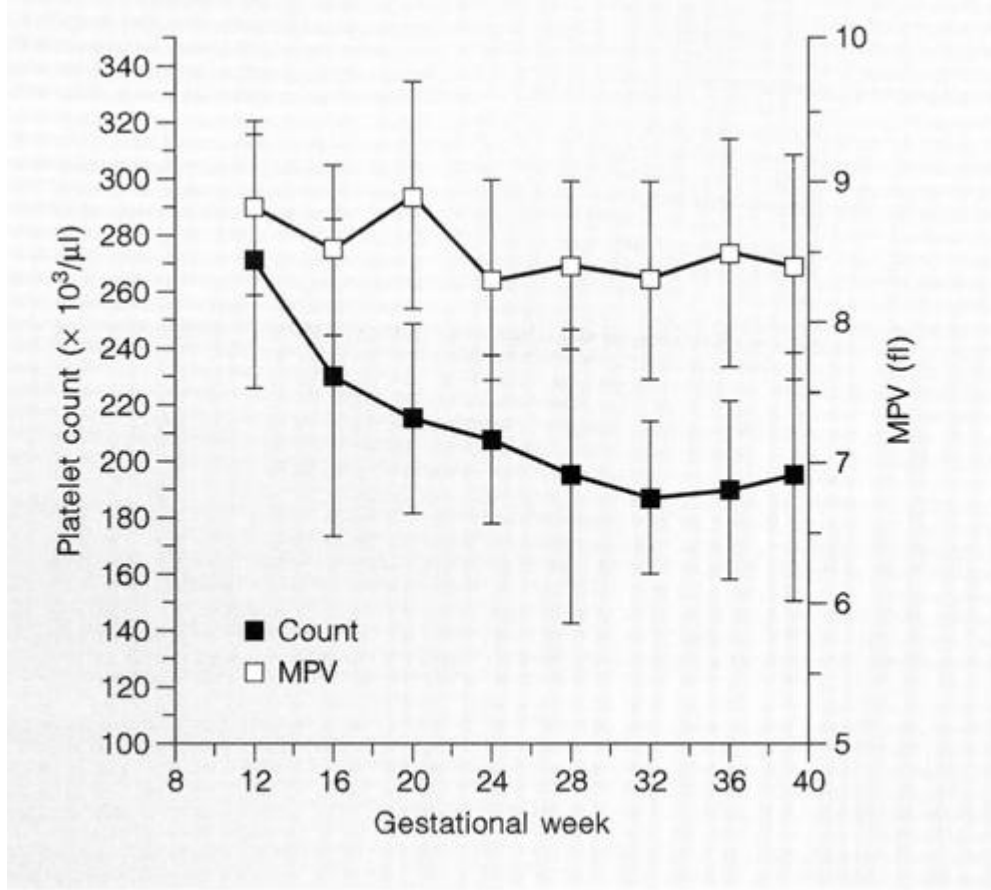
Aktive trombositler hemostatik pıhtı formasyonunu başlatır ve koagülasyon aktivasyonu için iskelet oluşturur. Trombositler vasküler subendotelin açığa çıkması, ateroskleroz gibi anormal yüzeyler ve fibrin birikimi gibi stimuluslarla aktive olurlar. Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (132). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salınmasına

neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır.

Enflamasyon,tromboz,hemostaz gibi bir çok fizyolojik ve patolojik yolakta trombositler aktif rol oynar.bu yüzden trombositler ve onunla ilgili parametreler, literatürde çokça rastlandığı üzere çeşitli alanlarda çalışılmış ve değerli sonuçlar elde edilmiştir.myokard infarktüsü, iskemik inme, gestasyonel diyabet, Tip 2 DM, aterosklerotik zemindeki hastalıklar bunlardan sadece birkaçıdır.

2.3.3.1 MPV (Mean Platelet Volum) Fizyolojisi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir(133). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir(135). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür(134). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL)(134).



Şekil-3:Gebelik haftası MPV ilişkisi(Samuel Lurie,Gynecol Obstet Invest 1995;40:71-72)

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler (137,138,139). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir (135). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel siklusan etkilenmez (133,134,135).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (137). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır(133,139). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler(139). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (135,140).

MPV, platelet boyutlarını en doğru gösteren belirteçtir ve platelet fonksiyonunun markerı olarak düşünülmektedir. MPV yüksekliği, tromboz eğiliminde artan, protrombotik faktör trombosan a2'nin fazlalığına tepki olarak trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla MPV artar (149,150). Gebelik haftası ilerledikçe platelet sayısı azalırken MPV değişmez.

(şekil 3) Platelet fonksiyonunda MPV, platelet sayısından daha değerlidir (151). Obstetride artmış MPV ve platelet agregasyonu preeklampsi, diabetes mellitus ve IUGR 'ın öncülü olarak nitelendirilmektedir (152,153). MPV daha büyük gebelik haftalarında anormal doppler sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (154). Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir (155).

2.3.3.2 MPV (Mean Platelet Volum) Ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (135,141). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (141,142,143). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile MPV 2 saat içinde %10 azalır (146,147,148). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla MPV değişmez. 37C ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında %20 MPV artar (146). En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir (148).

Otomatik makinalarda tam kan sayımı yapılırken, antikoagulan olarak EDTA kullanılmaktadır. Thompson ve arkadaşları MPV ölçümüne antikoagulanların etkisini incelediği çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında trombosit hacimlerinde önemli değişiklikler fark etmişler ve zamanla trombositlerde şişmenin olduğunu normal MPV değerleri 4,5-8,5 fL iken, EDTA kullanıldığında bu değerlerin 7-13fL 'ye kadar çıkabildiğini ve bunun 24 saate kadar devam ettiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Threatte ve arkadaşlarıda çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında MPV 'deki artışı %30 olarak tespit etmişler ve 37 derecede sitratlı kan alımını önermişlerdir. (144,145,146) Daha sonraki çalışmalarda kan alımı sonrası trombositlerdeki şişmenin ilk dakikalarda maksimum olduğu ancak örneklerin 1-2 saat bekletilmesiyle MPV deki değişmelerin en az olacağı bildirilmiştir(147,148)

2.3.3.3 MPV Klinik Önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik

purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (133).

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (160). Böylelikle MPV tek başına trombosit aktivasyonu belirteci olarak kabul edilir (134,156).

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önemi arz edebilir (159). Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (160). Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (133,134,157). Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (133,134,158).

Vasküler hastalıklarda: Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır. (133,134,139,159,161) ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agregasyon olurlar, daha fazla protrombotik TXA₂, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler (134,160). Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir(160).

Akut koroner sendromda: Akut myokard infarktüsü sırasında MPV artmıştır (135,139,159). Artmış MPV akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (162,163). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve MPV nin artması, artmış trombopoetine bağıdır (139). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, MPV'nin artmış olması

trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjında koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (157,159). MPV myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV'nin artışı reinfarkt riskini artırır. (133,164,165,166) Kararsız anjında da MPV yüksektir ve bu trombus oluşumunu gösterdiğinden acil anjioplasti yapılmalıdır. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur (167).

Sigara içiminde: Sigara içen yaşlılarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (21). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV, sigara içmeyen ve aterosklerozu olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (168).

Gebelikte: MPV, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında MPV sabittir. (133,134,135,169)

Hipertansiyonda: Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler (170,171). Esansiyel hipertansiyonda MPV değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV artmıştır(134).

Hiperlipidemi: Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tipIIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır. (172,173,174)

Serebrovasküler atakda: Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış MPV bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır(134,135). MPV 'de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (136). MPV, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır,

45 günde normale döner (175).

Diyabetes mellitusta: Diyabetes mellitusda büyük trombositler mevcuttur. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusda MPV değişmez. Diyabetes mellitusda hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar (134,135).Diyabetik hastalarda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur. (133,176) Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla MPV arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır(157,176). Çalışmalarda, diyabetes mellitusda olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok MPV 'deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir. (177) Komplikeasyonlu veya vasküler komplikeasyonsuz diyabetes mellitusda MPV yüksek bulunmuş (158,178) ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile MPV arasında korelasyon gösterilememiştir. (158,168)

Egzersiz: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama MPV değişmez. Uzun süreli egzersizde ise MPV düşer. (133)

Kullanılan ilaçların MPV ye etkileri: Artmış MPV, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan MPV'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır.

2.4.FİBRİNOJEN

2.4.1 Gebelik Ve Hematolojik Değişiklikler

Bir kanama durumunda 3 hemostatik mekanizma çalışır;

