

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİMDALİ

ULTRASONOGRAFİK DESİDUA BASALİS KALINLIK VE SERUM
PROGESTERON SEVİYESİ ÖLÇÜMÜNÜN 1.TRİMESTER GEBELİK
KAYIPLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR SEVGİ YILDIRIM
ANKARA 2015

TEZ DANIŞMANI : DOÇ. DR. DENİZ HIZLI

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Zehra Candan İltemir DUVAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında ve düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini hissettiğim, sevgili tez hocam, Doç.Dr.Deniz HIZLI'ya teşekkür eder saygılarımı sunarım.

İhtisas eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, en iyi şekilde yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, mesleki hayatım boyunca her an yanımda olduğunu hissedeceğim değerli hocam Prof.Dr.Hasan KAFALI ve Doç. Dr.İlknur İnegöl GÜMÜŞ'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan kıymetli hocalarım Sayın Doç. Dr. Yüksel Onaran, Sayın Doç. Dr. Esra Keskin, Sayın Doç. Dr. Aydın KÖŞÜŞ, Sayın Doç. Dr. Nermin KÖŞÜŞ, Sayın Doç. Dr. İkbal KAYGUSUZ, Sayın Yrd.Doç.Dr. Ayla ESER'e, Sayın Op. Dr.Aylin AYRIM'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline,

Beni yetiştirirken hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneciğim ve babacığma;

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sevgi YILDIRIM

Mayıs 2015

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	4
3- MATERYAL VE METOD	21
4- BULGULAR	23
5- TARTIŞMA	28
6- SONUÇ	32
7- KISALTMALAR	33
8- FORM 1 VE FORM 2	34
9- KAYNAKLAR	36

I-GİRİŞ

Erken gebelik kayıpları kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif dönemin sık karşılaşılan jinekolojik problemlerinden biridir. Gebelikte en sık karşılaşılan komplikasyon olduğu bilinmektedir. Doğal seleksiyonun bir süreci olarak düşünüldüğünde spontan abortuslar insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır. Böylece canlı doğan infantlardaki kromozom anomalisi oranı düşük olmaktadır. Abortusların %75'i 16 gebelik haftasından, %62'si ise 12. gebelik haftasından önce olmaktadır. Abortus imminens erken gebelik haftalarında kanama ile karakterize, düşük tehdidi olarak da adlandırılan en yaygın obstetrik acillerdendir ve gebelerde %15-20 insidansında görülmektedir

Günümüzde transvajinal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması, serum β -hCG ve serum progesteron düzeyi gibi biyokimyasal belirteçlerin ölçülebilmesi ile erken gebelik kayıplarının tespit edilmesi daha kolay olmaktadır. Dolayısıyla tıbbi tedavi ve/veya gözlem uygulanarak erken gebelik kayıpları belli bir oranda önlenmektedir ve gebeliğin prognozu hakkında fikir yürütülmektedir.

Hastalar ve doktorları gebeliğin devamı konusunda endişeye sürükleyen kanama tablosunun gebeliğin seyri ile ilgili rolünü araştıran birçok çalışma olmasına rağmen bu gebeliklerin prognozu hakkında yol gösteren etkili bir belirteç bulunmamaktadır. Düşük tehditlerinin prediksyonu için birçok maternal serum belirteci incelenmiştir. Araştırmalarda öne çıkan serum belirteçleri B-hCG, progesteron, CA-125, maternal serum alfa fetoprotein (Ms-AFP) ve plasental protein 13 (PP13) tür. Çalışmaların çoğunda birden fazla sayıda belirteç kombine edilerek incelenmiştir (1,2). Birinci trimesterde human koryonik gonadotropin (hCG) ve

progesteron düşük tehdidinin tek tutarlı belirteçleri olmayı sürdürmektedir (2,3). Güncel literatür incelendiğinde plasental protein 13 (PP13) ün düşük tehdidi için prediktif yönünün incelendiği çalışmalar mevcuttur. PP13 çoğunlukla sınıtyotrofoblastlar tarafından üretilen az bilinen bir proteindir (4,5). Placenta ve endometrium arasında proteinlerin bağlandığı ortak fetomaternal kan boşluklarının oluşumunda ve implantasyonda büyük rol oynadığı düşünülmektedir (6,7). Ancak hCG, serum progesteron, CA-125, maternal serum alfa fetoprotein (Ms-AFP) ve PP13 gibi serum belirteçlerinin düşük tehdidi için prediktif değerleri düşüktür ve bu alanda çalışmalar sürdürülmektedir (8).