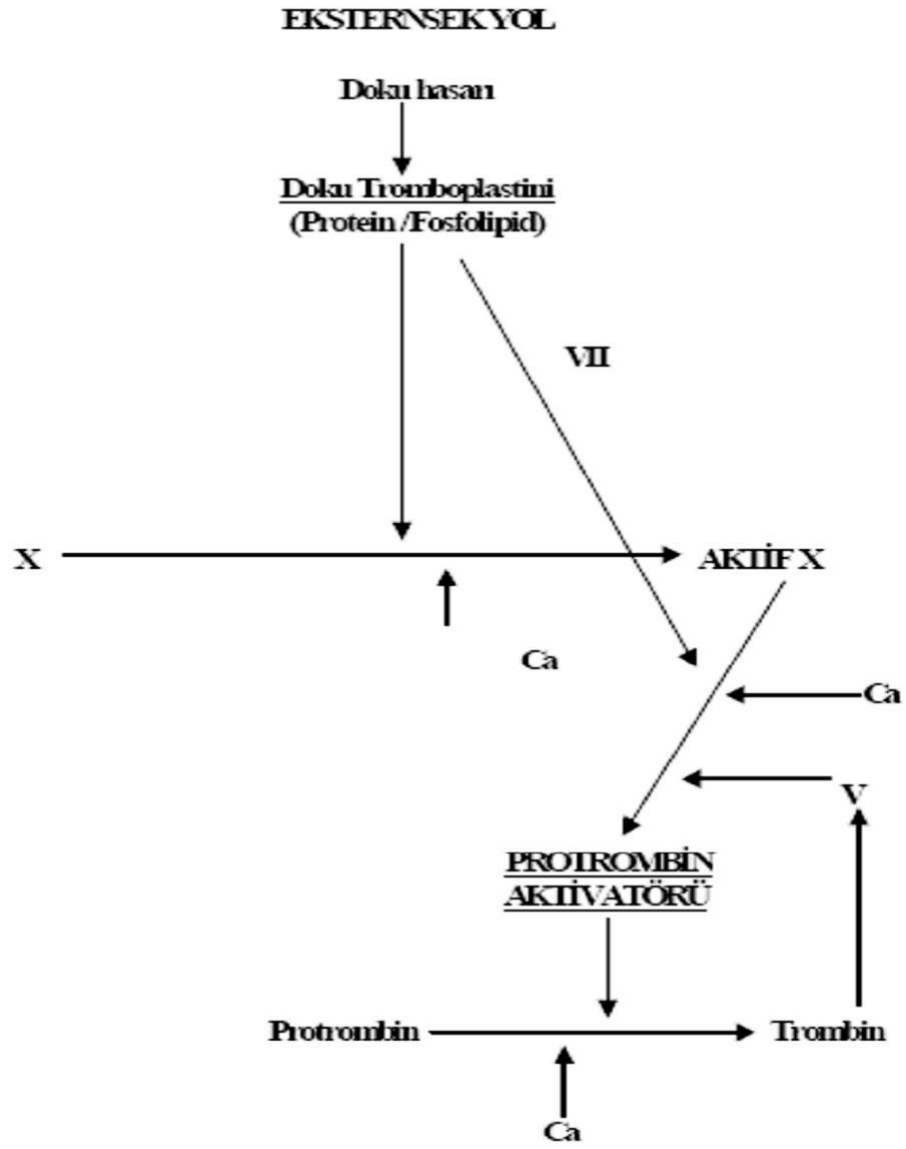
1. Kan damarlarının kasılması (vazokonstriksiyon)
2. Trombositlerin bir araya toplanıp tıkaç oluşturması-trombosit tıkaçı(agregasyon)
3. Kanın pıhtılaşması (koagülasyon)

Koagülasyon

- Koagülasyon sisteminin son ürünü plazma proteini olan fibrinojenin fibrine çevrilmesidir.
- Bu reaksiyonda trombin adı verilen enzime gereksinim duyulur.
- Fibrin kan hücreleri ile birlikte pıhtıyı oluşturur.
- Koagülasyon ekstrensek ve intrensek yollar ile gerçekleşir.

Koagülasyon; Ekstrensek ve intrensek yol

- Ekstrensek yol kan damarı yırtılıp doku hasar gördüğünde pıhtılaşma mekanizması hızlı bir şekilde aktive olur.
- İntrensek yol ise damarın iç duvarı zarar gördüğünde ya da düzensizleştiğinde aktive olur.
- Fibrinojenin fibrine çevrilmesi her iki yolda kullanılabilir. (ortak yol)



Şekil 4: Koagülasyonun Ekstresek Yolu.

Normal gebeliklerin yaklaşık %6-10'unda özellikle 3. trimester sonuna doğru herhangi bir obstetrik komplikasyona yol açmayan hafif bir trombositopeni görülmektedir (182). Gebeliğin koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi gebeliğin 3. ayından itibaren belirgin hale gelmektedir. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gebelik sırasında artış gösterir (183,184) Bu artış özellikle fibrinojen, Faktör VII, VIII, X açısından çok belirgindir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve von Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar.

Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyrederek. Gebelikteki plazma artışı da gözönünde bulundurulursa fibrinojendeki artış en belirgin olanıdır. Aynı şekilde Faktör VII 2. trimesterde %200'lere varan bir artış gösterir ve gebeliğin sonuna kadar bu yüksek seviyelerini korur. Faktör VIII gebeliğin son trimesterinde en yüksek değerlerine ulaşırken, Faktör X gebeliğin son trimesterinde %200'lük bir artış gösterir. Faktör XII ise gebeliğin ikinci yarısında daha az düzeyde bir artış gösterir. Gebelik sırasında Faktör XI ve XIII düzeyi ise %70'lere varan bir azalma göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte esasen önemli bir değişiklik göstermedikleri söylenebilir (185). Mc Coll ve arkadaşlarının yaptıkları 239 kadının gebelikleri sırasında izlendiği prospektif bir çalışmada gebelerin %38'inde kazanılmış APC rezistansı geliştiği, bu durumdan Faktör V ve VIII düzeylerindeki artış ve serbest Protein S düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğu belirtilmiştir (184). Koagülasyon proteinlerinde görülen bu artıştan çeşitli hormonların, özellikle östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (183,184,186) . Gebelik sırasında hafif artış gösteren fibrin yıkım ürünleri (FDP) ise fibrin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Gebelikte arttığı düşünülen fibrinopeptit A düzeyleri de (trombin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşmesi sırasında açığa çıkar) yine fibrin oluşumunun arttığını göstermektedir.

Doğal antikoagulanlar koagülasyon reaksiyonlarını çeşitli aşamalarında kontrol altına alan plazma proteinleridir. Bunlardan bir kısmı serin proteazları inhibe etmekle görevlidir. Serpinler adı verilen bu plazma proteinlerinden başlıcaları heparin/antitrombin III sistemi, Protein C, Protein S sistemi ve Tissue Factor Plasminogen İnhibition (TFPI) sistemleridir. Vasküler sistemde sürekli olarak düşük miktarlarda Faktör X ve Faktör V aktive olmakta ve bu aktive olmuş koagülasyon faktörleri trombosit reseptörlerine bağlanarak protrombinaz kompleksi ve trombin oluşumuna yol açmaktadır. Doğal antikoagülanlardan antitrombin III (AT III), trombin başta olmak üzere aktive olmuş Faktör X, IX, XII'yi inaktive eder. Gebelikte AT III'ün seviyesinde önemli bir değişiklik

olmasa da doğum sırasında ve doğumu izleyen bir hafta içerisinde düzeylerinde azalma gözlenir (182,187). Ancak gebelik sırasında artan plazma volümü gözönüne alınırsa gebelikte AT III düzeyinin sabit kalabilmesi, ancak sentezinin artmış olması ile mümkün olacaktır. Prokoagülan proteinlerden Faktör V ve Faktör VIII bir doğal antikoagülan olan Protein C tarafından proteolizle parçalanarak inaktive edilir. Protein S ise Protein C'nin bu proteoliz ile inaktivasyon reaksiyonlarındaki kofaktörüdür. Protein C gebelikte sabit kalır yada hafif artışlar gösterirken Protein S önemli ölçüde azalır (179). Prokoagülan ve antikoagülanların gebelik sırasında gösterdikleri bu değişiklikler prokoagülanların lehine, yani trombus oluşmasına yatkın yeni bir denge sağlayacaktır. Postpartum dönemde gebelik sırasında oluşan hemostatik parametre değişiklikleri hızla normale döner. Bunlar içerisinde en çabuk düzelen fibrinolitik aktivitedir. Plasentanın ayrılması ile birlikte plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesi düşer ve fibrinolitik aktivite hızla artar. Postpartum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAI seviyelerinin hızla düşmesinin yanısıra doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, tPA) artışında sorumludur tPA düzeylerindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plasentanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (186,188) .

Sonuç olarak sağlıklı bir gebelikte çeşitli koagülasyon proteinlerinin artması, bazı antikoagülan proteinlerin ve fibrinolizin azalması ile geçici bir hiperkoagülabilité dönemi gelişmektedir.

2.4.2. Fibrinojen Moleküler Yapısı ve Klinik Kullanımı

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı (340,000) bir proteindir ve plazmada 100-700 mg/dl arasında bulunur. Fibrinojen heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşmaktadır. Üçlü oluşumun ikili kısmı negatif yük taşıyarak kümeleşmeyi engelleyen en terminal bölgelerin son kısmıyla bağlantı kurarlar. Trombin fibrinojen üzerine etki ederek 4 Arg-Gly bağının ayrılmasına neden olur ve bu şekilde 4 küçük peptid alfa ve beta zincirinin son kısmından uzaklaştırırlar. Bu işlem yumuşak pıhtı kümeleşmesini sağlayan fibrindeki negatif yükleri azaltır ve daha sonra transglutaminasyon reaksiyonu (faktör XI-IIa) ile çapraz ilişkiye girerek sert pıhtı oluşturur. Fibrinojen karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki konsantrasyonu azalır. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezin inhibisyonunu ise TNF- α , IL-1 β yapar. Fibrinojen düzeyleri popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da batılı popülasyonlara oranla ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (189). DROCAM çalışması fibrinojen düzeyinin normal plazma değerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır (190).