HCG erken gebelik komplikasyonlarının tanısında ve değerlendirilmesinde klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Viable ve non-viable gebelik ayrımında tek bir serum hCG ölçümü %88 sensitiviteye sahiptir (9) ve çeşitli çalışmalar non-viable gebeliklerde düşük başlangıçlı hCG konsantrasyonları bildirmiştir (2). Fakat viable bir gebeliğin tespitinden sonra oluşabilecek gebelik kaybının prediksyonunda hCG kullanımı hala değerlendirilmektedir (10,11).

Gebeliğin 6-7 haftasından sonra trofoblastlar başlıca progesteron kaynağı olarak değerlendirilmektedir (12). Erken gebelikte progesteron üretimi trofoblastik dokunun durumunu ve korpus luteal-trofoblastik aksın çalışmasını yansıtmaktadır. Çeşitli çalışmalar erken gebelik kayıplarında azalmış progesteron seviyelerini göstermiştir. Bu durumun luteal plasental aksı etkileyen anormal implantasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden meydana gelen gebelik kayıpları büyük olasılıkla ya fetal anormalliğe ya da primer trofoblast disfonksiyonuna sekonder gelişen plasental disfonksiyonla ilişkilidir.

Günümüzde gebeliklerin prognozu hakkında yol gösteren belirteçler ile ilgili yürütülen çalışmalar incelendiğinde serum belirteçlerinin yanısıra transvaginal ultrason bulgularının yüksek prediktif değerleri dikkati çekmektedir. Transvaginal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıklı gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntem olarak kabul edilmektedir (13). Literatür incelendiğinde erken gebelik haftalarında iyilik halini gösteren belirteçlerden biri olarak desidua bazalis kalınlığı son dönemde öne çıkmaktadır. Gebelik materyali ile uterus arasındaki bağlantı bölgesi olan desidua bazalis kalınlığının gebelik kayıplarında normale göre daha ince olduğunu, gebelik haftasına göre bu kalınlığın değiştiğini bildiren güncel çalışmalar dikkati çekmektedir. Çalışmamızda ultrasonografik desidua bazalis ölçümü ve serum progesteron seviyelerinin kombinasyonunun 1.trimester gebelik kayıplarını öngörmedeki etkinliğini saptamayı amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

ERKEN GEBELİK KAYIPLARI

Erken gebelik kayıpları, mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın gebeliğin 20. haftadan önce sonlanmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. 12. gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12-20 gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır (14).

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 fetüs ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (15). Bazı Avrupa ülkelerinde bu sınır 1000 gramdır. Abortus nedeniyle olan vajinal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırayı almaktadır. Abortuslar kanama yapması dışında neden olduğu obstetrik komplikasyonlar sebebiyle de önemli bir patolojidir.

Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden sonraki 1 - 3 haftalarda gerçekleşir. Başlangıçta desidua bazaliste kanama vardır. İmplantasyon yerinde inflamasyon ve nekroz oluşur. İmplantasyon yerinden ayrılan embriyo uterus içinde yabancı cisim olarak algılanır ve uterin kontraksiyonlarla serviks açılır. Gebelik ürünü dışarı atılır (16).

Gebelik kesesi içerisinde sıvı ve masere embriyo görülür. Embriyo görülmezse buna blighted ovum (anembiryonik gebelik) denir. Gebelik ürünü uzun süre dışarı atılmamışsa etrafındaki kan pıhtıları organize olarak nodüler kırmızı kitle oluşur,

buna karneöz moll, kan molü veya breus molü denir. Amnion sıvısının rezorpsiyonu sonucu kompresyona ve rezorpsiyona uğramış fetusa fetus papyraceus denir.

Tüm abortus materyallerinin histolojik incelenmesinde plasental villuslarda dejenerasyon görülmüştür (17).

Abortuslar oluş şekline göre üç gruba ayrılır;

1) Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında yada birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (18).