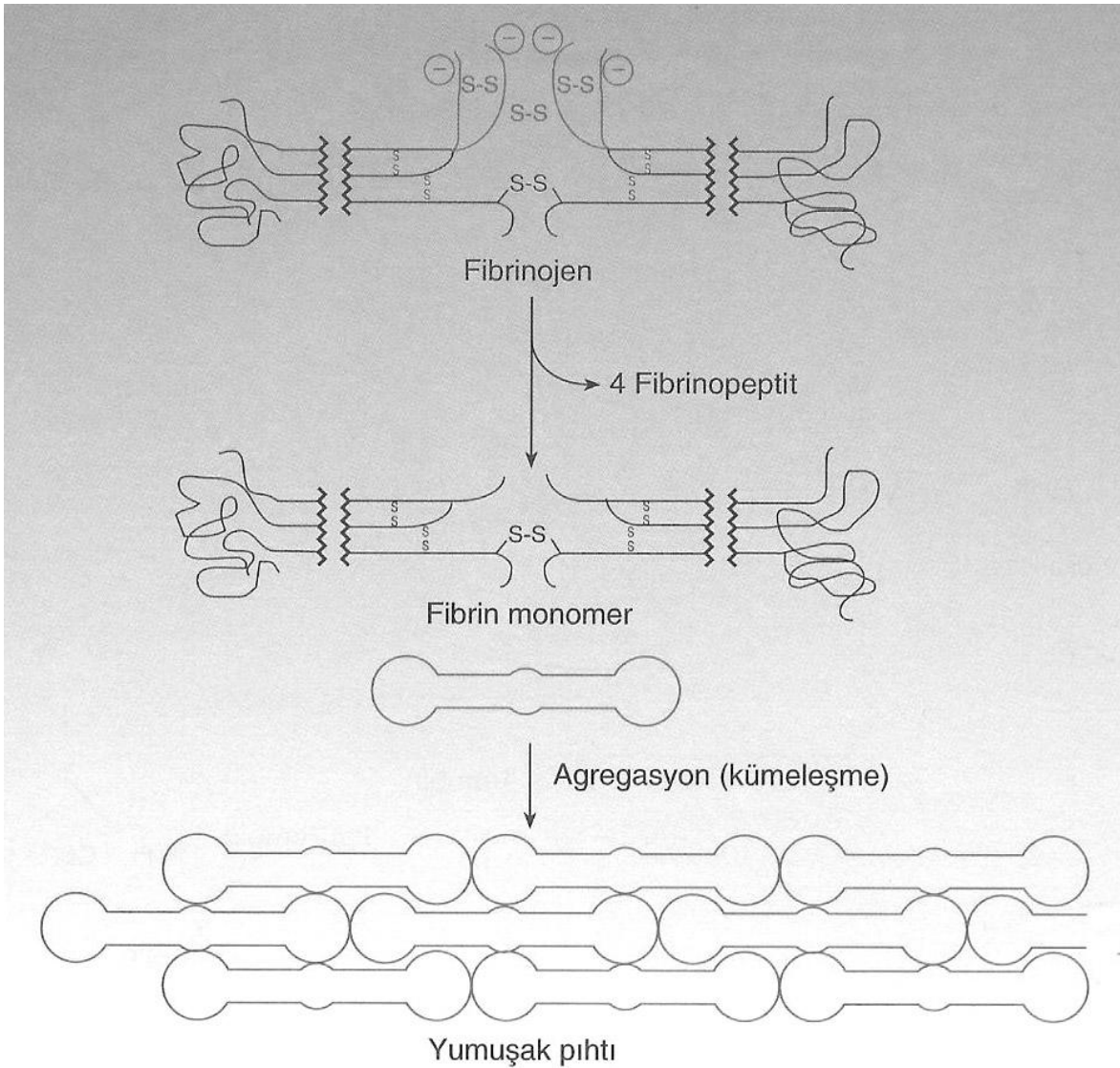
Düşük:<2.36g/l (236mg/dl)

İlımlı:2.36-2.77g/l (236-277mg/dl)

Yüksek:>2.77g/l (277mg/dl)

Patolojik durumlarda kapillerlerin geçirgenliği arttığında , fibrinojen doku sıvısına sızar ve pıhtılaşma süreci başlar. Trombin proteolitik kapasitesi olan protein yapısında bir enzimdir.

Trombin her fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidleri ayırır ve bunun sonucunda fibrin monomeri oluşur. Birçok fibrin monomer molekülleri polimerizasyona uğrayarak pıhtı retikulumunu oluşturur (191).



Şekil 6. Fibrinojenden pıhtı oluşumu mekanizması

Fibrinojenden pıhtı oluşumunu sağlayan 2 yol vardır; bunlar intrinsik ve ekstrinsek yollardır. Kan akımının kısıtlandığı bir alanda veya doku hasarı olmaksızın anormal bir

damar duvarına karşı yanıt olarak kırmızı trombüs oluşumunun başlaması ekstrensek yol tarafından yürütülür. Doku hasarına yanıt olarak fibrin pıhtısının oluşmaya başlamasında ise intrensek yol etkilidir. Bu yollar protrombinin trombine aktivasyonunu ve fibrin pıhtısını teşkil etmek üzere fibrinojenin trombin tarafından katalizlenen parçalanmasını kapsayan bir ortak sonlanma yolunda birleşirler. İntrensek, ekstrensek ve ortak sonlanma yolları komplekstir ve farklı proteinleri kapsarlar. Genellikle bu proteinler 4 tipte sınıftandırılırlar: (1) Koagulasyon olayı esnasında aktive olan serine bağımlı proteazların zimojenleri, (2) Kofaktörler, (3) Fibrinojen ve (4) Fibrin pıhtısını stabilize eden transglutaminaz.

Düşük fibrinojen seviyeleri; konjenital ve kazanılmış hipo- ve afibrinojenemi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), trombolitik tedavi sonrası, akut / kronik karaciğer hastalıkları, akut hemoraji, yanık, asit, şok tablolarında görülür. Akut faz proteini olması nedeniyle geçici fibrinojen düzeyi yüksekliği; travma, postoperatif, miyokard infarkt ve enfeksiyon durumlarında görülür. Ayrıca kanser, stress, oral kontraseptif kullanımının fibrinojen düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (192,195). Yapılan çalışmalarda fibrinojen düzeyinin yaşın ilerlemesiyle arttığı, yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (192, 193,194).

Artmış plazma fibrinojeni, vasküler endoteliyal inflamasyon sonucu oluşan arterial yada venöz trombüs riskini artırır. Fibrinojen sentezini etkileyen olası birçok mediyatör vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma yerel etik kurul tarafından onaylandıktan sonra, çalışmamız kapsamına alınmış hastaların tamamı Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran ve kriterlere uygun olan hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmada kullanılan laboratuvar kitleri tezin araştırmacısı olan Dr.Serçin Ordu tarafından sağlanmıştır.

Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce; hastanın yaşı, gebelik sayısı, paritesi, daha önceki gebeliklerindeki abortus sayısı, sistemik hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı vb), madde kullanma alışkanlığı (sigara, alkol, ilaç vs), kan grubu uyumsuzluğu, son adet tarihinin ilk günü öyküleri sorgulandı. Sistemik hastalık öyküsü olan, özgeçmişinde abortus için bilinen etyolojik faktör öyküsü bulunan, akraba evliliği olan, uterin anomali saptanan, Rh uygunsuzluğu bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne gebelik takibi amacıyla (kontrol grubu) ile başvuran, 0-20 gestasyonel hafta arasındaki 30 hasta ve polikliniğimizde missed abortus olduğu tespit edilmiş 6 ile 20. gestasyonel haftaları arasındaki 30 hastadan bilgilendirilmiş onam formunun okunarak rızalarının alınmasından sonra kan örnekleri toplandı. Kan örnek sonuçları iki gruba ayrıldı. Bu iki hasta grubu arasındaki farkı vurgulamak için komplike olmamış normal gebeliği olan ve devam eden grubu “kontrol grubu”, missed abortus olguları ise “ missed abortus grubu” olarak adlandırıldı.

Komplike olmamış normal gebeliği olan kontrol grubunda olguların ortalama yaşı 27.80 (20- 37), missed abortus grubunda 30,03 (22- 39) idi.. Klinik olarak missed abortus saptanan olgular çalışma grubuna alındılar. Kontrol grubu olarak ise rutin obstetrik takip ve bakımı yapılan, herhangi bir komplikasyon barındırmayan, ultrasonla gebeliği tespit edilmiş 20. gestasyonel haftadan küçük gebelikler çalışmaya alındı. Gebelik haftası düzenli adet görenlerde son adet tarihine göre ve transvajinal ultrason ile CRL veya GS (gestasyonel kese) ölçümleri yapılarak tespit edildi. Son adet tarihinden emin olmayanlar ve son adet tarihi ile ultrason ölçümüne göre hesaplanan gestasyonel büyüklük arasında 1 haftadan fazla fark olanlarda CRL ölçümü esas alınarak gestasyonel hafta hesaplandı. Kontrol grubunun tamamında fetal kalp atışları izlendi ve anormal bir ultrason bulgusuna rastlanmadı. Missed abortus grubunun tamamında fetal kalp atışları izlenmedi. Missed

abortus grubunda fetal ölüm tespit edildikten sonra gebeliklerin boşaltılması için kliniğimizde tedavi şartı aranmadı.

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

Her iki çalışma grubunun antekubital venalarından Fibrinojen için %3,8 sodyum sitratlı anti koagülanlı tüplere kan alındı ve hematoloji laboratuvarına gönderildi. BCS tam otomatik koagulometre cihazında ve Dade-Behring kitleri kullanılarak düzeyi tayin edildi.

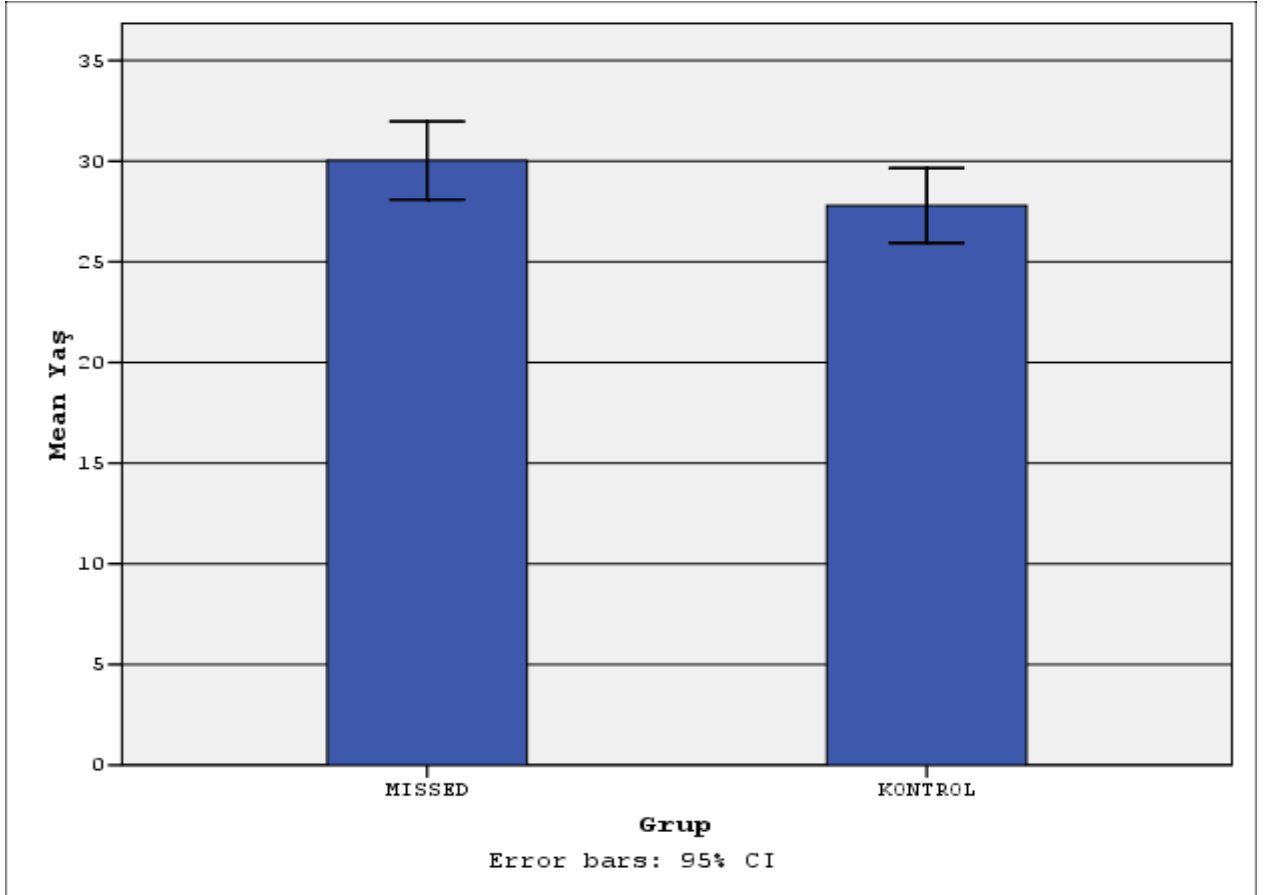
Hematolojik değişkenlerin değerlendirilmesi için yaklaşık 2 ml venöz kan K3 EDTA'lı hemogram tüpüne alındı. MPV değerleri (Beckman Coulter Co.® Lh 780 Analyzer, Germany) cihazında saptandı.

Procalcitonin için alınan kanlar bekletilmeden çalışıldı. Plazma ProC düzeyleri iç yüzeyi monoklonal antiprokalsitonin immunoglobulinleri ile kaplı striplerin kullanıldığı ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) yöntemi ile mini VIDAS analizörü (Bio Merieux, Fransa,ref:30450) BRAHMS PCT kiti kullanılarak tayin edildi.

İstatistiksel Yöntemler: Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 17.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve verinin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin alt gruplarına ait; ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri sunuldu ve bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak değişkenlerin tümünde normal dağılıma uygunluk koşulları sağlanmadığına karar verildi. Dolayısıyla sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında non-parametrik bir yöntem olan Mann-Whitney testinden yararlanıldı. Tüm testler %95 güven düzeyinde çift taraflı olarak yapıldı, alfa hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edildi. Alt gruplara ait değişkenlerin medyan, min, max değerleri ve çeyreklikler halindeki dağılımını gösteren box-pilot yöntemi ile grafikler sunulmuştur.

4.BULGULAR

Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne, istemli gebelik terminasyonu ile başvuran 20. gestasyonel haftadan küçük 30 hasta ve missed abortus saptanan 6 ile 20. gestasyonel haftalar arasındaki 30 hasta yer almaktadır. Çalışmaya, sistemik hastalığı olmayan, özgeçmişinde abortus için bilinen etyolojik faktörü bulunmayan, uterin anomali ve Rh uygunsuzluğu olmayan toplam 60 olgu dahil edilmiştir. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Missed abortus grubundaki 30 olgunun ortalama yaşı 30,03 (22- 39) iken kontrol grubundaki 30 olgunun ortalama yaşı 27.8 (20-37)' dir. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktur ve benzer dağılım göstermektedir.(Grafik-1)



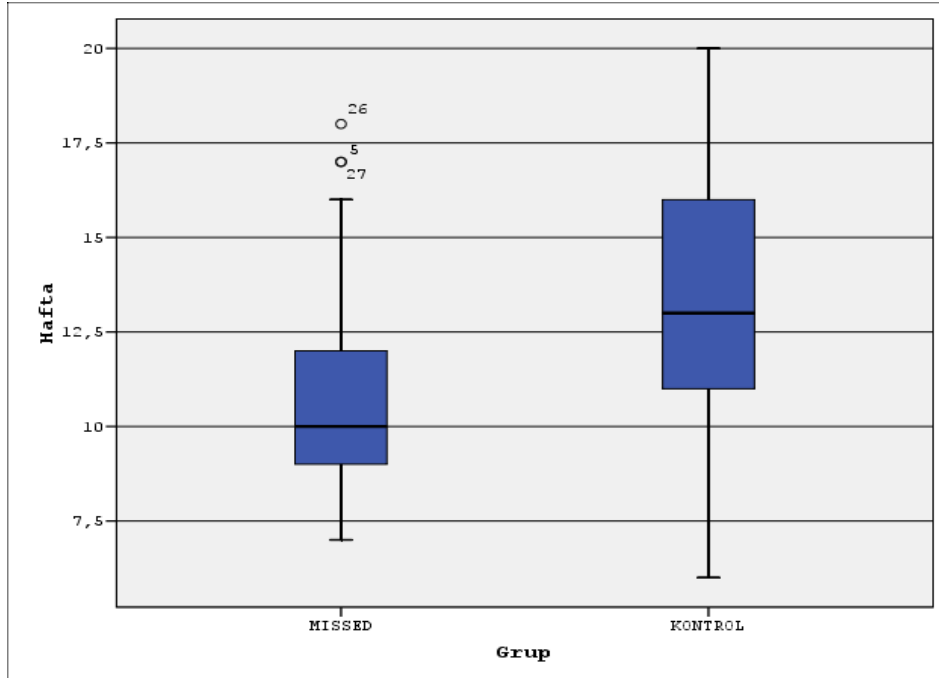
Grafik 1: Missed ve kontrol grubu yaş median değerleri sırasıyla median değerleri; median 30±8 (min 22, max 39) ve median 27,5±7,5 (min 20, max 37).istatistiksel farkın saptanmadığı yaş bakımından homojen iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya kabul edilen 60 olgudan 27 kadın nullipardır. Missed abortus grubunda 14 olgu, kontrol grubunda 13 olgu nullipardır. Obstetrik özgeçmiş bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 1).

Tablo :1 Missed abortus ve istemli evokuasyon grubu obstetrik özgeçmisi

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Parite	m	30	,79	,976	,224
	k	30	,87	,834	,215
abort	m	30	,42	,961	,221
	k	30	,33	,488	,126
özgeç	m	30	,11	,315	,072
	k	30	,20	,414	,107
gravida	m	30	2,11	1,410	,323
	k	30	2,40	1,242	,321

Gebelik haftalarını karşılaştırdığımızda missed grubu olguların gebelik haftası ortalaması 10 (18-7), kontrol grubu olguların ise 13 (20-6) dür. (Grafik 2)

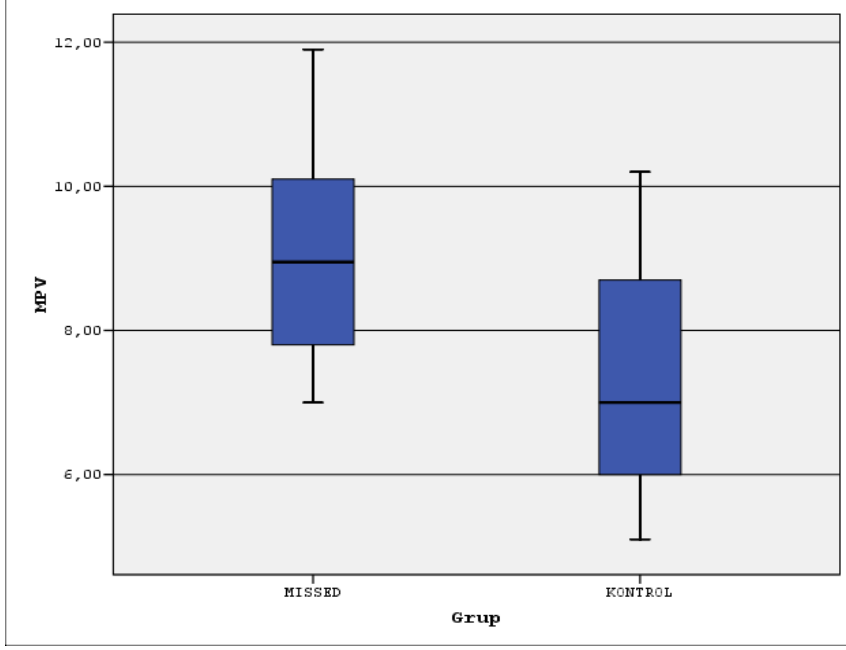


.Grafik 2: Gebelik haftası median değerleri missed ve kontrol gruplarında sırasıyla median 10 (min 7,max 18) ve median 13 (min 6, max 20).

TABLO 2: Çalışma gruplarının haftalarına göre abortus görülme sıklığının değerlendirilmesi

Abortus haftası	Missed (n:30)	%	Kontrol (n:30)	%
6	0	0	1	3,3
7	3	10	1	3,3
8	4	13,3	2	6,6
9	7	23,3	0	0
10	3	10	3	10
11	4	13,3	2	6,6
12	3	10	4	13,3
13	0	0	3	10
14	1	3,3	1	3,3
15	0	0	3	10
16	2	6,6	5	16,6
17	2	6,6	1	3,3
18	1	3,3	2	6,6
19	0	0	1	3,3
20	0	0	1	3,3

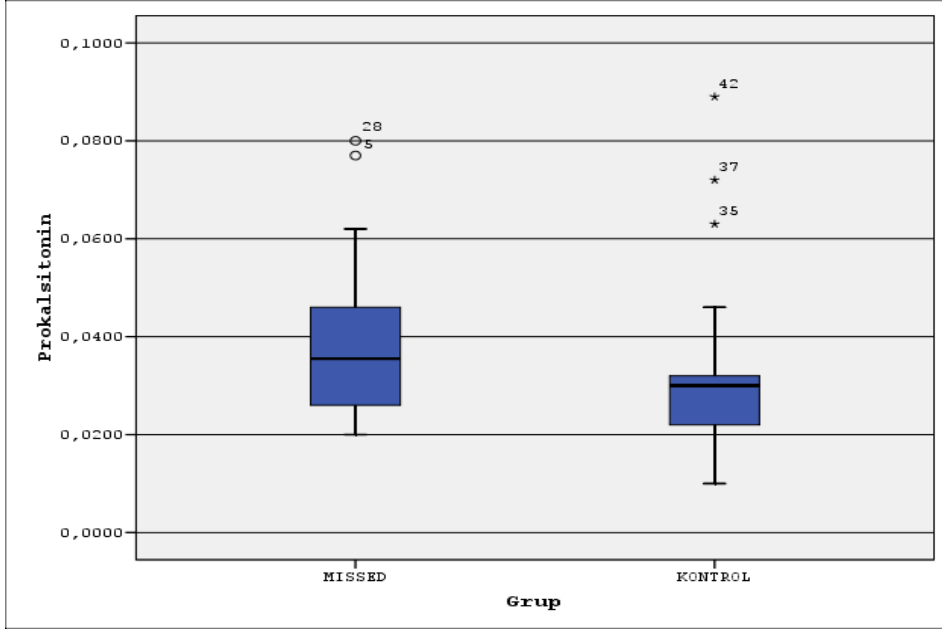
Missed grubundan 6 olgu, kontrol grubundan 7 olguda daha önce bir kez missed abortus öyküsü vardır.