2) Erken Abortuslar: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar.

3) Geç Abortuslar: 13. gebelik haftası ve 20 gebelik haftasının sonuna kadar ki olan süre arasında oluşan abortuslar.

Abortuslar oluş şekline göre iki guruba ayrılır.

1) Spontan Abortuslar: Hiçbir zorlama veya girişim (cerahi ya da medikal) olmaksızın oluşan abortuslar.

2) Zorlanmış(Provake, İnduced) Abortuslar: Bu grup kendi arasında 2 alt guruba ayrılır.

a) Terapötik Abortuslar: Bir gebelik olgusu annenin veya fetusun sağlığını tehdit ederek veya her ikisine de olumsuz etkiler yaparak seyir gösteriyorsa, bu tür olguların 20. gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır.

b) İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır.

Abortuslar tamamlanma şekline göre 2 gruba ayrılır.

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

2) İnkomplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur.

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

Abortus imminens (Düşük tehdidi): Gebeliklerin %25'inde görülür. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverengi akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte dir. Pelvik muayenede serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Uterus beklenen haftasına uygun büyüklüktedir (19).

Abortus imminens vakalarının %50'si düşükle sonlanır. Gebeliği devam edenlerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir. Ancak preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artmış risk bulunmuştur (20).

Tedavi konservatiftir. Hasta yatak istirahatine alınır. Gerekirse sedatize edilir. Koitus yasaklanır. Kan tablosuna göre kan transfüzyonu yapılır. İzole korpus luteum yetmezliği dışındaki nadir olgular dışında progesteron preparatı vermemek gerekir. Bu olgularda da kanama başlamadan tedaviye başlanmalıdır. Kontrolsüz progesteron tedavisi ile missed abortus olasılığı artar. Testosterondan elde edilen progesteron preparatı kullanımı sonrası dişi fetusta virilizasyona meydana gelebilir (21).

Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebede internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır (22).

Abortus incompletus (Tam olmayan düşük): Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterin kavite dışına atılıp bir kısmının kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır (23).

Abortus kompletus: Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dışına atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin küretle kontrol edilmelidir.

Missed abortus (Ölü düşük): İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde B-hCG artmaz.

Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. Ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir (24).

Habitüel abortuslar (Rekürren abortuslar, tekrarlayan düşükler): Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları yaklaşık olarak her 300 gebelikte bir görülür. Ancak gebelik kaybindan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında gebelik kaybı için klinik araştırmaya başlanmalıdır. Tekrarlayan erken gebelik kaybı nedenleri olarak ; İmmünolojik faktörler %20-50, endokrin faktörler %17-20, anatomik faktörler %12-16, parental genetik faktörler %3.5-5, fetal genetik nedenler %54, enfeksiyöz faktörler 0.5-5, diğer faktörler (trombotik fak, çevresel fak.erkek fak. v.s) %10 olarak sıralanabilir (25).

Septik abortus: Daha çok proveke abortuslarda nadiren spontan abortuslarda görülen yüksek ateş, pis kokulu kanlı akıntı, karın ağrısı ve uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur. Olay endometrit ile başlar. Tedavi edilmez ise panmetrit, pelviperitonit ve septisemiye ilerler. En sık etken olan bakteriler E.Coli, Enterik gram negatif bakteriler, B-hemolitik treptokoklar, Stafilokoklar, Bakteroides ve Clostridyumlardır. Tedavide enfeksiyonu ortadan kaldırmak esastır. Antibiyoterapi başlanır ve enfekte nekroze endometriuma küretaj uygulanır. Gerekirse histerektomi yapılır. Hastanın septik şok tablosuna ilerlemesi engellenir.

İnsidans

İnsan üreme sisteminin çok önemli bir özelliği yüksek kayıp oranıyla çalışan bir sistem olmasıdır. Klinik olarak tanınan gebeliklerin %10-12'si kaybedilir. Eski verileri esas alan ve %15-40 arasında verilen oranların doğru olmadığı hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarla ortaya konmuş durumdadır (26).