Grafik 3: Ortalama trombosit hacmi (MPV:mean platelet volume) çalışma grubunda ortalama değeri $8,95 \pm 1,42$, kontrol grubunda $7 \pm 1,65$ idi. Missed grubunda ortalama trombosit hacmi düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ($p < 0,0001$)

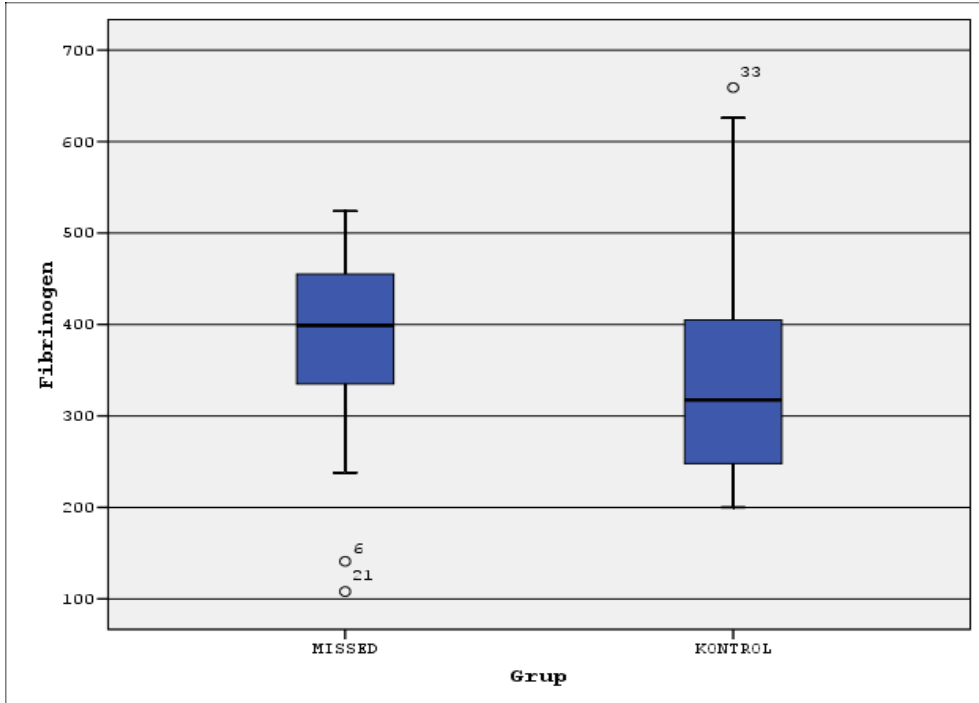
Ortalama trombosit hacmi ile korelasyonu açısından değerlendirdiğimiz trombosit düzeyleri çalışma grubunda ve kontrol grubunda ortalama değerleri sırasıyla $197 \pm 50,7$ ve $235,5 \pm 82,1$ idi. Trombosit sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşüktü ve bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlı idi. ($p:0,005$)

Prokalsitonin için; çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık olmasa da ($p:0,110$) çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksekti.



Grafik 4: Prokalsitonin düzeyleri için missed ve kontrol gruplarında median değerler sırasıyla median 0,035 (min 0,020, max 0,080) ve median 0,030 (min 0,010, max 0,089) istatistiksel anlamda fark saptanmadı. (p>0,05)

Fibrinojen düzeylerinin ortalama değerleri çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla; 399±104 ve 317,5±124,4 idi, istatistiksel olarak farklılık yoktu(p:0,090). (grafik 5)



Grafik 5: Fibrinojen düzeyleri için missed ve kontrol gruplarında median değerler sırasıyla median 399 (min 108, max 524) ve median 317,5 (min 200, max 659) istatistiksel anlamda fark saptanmadı.(p>0,05) (p:0,090)

5. TARTIŞMA

Missed abortus birçok etyolojik faktör ile karşımıza çıkan, birinci trimesterin önemli bir klinik sorunudur. Kromozom anomalileri, malformasyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar ve çevresel etmenler gibi faktörler missed abortus nedeni olabilmektedir (196). Abortus etyolojisine yönelik araştırmalarda olguların yarısında altta yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (196,197).

Çalışmamızda missed abortusta etyoloji tam olarak belirgin olmamasına ve enfeksiyöz nedenlerin nadir nedenler arasında sayılmasına rağmen, subklinik maternal enfeksiyonların ya da olası intraamniyotik enfeksiyonların ortaya konmasında prokalsitoninin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

ProCT için normal gebelik düzeylerine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Morgenthaler ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada ProCT düzeyleri yeni sensitif bir metodla ölçülmüş ve sağlıklı gebelerle gebe olmayan insanlar arasında fark gözlenmemiştir(198). Bizim çalışmamızda hem çalışma hem kontrol grubunda ortalama prokalsitonin düzeyleri normal sağlıklı insan kan ProCT düzeyleri ($0.033\pm 0.003\text{ng/mL}$) ile benzer bulundu(199). Çalışma grubunda kontrol grubuna göre ortalama düzeyler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti. Bu missed abortus etyolojisinde enflamatuvar sürecin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Prokalsitoninin plasental dokularda üretimi veya plasental bariyeri geçişi hakkında kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Küçük molekül ağırlığı nedeniyle plasental bariyeri geçebileceği düşünülmektedir. Bu konuda tek çalışma 2000 yılında Gregor ve ark. tarafından yapılmış ve amniyotik sıvıda ProCT tanımlanmıştır. Ancak saptanan ProCT maternal veya fetoplasental kaynaklı olabileceğinden ProCT'nin plasental geçişi konusunda kesin olarak yorum yapılamamaktadır (201).

Literatürde missed abortus ya da erken gebelik kayıpları ile prokalsitonin ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Literatürde obstetrik anlamda erken doğum tehdidi ve EMR olguları ile ilgili prokalsitonin ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Torbe ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, membranları intakt, preterm eylemdeki hastaların servikovaginal sekresyonlarında ProCT saptanmış, ancak aktif doğum eyleminin başlaması ve enfeksiyon işaretleri ile ProCT konsantrasyonları arasında ilişki

bulunmamıştır(202). Araştırmacıların 2004 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise preterm eylemde, sağlıklı gebe kontrollere göre maternal prokalsitonin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (200). Aynı çalışmada, duyarlılığı düşük olan LUMItest kullanılmış ve sağlıklı gebeler ile erken doğum tehdidi olan gebelerde ProCT konsantrasyonları, literatürde belirtilen sağlıklı insanların ProCT düzeylerinden yüksek olarak gözlenmiştir.

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu ve sepsiste prokalsitonin serum düzeyi sınır değeri olarak 0.5ng/mL belirlenmiştir. Ancak bu düzey sağlıklı insanlardaki kan ProCT değerinin 10 katından daha fazla olup, lokalize veya subklinik enfeksiyonları belirleyecek net cut-off değerleri oluşturulamamıştır. Literatürde, prokalsitonin ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda LUMItest kullanılmıştır. Günümüzde bu testin sensitivitesinin subklinik enfeksiyonlarda ayırıcı tanı için yeterli olmadığı bilinmektedir ve araştırmalar için LUMItestten yaklaşık 8 kat daha sensitif olan kryptor ile ölçüm önerilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada serum ProCT düzeyleri ELFA yöntemiyle, kryptor ile ölçülmüştür.

MPV, platelet boyutlarını en doğru gösteren belirteçtir ve platelet fonksiyonunun markeri olarak düşünülmektedir. MPV, tromboz eğiliminde, protrombotik faktör tromboksan a2'nin fazlalığına tepki olarak trombosit fonksiyonlarındaki artışa bağlı olarak artış göstermektedir.(133)

Trombositler agrege olunca retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenmekte, trombosit sayısı azalarak trombosit sentez ve salınımına neden olmakta, böylece volümü daha büyük olan genç trombositler dolaşıma salınmaktadır. Bir çok çalışma artmış trombosit volümünün trombositlerdeki artmış yıkımı yansıttığını göstermiştir (219, 220, 221, 222). Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir.(155) Diğer maternal trombofili nedenleriyle birlikte hiperkoagülabilité sonucu plasental perfüzyon azalmakta ve fetüs kaybedilebilmektedir.(150)

Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. MPV, tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir (203,204). Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması araştırmacılar için büyük avantajdır (205). MPV'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önem taşımaktadır (206). Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içermekte (206) ve adezyona ve agregasyona daha yatkın olmaktadır. (207). Büyük trombositlerin stoplazması içerisinde, kalsiyum, tromboksan A2, serotonin, PF4 ve β -tromboglobulin gibi maddelerin

yüksekliği yanında platelet aktivasyonu göstergesi kabul edilen adezyon molekülü ekspresyonunda da bir yükseklik tespit edilmiştir. (207,208,209). Tüm bu sonuçlar büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olduğunu göstermektedir(209,210).

Literatürde; diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (214). Ayrıca MPV artışının trombosit büyüklüğü ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (211,212,213). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi platelet fonksiyonunun belirleyicilerinden birisi olarak değerlendirilmektedir(215). Trombositlerin hacmi trombopoez safhasındayken megakaryositler daha parçalanmadan önce belirlenebilmektedir. Trombosit boyutunun öncü hücre (megakaryosit gibi) dönemlerinde belirlenmesinde, IL-3 veya IL-6 gibi sitokinler önemli rol oynamaktadır.(215) Megakaryositlerin çekirdeğindeki artmış kromatin içeriğinin büyük ve hiperaktif trombosit oluşumuna yol açacağı belirtilmiştir (216). Normal dolaşımında disk şeklinde hareket eden trombositler, aktive olduklarında disk-küre şekline dönüşüm göstermekte ve pseudopodia oluşturmaktadırlar. Megakaryosit farklılaşma ve trombosit oluşum süreci destrüksiyonuna yanıt olarak meydana gelen bir takım humoral faktörler ile yönlendirilmektedir (217).

Literatürde missed abortuslarda MPV düzeyinin ilişkisini araştıran yalnız bir çalışma bulunmaktadır. 2011 yılında Kosus ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada missed grubunda komplike olmamış normal gebeliği olan kontrol grubuna göre MPV düzeyleri istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksek oranda saptanmıştır.(p:0,055) (218). Bizim çalışmamızda da missed grubunda MPV anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0,0001).

MPV için obstetride literatür incelendiğinde preeklampsi ile ilgili çalışmalar sayıca daha fazla gözlenmektedir. Bu çalışmalarda MPV'nin preeklampsi şiddetiyle ilişkisi ağırlıklı olarak çalışılmıştır. Bunlardan birkaçından burada bahsetmek MPV'nin klinik kullanımına örnek teşkil etmesi açısından önemlidir.

Boriboohirunsarn ve ark. yapmış oldukları çalışma sonucunda, preeklampside trombosit sayısı henüz değişmeden MPV değerlerinde artış görüldüğü ve trombositlerdeki fonksiyon bozukluğunun tespiti için MPV'nin iyi bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak preeklampsi tablosunun ya da şiddetinin belirteci olup olmadığının açıklanabilmesi için ileri çalışmalara gerek olduğunu vurgulamışlardır (224).

Gioia ve ark., 57'si preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olan çalışma grubunu, 145 normotansif gebeden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak yaptıkları bir

çalışmada, çalışma grubunu fetal ve maternal arteriyel dopplerinde anormallik olup olmamasına göre 2 gruba ayırmışlar ve sonuçta anormal Doppler bulgularına sahip grupta MPV değerini anlamlı olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır (225).

Şahin ve ark., hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve eklampsi tanısıyla izlenen gebeler ile normal gebelerin ortalama trombosit hacmi değerlerinin dağılımını inceledikleri çalışmaya 45 hafif preeklampitik gebe, 31 eklampitik gebe, 50 adet normal gebeyi dahil etmişlerdir. Çalışmada, ortalama trombosit hacmini ağır preeklampitik grupta, hafif preeklampitik grup ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak izlemişlerdir. Bunun sonucunda, preeklampsi takibinde, MPV'deki değişimi incelemişler ve özellikle hastalığın şiddetini belirlemede bir gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır (226).

Jaremo ve ark., 18 preeklampitik gebe ve 11 normal gebeden oluşan 3. trimesterde bulunan gebelerde; doğum öncesi, doğum sonu 3. ve 12. aylarda trombosit miktarı, MPV, nötrofil-monosit miktarı, sirkulasyondaki P-selektin, interlokin-6 ve myeloperoksidaz seviyelerini karşılaştıran bir çalışmada; preeklampitik kadınların normal gebelere göre daha düşük trombosit miktarına ($p<0.001$) ve daha yüksek MPV değerine sahip olduklarını saptamışlardır. Kontrol grubundaki gebelerin doğum sonrasında ölçülen MPV değerleri doğum öncesi ile benzer olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek maternal kan basıncı ile yükselmiş MPV değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (227). Çalışmalarında, preeklampsinin şiddeti arttıkça trombosit sayılarının daha düşük bununla birlikte MPV değerinin hem doğum öncesi hem de doğum sonrasında daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Dündar ve ark., 1336 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada normotansif gebeler ile karşılaştırıldıklarında preeklampitik gebelerde ortalama trombosit hacminin aşamalı olarak arttığını bulmuşlardır (228).

MPV'nin trombotik ve inflamatuvar süreçle ilgili bağıntısının çalışıldığı çalışmalardan biri de Bozkurt ve ark. yaptığı MPV'nin gestasyonel diyabetli 100 gebe ve sağlıklı 100 gebede karşılaştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda da bizim çalışmamıza benzer şekilde MPV gestasyonel diyabetli çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış ve mikro ve makrovasküler düzeyde fetal ve maternal komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gözlenmiştir (229).

Çoban ve ark., 2007 yılındaki çalışmalarında bozulmuş glukoz toleransı olanlarda MPV 'nin yüksek olduğunu bulmuşlar ve T2DMdeki mikro ve makrovasküler komplikasyonlar diyabet tanısı konmasından daha önce başladığından, bu iddianın akla yatkın gözüktüğünü ifade etmişlerdir (242).

MPV'nin miyokard infarktüsü, tromboembolizm, inme, iskemik hastalıklar gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bir marker olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar da literatürde geniş olarak yer almıştır. Bu çalışmalardan Martin ve arkadaşları (230) artmış ortalama trombosit hacminin kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğunu öne sürülmüştür. Aynı şekilde Pizzuli ve arkadaşları ile Senaran ve arkadaşları tarafından da iskemik kalp hastalığında ortalama trombosit hacimindeki artışın beraberinde trombosit sayısında azalma (Yeşilbursa ve ark.) olduğu bildirilmiştir. (231,232,233). İskemik kalp hastalıklarında ortalama trombosit hacminde artış gözlenmesinin, kalp yetmezliğinin akut fazında görülen katekolamin stimülasyonundan sonra dalaktan salınan büyük trombositlerin sayısında artış nedeni ile olabileceğini ifade etmişlerdir (234).

Bath ve ark. yaptıkları çalışmada, 5 yıl içinde inme ya da geçici iskemik atak geçiren 6105 hastayı ortalama 3.9 yıl takip etmişler ve öncesinde serebrovasküler hastalık öyküsü olan yüksek riskli kişilerde inme riski ile MPV arasında pozitif bir birliktelik göstermişlerdir. MPV deki her 1 femtolitrelik artışın inme riskinde %12 lik artmış rölatif risk ile birlikte olduğunu saptamışlardır. Bu gözlenen birlikteliğin diğer belirleyici etmenlerden bağımsız olduğu öne sürülmüş ve hemorajik inme ve büyük koroner olaylar ile birlikteliği gösterilememiştir (235). O'Malley ve ark. yaptığı çalışmada daha önceden iskemik inme geçirenlerle, geçirmeyenlerin MPV değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (236).

Gebelik esnasında plazma fibrinojen miktarının gebelik ayları arttıkça ona paralel olarak arttığı iddia edilmektedir. PLAS çalışması(237) 16-18. haftalarda fibrinojen miktarını % 370 mgr/dl ve 37. haftada % 440 mgr/dl olarak bulurken, FLETCHER çalışması(238) fibrinojen miktarını gebeliğin başlangıcında % 235 mgr/dl doğum öncesi ortalama fibrinojen değerlerini de % 385 mgr/dl olarak saptamıştır. KENNAN çalışması(239), gebeliğin 37-39 haftala-rında plazma fibrinojen konsantrasyonunu % 430 mgr, KASPER çalışması(240) normal gebelikte fibrinojen konsantrasyonlarını ikinci trimesterde % 335 mgr, üçüncü trimesterde ise % 432 mgr/dl olarak bildirmiştir. Tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak çalışmamızda fibrinojen üst sınır değeri %380 mg olarak kabul edilmiştir. Buna göre, missed grubunda 17 olgu(%76) , kontrol grubunda 10 olgu (%33) bu sınırın üzerinde , hiperfibrinojenemi olarak değerlendirilmiştir.

Mollamahmutoğlu ve ark.'nın 2011 yılındaki çalışmasında 28 missed abortus ve 28 normal gebede fibrinojen, troponin, CRP düzeylerinin karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek, fibrinojen düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu, troponin I düzeylerinde ise fark olmadığını bulmuşlardır (241)

Yapılan çalışmalarda hipofibrinojeneminin (<150 mg) intrauterin fetal kayıp üzerinden en az 4 hafta geçtiğinde saptandığı ortaya konmuştur. Dört haftanın altındaki kayıplarda hipofibrinojenemi saptanma insidansı %10 olarak bulunmuştur. Tüm fetal kayıplarda ise bu insidansın %30 olduğu ifade edilmektedir. (243)

Bizim alışmamızda fibrinojen değeri 150 mg'ın altında yalnız bir olgu bulunmaktadır. Bu olgunun daha önce gebelik kontrolü olmadığı için fetal kaybın üzerinden kaç hafta geçtiği bilinmemektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte missed grubunda kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyini daha yüksek saptadık. Bu intrauterin kaybın üzerinden uzun bir süre geçmeden bakılan fibrinojen düzeylerine bağlı olabileceği söylenebilir. Bu fibrinojen yksekliliğinin gebeliğin ilerleyen haftalarına bağlı olarak mı yüksek olduğu, trombotik bir olayın nedeni olarak mı düşünüleceği konusunda daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Missed abortusda birçok etyolojik faktör rol almakla birlikte nadir nedenler arasında sayılan enfeksiyöz nedenleri ve sporadik gebelik kayıplarında trombotik bir faktör olarak MPV'nin marker olarak kullanılabilirliğini ve fibrinojenin bu bağlamda yerini değerlendirmeye çalıştık.

Missed abortusla sonuçlanan gebeliklerde özellikle bizim seçtiğimiz missed grubu olgularda olduğu gibi; açıklayabilecek bir risk faktörü bulunmayan grupta MPV'nin istatistiksel anlamda yüksek bulunması MPV'nin trombotik faktör olarak kullanılabilirliği konusunda umut verici olmuştur. Özellikle literatürdeki şuan itibariyle MPV'nin kullanım alanı olarak ikinci çalışma olması ve bizim çalışmamızla birlikte her iki çalışmanın da anlamlı olması bu umudu pekiştirmiştir. Bunun fizyolojisi olarak da kısaca; trombositlerin agregre olduğunda retiküloendotelial sistem tarafından temizlenip, trombosit sayısı azalarak trombosit sentez ve salınımına neden olduğu, böylece volümü daha büyük olan genç trombositlerin dolaşıma salındığını bilmek önemlidir. Bir çok çalışma artmış trombosit volümünün trombositlerdeki artmış yıkımı yansıttığını göstermiştir. Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir. Diğer maternal trombofili nedenleriyle birlikte hiperkoagülabilité sonucu plasental perfüzyon azalmakta ve fetüs kaybedilebilmektedir.