Türün devamlılığı açısından ilk bakışta başarısızlık gibi görünen bu durum, türün sağlığının korunması açısından değerlendirildiğinde yüksek bir başarıyı yansıtmaktadır. Türlerin pek çoğunda kromozomal olarak anormal bir sperm veya ovum varlığında fertilizasyon gerçekleşmez. Yani gametogenez anormallik potansiyeli taşıyan bireyleri ayıklama basamağı olarak iş görür. İnsanlarda ise bu ayıklama basamağı gametogenez sürecinde son derece yetersizdir. Bu nedenle kromozomal olarak anormal olsalar bile ovum ile sperm yine de fertilize olabilmektedir. Fertilizasyondan sonra ise ayıklama süreci çok etkin bir hale gelir. Bu etkinlik insanlarda spontan gebelik kayıplarının temelini oluşturmaktadır. Bu kayıpların çoğu gebelik henüz tanınmadan gerçekleşir. Öyle ki fertilizasyondan sonra ortaya çıkan 86 embriyonun 16 'sı implante olmadan 27'si ise klinik olarak tanınmadan önce kaybedilir (27). Gebe kalmaya çalışan ve geç lüteal fazda yapılan BHCG ölçümleri pozitif sonuçlanan fertil kadınların %8-%57'sinde beklenen tarihinde mensin başlamış olması da bunu desteklemektedir (28). Bu bulgular kimyasal gebeliklerin sanılandan daha fazla olduğunu ve bunların önemli bir kısmının kaybedildiğini göstermektedir.

B-hCG testleriyle bir önceki siklusunda prelinik kayıp yaşadıkları saptanan olguların %35'i bu kaybı izleyen ilk ayda, %95'i ise daha ileri dönemde çocuk sahibi

olabilir (29). Bu nedenle spontan gebelik kaybı yaşayan hastalara bunun insan türüne özgü, iyi bilinen ve aslında sonuçları açısından son derece hayırlı bir işlev olduğunu, doğal ayıklamadan öte bir anlam taşımadığı özellikle anlatılmalıdır.

Erken Gebelik kayıplarında Etiyoloji

Etyolojik faktörleri başlıca 3 grupta toplayabiliriz.

1) Embriyoya ait faktörler

2) Maternal faktörler

3) Paternal faktörler

1)Embriyoya ait faktörler: Çoğu kez ilk trimesterde görülür. Kayıpların %65'inde kromozomal anormallik saptanmıştır (30). Monozomi X 45X0), %14.6 oranı ile tek başına en sık rastlanan anormalliktir. Trizomiler ise grup olarak tüm kayıpların %46'sından sorumludur. (31) Trizomi 16 trizomiler içerisinde en sık rastlananıdır. Bir başka sık rastlanan anomali ise %

20'lik bir oranla triploidilerdir. Trizomi 16'nın hiçbir yeni doğanda görülmemesi oldukça fetal etkili olduğunu düşündürmektedir. 21 ve 22. kromozomlardaki trizomiler ikinci sıklıkta yer alır. Yenidoğanda trizomi 21 olgularına rastlanması fetal etkili olmadığını düşündürmektedir. Trizomi olgularında esas patoloji 1.mayoz bölünme sırasındaki homolog kromozomların ayrılmamasıdır (nondisjunction). Trizomi olgularında daha sıklıkla anne oositi (%81), daha az oranda ise spermiumdaki (%19) ayrılmama nedendir.

Abortuslara neden olan diğer kromozom anomalileri ise triploidi (% 15.5), tetraploidi (%5.6), translokasyonlar (%3.8) ve mosaizm (% 1.5) gibi patolojiler sayılabilir.

Bazı trizomi 21 (Down sendromu) ve monosomi X (Turner sendromu) olguları spontan abortusla sonlanırken, bazıları doğabilmektedir. Bunun nedeni olarak abortusa giden olgularda bu kromozom anomalilerine eşlik eden fetal etkili başka kromozom anomalilerinin varlığından bahsedilmektedir.

Yine ilk trimesterde spontan abortusa yol açan başka bir embriyonal faktör, konjenital organ anomalileridir (Nöral tüp defekti,duedonal atrezi,özefagus atrezisi v.s) . Özellikle ilk trimesterde radyasyon, bazı enfeksiyonlar ve kimyasal toksik etkili madelerde embriyoda teratojenik etki yaratarak spontan abortusa neden olur. İkinci trimesterde spontan abortus nedeni olarak Eritroblastosis Fetalis, plasenta anomalileri de sayılabilir.

2)Maternal faktörler: Anneye ait faktörler daha ziyade 1.trimester sonu ile 2.trimester abortuslarına sebep olur.

a) Enfeksiyonlar: Enfeksiyon nedeni ile abortus olan olgularda abortusa gidiş nedeni olarak fetusun enfeksiyondan etkilenmesinden ziyade enfeksiyonun uterus duvarını penetre etmesidir. Transplasental yolla korion ve amnion sıvısına geçen enfeksiyöz ajanlar, korioamnionit tablosu oluşturmakta, açığa çıkan prostaglandinler uterin kontraksiyonlara neden olmakta ve bunun sonucunda abortus oluşmaktadır.

Ancak alt genital trakta yerleşmiş ureoplasma urealiticum, mycoplasma hominis enfeksiyonlarında spontan abortus insidansının arttığı gözlenmiştir. Yine Listeriosis, Toksoplazmosis, rubella, nadiren bruselloz, clamidya ve diğer bazı bakterial

enfeksiyonlarda da spontan abortus insidansının yüksek olduğunu görmekteyiz. Pyelitis, apandisit gibi bazı akut enfeksiyonlar genel septisemi ve yüksek ateş yaparak uterus aktivitesini arttırıp, abortusa neden olabilirler.

Virüsler bakterilerden daha küçük olması nedeni ile transplasental yolla geçip fetusu etkilemeleri daha kolay ve sık olur. Örneğin rubella enfeksiyonu fetal anomalilere neden olur. Bu olgularda abortus fetal anomali nedeniyle olabilir. Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks tip2, İnfluenza ve kızamık enfeksiyonlarında da abortus insidansında artış olduğu gözlenmiştir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların toplumsal bir sorun haline geldiği gelişmiş ülkelerde HSV en sık saptanan etkindir. Genital enfeksiyon gebeliğin ilk yarısında veya gebelik öncesi son 18 ay içerisinde oluştuğunda daha büyük risk oluşturmaktadır (32).

b) Endokrin bozukluklar: Corpus luteum yetmezliğinde spontan abortus çok sık olarak izlenir. Corpus luteum salgıladığı progesteron nedeni ile özellikle gebeliğin ilk 8 haftası için çok gereklidir. Bu dönemde Corpus luteum herhangi bir nedenden dolayı çıkarılacak olursa 4-7 gün içerisinde abortus olur. Eğer gebeliğin 10. haftasından sonra çıkarılacak olursa plasentanın devreye girmesi nedeni ile abortus insidansında bir artış olmaz. Böyle durumlarda sadece Corpus luteumda sentezlenebilen ve plasentada sentezlenemeyen 17-alfa hidrokspogesteron düzeylerine bakılarak tanıya gitmek gerekir. Yetersiz progesteron zigotun, desidual reaksiyona ve annenin gebeliğe olan immün cevabına kötü etkilerde bulunarak abortusa sebep olur.

Ayrıca tiroidin hipo veya hiper fonksiyon durumlarında da spontan abortuslar sıkça görülmektedir. DM da kan şekeri iyi regüle edilemediği zaman intrauterin fetal ölüm ve abortus sık görülmektedir.

c) Beslenme bozuklukları: Çok ileri derecedeki beslenme bozukluklarının abortusa yol açabileceği vurgulanmaktadır.

d) Toksik nedenler: Ameliyathanelerde çalışan bayanlarda, spontan abortus insidansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Anestezik gazların fetusa olan toksik etkisi, çevre kirliliği, sigara ve alkol, radyasyon, talidomid, kurşun zehirlenmesi, uzun süreli maternal hipoksi, folik asit antagonistleri, annenin X ışınlarına maruz kalması abortus ve konjenital anomalili bebek riskini artırmaktadır. Yalnız X ışınlarının embriyotoksik etki göstermesi için gebe kadının 5 rad üzerinde X ışınına maruz kalması gerekmektedir. Ayrıca her gün içilen yarım paket sigara spontan gebelik kayıp riskini 1.2 kat arttırmaktadır (33).