Literatürde ProCT kullanımında 0,5'in altındaki değerlerle ilgili çalışmalar nerdeyse hiç bulunmamaktadır. Bu ProCT ölçüm yöntemlerinin duyarlılığıyla ilgilidir. Artık daha duyarlı kit ve cihazlarla 0,5'in altındaki değer aralıklarında da yorumlamalar yapılabilmektedir. Subklinik intraamniyotik enfeksiyonlar, sepsis, alt solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonların erken döneminde IL-6 ile birlikte ilk yükselen değerlere sahip olması ve takipte de bunun avantajının kullanılabilirliği önemlidir. Çalışmamızda hem missed abortus grubunda hem de kontrol grubunda ProCT düzeyleri 0,5'in altında idi. Missed grubunda istatistiksel anlamlılık taşımasa da kontrol grubuna göre proCT düzeylerini yüksek olarak bulduk. Bu bulgunun subklinik olarak herhangi bir enfeksiyonu ifade edebileceğini ve bunun da intrauterin bir gebelikte daha ilk trimesterden itibaren komplikasyonlara neden olabileceğini gösterdiğini düşündük.

Kontrol grubuna oranla missed abortus olgularında daha yüksek saptadığımız fibrinojen düzeyleri, intrauterin kaybın üzerinden uzun bir süre geçmeden fibrinojen düzeylerine bakılmasına bağlı olduğu söylenebilir. Normal kontrol grubuna göre missed grubunda saptadığımız

yüksek fibrinojen değerleri gebeliğin ilerleyen haftalarına da bağlı olabileceğinden trombotik bir neden olarak düşünülebilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuçta, sağlıklı bir gebeliğin oluşumu ve devamı için trombotik, enfeksiyöz faktörlerden uzak bir maternal durum esastır. Protrombotik-trombotik faktör dengesi değiştiğinde ya da enfeksiyöz bir durumda gebelik kayıpları yaşanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics 20 th edition
2. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 5 th edition, 24:628
3. Simpson JL, Carson SA: Causes of fetal loss. In Gray R, Leridon L, Spira F (eds): Symposium on Biological and Demographic Determinants of Human Reproduction. Oxford, Oxford University Press, 1993, p287
4. John O. Schorge, MD. Joseph I. Schaffer, MD. Lisa M. Halvorson, MD. Barbara L. Hoffman, MD. Karen D. Bradshaw, MD. F. Gary Cunningham, MD. Williams Gynecology, 2010, 6:141-142
5. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, et al: Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. JAMA 258:2555, 1987.
6. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, et al: Risk of spontaneous abortion in ultrasonically normal pregnancies. Lancet 2:920, 1984.
7. Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, et al: Spontaneous fetal loss rates in anon-selected population. Am J Med Genet 100:106, 2001.
8. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 5 th edition, 24:629
9. Gandrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dic J* . 2000; 19:679-688.
- 10 Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
11. Ruokonen E, Iikka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2002; 46:398-404.
12. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 20:1-9.
13. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. 14. Oczenski W, Fitzgerald RD , Schwarz S. Procalcitonin:a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology*. 1998; 15:202-209.
15. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora*. 1999; 4:151-155.
16. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*. 1999; 27:34-35.
17. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 483-93.
18. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schuttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35(8): 597-601.

19. Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: An overview. *EXS Regul Angiogenesis*. 1997; 79: 1–7.
22. Peter U, Uzzo NJ, Chu CR et al. Tonic activation of hypoxia inducible factor 1 alpha in avascular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3181-3191.
26. Hu CJ, Chen SD, Yang D Y et al. Promoter region methylation and reduced expression of thrombospondin-1 after oxygen–glucose deprivation in murine cerebral endothelial cells. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2006; 26: 1519–1526.
27. Rodriguez - Manzanique JC, Lane TF, Ortega MA, et al. Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(22): 12485-12490.
29. Harlap S , Shiono PH: Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 2:173,1980
30. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N.Engl.j Med* 1998;319:189-194
31. Harlap S ,Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables: human Embryonic and fetal death. Academic pres,1980, p 145
32. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*
33. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji* 2. baskı 2001 37:533-545
34. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Cilt 1. 1991 Merck yayıncılık İstanbul. 1992;747-60
35. Scoott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7 th edition 10:179
36. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16
37. Blummenfeld Z, Brenner B: Thrombophilia associated pregnancy wastage. *Fertil steril* 72:765,1999
38. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66:24-29
39. Regan L, Braude PR, Trembath PL, influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *Br med J* 1989; 299:541-545
40. Stirrat GM, Recurrent miscarriage, clinical associations, causes and management; *lancet* 336:728,1990
41. Bulletti C, Flamigni C ,Giacomucci E, Reproductive failure due to spontaneous abortion Recurrent miscarriage, *Hum reprod update* 2:118,1996
42. Jonathan S. Berek. *Novak's Gynecology* 13. Edition
43. Maurilus GB, Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars reprod endocrinol*. 9:165,1991.
44. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J ,Cristens P, Olsen J, Melbye M, Maternal age and fetal loss: *BR Med J* 320:1708,2000.
45. Sperroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5 th edition
46. de Crispigny LC, Cooper D, McKenna M: Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med* /:7,1988
47. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, and hCG correlation. *Semin*

ultrasound CT MRI 1990;11:12-21

48. Peter W. Callen Ultrasonography in obstetrics and gynecology 6:73 1997
49. Kadar N, Caldwell BV, Romera R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet gynecol* 1981;58:162-165
50. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, et al. Receiver operator characteristics, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1729-1734
51. 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, 289
52. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 18:1724, 2003
53. Ward KJ, Genetic factor in recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:425, 2000
54. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P: The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 3:418, 1992
55. Witkin SS, Ledger WJ, Antibodies to chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 167:135, 1992
56. Osher S, Persson K, Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage, *Br J Obstet Gynecol* 103:137, 1996
57. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman MI, serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss, *Am J Obstet Gynecol* 145:245, 1983
58. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B, Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol* 183:431, 2000
59. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S, association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: Prospective community based cohort study, *Br Med J* 325:1334, 2002
60. Abalowich M, Gutierrez S, Alceraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63, 2002
61. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843-848
62. Milis JE, Simpson JL, Driscoll SG, Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception, *New Engl J Med* 319:1617, 1988.
63. Sutherland HW, Pritchard CW, Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, *Am Obstet Gynecol* 155:135, 1986
64. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS, hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage, *Lancet* 336:1141, 199
65. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS, Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome, *Br Med J*

297:1024, 1988

66. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M, Cigarette alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion
67. Hughes EG, Brennan BG, Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity, *Fertil Steril* 66:679, 1996
68. Floyd RL, Decoufle P, Hungerfort DW: Alcohol used prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med.* 17:101,1999
69. Kline J, Stein ZA, ShROUT P, Susser M: drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 2:176,1980
70. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB, Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion; a prospective cohort study, *Epidemiology* 7:250,1996
71. Rasch V, cigarette, alcohol and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion, *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:182,2003
72. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G, coffee consumption and the risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation, *Hum Reprod* 13:2286, 1998
73. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Eniarson TR, Koren G, Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies, *AM J Ind Med* 34:288, 1998
74. Gardella JR, Hill JA, 3rd, Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:40, 2000
75. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperin WE, video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 324:727,1991
76. Brent RL, Utilization of developmental basic science principals in the evaluation of reproductive risks from pre and post conception environmental radiation exposures. *Teratology* 59:182,1999
77. Hall EJ: Scientific view of low level radiation risks. *Radiographics* 11:509,1991
78. Leible S, Munoz H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W, Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with müllerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency, *Am Obstet Gynecol* 178:1048,1998.
79. Propst AM, Hill JA, 3rd; Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, *Semin Reprod Med* 18:341,2000
80. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP, Cervical cerclage's role in the pregnant anomalous uterus, *Int J Fertil* 35:164, 1990.
81. Blum M, Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus, *Int Surg* 62:213,1977.
82. Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaidis KH, Ultrasound screening for congenital uterine anomalies, *Br J Obstet Gynecol* 104:1320,1997.
83. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A, Müllerian defects in women with normal reproductive outcome, *Fertil Steril* 56:1192,1991
84. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital müllerian anomalies, *Hum reprod* 12:2277, 1997

85. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD, Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study, *J Assist Reprod Genet* 18:139,2001.
86. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB, Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, *Fertil Steril* 75:405,2001.
87. Goldernberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS, outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility, *Fertil Steril* 64:714,1995
88. Giatras K, Berkeley As, Noyes N, Licciardi F, Lolis D, Grifo JA, Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas, *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 6:155, 1999
89. Tafuri A, Alferink J, Moller P, et al. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* 1995:270630
90. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics* 21th edition
91. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the sappareo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-443
92. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis rheum* 1999;42:1309-1311
93. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-4.
94. Coumans ABC, Huijgens PC, Jacobs C, Schats R, De Vries JJP, Van Pumpus MG: Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:211-4
95. Aerts LAGJM, Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Eskes TKAB: Stereospecific in vitro embryotoxicity of L-homocysteine in pre- and post-implantation rodent embryos. *Toxicol in vitro*. in press.
96. Becker KL, Snider R, Nylén ES.: Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-952
97. Nylén E, Müller B, Becker KM, et al.: The future diagnostic role of procalcitonin levels: The need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis* 2003;36:823-824
98. Müller B, Christ-Crain M, Nylén ES, et al.: Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1867-1868
99. Nylén ES, Jeng J, Jordan MH, et al.: Late pulmonary sequela following burns: Persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med* 1995;89:41-46
100. Snider RH Jr, Nylén ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: Immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552- 560
101. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, et al., Calcitonin precursors: Early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:239-243
102. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al., Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003
103. Briel M, Christ-Crain M, Young J, et al., Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: Study protocol

for a randomized controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005;6:34-40

104. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, ve ark., Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with Standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19

105. Chua AP, Lee KH: Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect* 2004;48:303-306.

106. Maniaci V, Weiss S, Dauber A, ve ark.: Utility of procalcitonin to identify young febrile infants at risk of serious bacterial infections. *Acad Emerg Med* 2007;14:588-591

107. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, ve ark.: Procalcitonin a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:484-487

108. Laifer G, Wasner M, Sendi P, ve ark.: Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11:679-681

109. Llorente E, Prieto B, Cardo L, ve ark.: Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1531-1535

110. Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, ve ark.: Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6:16-23

111. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, ve ark.: Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. *Crit Care* 2004;8:12-20

112. Simon L, Gauvin F, Amre DK, ve ark.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217

113. Distefano G, Cured R, Betta P, ve ark.: Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Pediatr* 2004; 93:216-219

114. Claeys R, Vinken S, Spapen H ve ark.: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-762

115. Gendrel D, Raymond J, Coste J, ve ark.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:875-881

116. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, ve ark. : Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20:169-175

117. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, ve ark.: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-1741

118. Ugarte H, Silva E, Mercan D, ve ark.: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504

119. Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, ve ark.: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Pediatr* 2005; 94:155-158.

120. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39(4):383-390

121. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17-29.

122. Dandona P, Nix D, Wilson MF, ve ark. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–1608.
123. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, ve ark. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28: 950–957.
124. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, ve ark. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363: 600–607
125. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The platelet as a sponge :A review. *Blood* 1961;17:767-774.
126. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. *Wintrobe's Clinical Hematology*; 9. Baskı, 1993-Philadelphia-London.
127. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology eighth edition*. 1991 W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
128. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*. 1992 Apr;39(2):110-27.
129. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST- elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology 1 st ed*. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.2.13.1-19.
130. Muftuoğlu Ekrem, *Klinik Hematoloji, Trombosis ve hemostaz*; 1995, s:501- 502.
131. Goldsmith H.L : *Progress in Hemostasis and thrombosis*. New York , Grune and Stratton. 1972, p:97.
132. Steele P: *Circulation*, 1975, s:358.
133. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
134. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
135. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
136. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
137. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
138. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
139. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
140. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334. 141. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
142. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1993;70:687-690.
143. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986;86:126-127.

144. Threatte GA, Arados C, Ebbe S. Mean trombosit volume: the need for reference method. *Am J Clin. Pathol.* 1984;81:769-72.
145. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
146. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
147. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-
148. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost.* 1987 Aug 4;58(2):714-7.
149. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: the biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megacaryocyte nuclear DNA concentration *Thromb Res* 1983;1:443-460
150. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Pinto CR: acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342
151. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV: Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *S Afr Med J* 1988;73:36-39
152. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA: Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:1052-1056
153. Bozkurt N, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoğlu O: The mean platelet volume in gestational diabetes. *J thromb thrombolysis* 2006;22:51-54
154. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH: platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:443-448
155. Sharpe PC, Trinick T: Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-742
156. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135:16069.
157. Pizulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in trombosit size and count in unstable angina compared to stable angina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-84.
158. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:739-742.
159. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-717.
160. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
161. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
162. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
163. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction.

Lancet 1991;338:1409-1411.

164. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean thrombosit volume and myocardial infarction. Lancet 1992;339:1000-1001.

165. Bath P, Algert C, et al. Association of mean thrombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovasculer disease. Stroke 2004;35:622-

166. Bath W. The routine measurement of thrombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. Thromb Haemost. 1993;70:687-690.

167. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, ve ark. Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 2004;17:11-17.

168. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haemat 1992;14:281-287.

169. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-113.

170. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on thrombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. Am Heart J 1991 ;121:389-394.

171. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased thrombosit size and release reaction in essential hypertension. J Hypert 1987;5:401-406.

172. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in thrombosits from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. Thrombosis Research 1988;50:593-604.

173. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. Stroke 1997;28:115.

174. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases thrombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke 2000;31:2437-2449.

175. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. The thrombosit count, mean thrombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. J Intern Med 1990;227:11-14.

176. Tschope D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al. Increased thrombosit volume sign of impaired thrombopoesis in diabetes mellitus. Klin Wochenschr 1989;15;67(4):253-9.

177. Aliberti G, D'Erasmus E, Vecchi E, et al. Trombosit parameters in aged non-insulin dependent diabetics. Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 21991;255-58.

178. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on thrombosit function in essential hypertension. Hypertens Res 2000;23:567-571.

179. Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. The Lancet, 348(5): 913-916, 1996.

180. Kişnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu: Rekürren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, 1312-1318

181. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. Hum Reprod, 16(5):961-5), 2001.79

182. Letsky EA, Swiet M: Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; Thrombosis and Hemorrhagie Loscalzo J, Schafer AI, Blackwell Scientific Publications, 965-998, 1994.

183. Hellgren M: Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis* 26 (Supplement 4):224-247, 1996.
184. Mc Coll, Walker G: The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJ Obstet Gynaecol*, 106:756-766, 1999.
185. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T: Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost*, 27(2):115-20, 2001.
186. Yuanne S, Linda W, WRS N, MJ S; TW M: Haemostasis in Normal Pregnancy 52(2):176-182, 1984.
187. Greer IA: The challenge of thrombophilia in maternal fetal medicine. *N Engl J Med*, 342:424-425, 2000.
188. Perry KG, Martin JN: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 35(2):338-350, 1992.
189. Kıyan E. Solunum Fonksiyon Testleri. *Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Program ve Özet Kitabı*, 2006:22-42.
190. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758-762.
191. Arthur C. Guyton, Hemostasis and blood coagulation, *Textbook of Medical Physiology*. 1991:392.
192. Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *European Journal of Epidemiology* 2001;17:953-58.
193. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality infarction. *Fibrinolysis* 1991;5:105-8.
194. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:444-51.
195. Scarabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the b-fibrinogen locus in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. *Arteriosclerosis Thromb* 1993;13:886-91.
196. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8:463-481.)
197. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
198. Morgenthaler NG, J Struck, C Fisher-Schulz, E Seidel-Mueller, ve ark., Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002;48:263-270
199. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, ve ark., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
200. A. Torb'e ve R. Czajka, "Maternal plasma procalcitonin concentrations in Patients with preterm labor and intact membranes—prediction of preterm delivery and admission to-delivery interval," *Journal of Perinatal Medicine*, 2004;32:332-336.
201. Torb'e A, Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynecol Res*. 2005;31(5):464-470.
202. Torb'e A, Czajka R. Procalcitonin in cervico-vaginal secretion in pregnancies complicated by preterm labor – a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116:177-181
203. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood*

Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-161.

204. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135:160-69

205. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.

206. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol.* 2004;59(4):391-395.

207. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-306

208. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndrome: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2001; 85:989-994.

209. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404.

210. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Pres Res.* 2002;25(2):103-108.

211. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol.* 2004;59(4):391-395.

212. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension.* 2003;42(1):1-7.

213. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35:622- 626.

214. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404.

215. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Platelet volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8(6):457-459.

216. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J : The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxan B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.

217. Hoftmann R. Regulation of megakaryocytopoiesis. *Blood* 1989; 74:1196-1212.

218. N.Kosus,A.Kosus,M. Yildirim,M.Duran,N.O. Turhan. Mean platelet volume as a marker of thrombosis in patients with missed abortion. *Acta Haematol* 2011;125:208-209

219. Redman CWG, Bonnar J. Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br. Med. J.* 1: 467-9, 1978

220. Lindheimer MD & Katz A I. Pathophysiology of pre-eclampsia. *Ann Rev Med*, 3: 273-89. 1981.

221. Stubbs T.M, Lazarchik J, van Darsten P, Cox | & Loadholt C. B Evidence of accelerated platelet production and consumption in non-thrombocytopenic pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 155: 263-5, 1986.

222. O'Brien Wf, Saba HI, Knuppel RA, SurboJC, Chone GR. Altera- tion in platelet consumption and

- aggregation in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 155: 486-90, 1986.
223. Fay RA, Bromham DR, Brooks [A, Gebski VJ. Plateletes and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 152: 1038-9, 1985.
224. Boriboonhirunsarn d., atisook r., taveethamsathit t. mean platelet volume of normal pregnant women and severe preeclamptic women in siriraj hospital. *J med assoc thai* 1995;78(11):586-9
225. Gioia S, Piazzè J, Anceschi M, Anceschi MM, Cerekja A, Alberini A, et al. Mean thrombocyte volume: association with adverse neonatal outcome. *Platelets* 2007;18:284-8.
226. Sahin HG, Şahin HA, Zeteroğlu fi, Kamacı M, Sürücü R, Güvercinci M. Preeklampsi ve eklampside ortalama trombosit hacmi düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2002;12:126-9.
227. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of thrombocyte density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000;30:1113-8
228. Dünder O, Yörük P, Tütüncü L, Erikçi AA, Muhcu M, Ergür AR, et al. Longitudinal study of thrombocyte size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of preeclampsia. *Perinat Diagn* 2008;28:1052-6.
229. Bozkurt N, Yılmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoğlu Ö. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis* (2006)22:51-54
230. Martin JF, Plumb J, Kilbely RS: Changes in volume and density of platelet in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287:456-459.
231. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998 Jan;19(1):80-4.
232. Senaran H, İleri M, Altınbaş A, Yetkin E, Öztürk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001 May;24(5):405-8.
233. Yeşilbursa D, Yuvaç U, Serdar A, Odabaşı A, Cordan J: Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler. *T Klin Kardiyoloji* 2003;16:93-96.
234. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H: Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000;99:487-494.
235. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
236. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Steward C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke*. 1995;26:995-999.
237. Madry JT: Blood Coagulation defects during pregnancy. *Obstet Gynecol* 9: 594, 1966.
238. Fletcher AP, et al: The influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *Am J Obstet Gynecol* 134: 743, 1979.
239. Kennan AL, et al: Blood coagulation during normal pregnancy, labor and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 73: 57, 1957.
240. Kasper CK, Hoag MS, Aggeler PM, Stone S: Blood clotting factors in pregnancy: *Obstet Gynecol* 24: 242, 1964
241. Mollamahmutoğlu L, Kalyoncu S, Engin-Ustun Y, Moraloğlu O, Danisman N, Buyukkagnici U, Deever

.Clin Exp Obstet Gynecol.2011;38(1):60-2

242.Coban E.,Bostan F.,Ozdogan M. Platelets 2006 Feb;17(1):67-9

243. H Parasnis, B Raje, IN Hinduja. Dept of Gynaecology and Obstetrics, Seth GS Medical College, Parel, Bombay, Maharashtra.,