e) Genital organ anomalileri, pozisyon bozuklukları ve tümörleri:

Uterus kavitesini çok küçülten konjenital anomaliler (füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septus v.s) myom, fibromyomlar (özellikle submüköz ve intramuralolanlar) aşırı retrofleksiyon durumundaki inkansere uterus olguları genelde geç spontan abortus insidansında artışa neden olurlar. Yine Asherman sendromuda abortus insidansını artırır. Konjenital uterin anomaliler 1.trimester kayıplarının %10-15'inden sorumludur.

f) Travmalar: Gebeliğin 14. haftısından önceki dönemlerdeki laparatomiler, elektrik çarpmaları, amniosentez girişimleri, ateşli ve delici silah yaralanmaları, trafik kazaları ve ekstra genital orijinli peritonitis tabloları sayılabilir.

g) Trombofililer

h) Servikal yetmezlik

i) Psikik ve emosyonel nedenler

j) İmmünolojik hastalıklar: İmmün tolerans sistemi yetersiz olan olgularda fetus immünolojik olarak reddedilir. Sorumlu immünolojik mekanizma gebeliğin sonlandığı devreye bağlı olarak olarak değişir. Preimplantasyon döneminde ve implantasyonun sonuna kadar (13.gün) hücresele immün mekanizma erken abortuslardan sorumludur. Kan grubu uyumsuzluklarında özellikle ABO, Rh, Kelly ve subgrup uyumsuzlukları abortusa neden olur. Paternal ve maternal orjinli antijenlerin bazen benzerlikleri, bazen de farklılıkları abortusa neden olabilir. Partneri ile büyük oranda histokompatibilite antijen kompleksi olan kadınlarda abortus daha sık olarak rastlanmaktadır.

k) Annenin diğer hastalıkları

-Annede kronik renal ve hipertansif hastalık

-Tüberküloz

-Kollojen doku hastalıkları

-Endometriozis

-Wilson hastalığı

3) Paternal faktörler: Abortuslarda paternal faktörler üzerinde ki araştırmalar halen yetersizdir. Spermiumdaki anomalilerin veya paternal kromozom anomalilerinin abortuslarda artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca spermiumlardaki DNA azlığının abortusa neden olabileceği belirtilmektedir. Bugüne kadar spontan gebelik

kayıpları ile açık seçik ilişkisi konmuş tek paternal faktör spermatik kromozomal translokasyondur.

Hastalar tarafından çok merak edilmesine karşılık klinikte spontan gebelik kayıplarının nedeni nadiren araştırılır ve genellikle de bir sonuca ulaşılamaz. Bu hastaların %60-70'i herhangi bir tıbbi girişim yapılmazsa dahi bir sonraki gebeliklerinde canlı bir bebek sahibi olabilirler.

Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular

Spontan abortus olgularında sıkça görülen 3 semptom vardır.

Bunlar;

1)Vaginal kanama: Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Rengi siyahtan kırmızıya kadar değişebilir. Kısa sürebilir veya günlerce devam edebilir. Fazla miktarda devam edip giden bir kanama kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilir. Sonuçta giderek artan kasık ağrısı ve parça düşürmesi ile gebelik sona erer. Eğer gebelik ürünleri tam olarak atıldıysa kanama ve ağrı azalır, hasta rahatlar. Bu gerçekleşmediyse kanama ve ağrı devam eder.

2)Pelvik ağrı: Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır. Ağrı pelvis orta hatta ve simfisiz pubisin hemen arkasında künt vasıflı veya kramp tarzında olabilir.

3)Düşen parça: Gebelik objesi ve eklerinin tamamı veya bir kısmı olabilir. Kanamaya bağlı anemi veya pre-şok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş

dönmesi, az idrar çıkarma v.s), enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı vaginal akıntı, 38 derece ve üzeri vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşiel kanamalar olabilir.

Erken Gebelik Kayıplarında Tanısal Yaklaşım

Anamnez: Erken gebelikte vaginal kanama ile başvuran hasta değerlendirilirken, hastanın önce menstruel, obstetrik ve jinekolojik öyküsü tam olarak alınır. Bu yapılırken, normal olarak görülen en son mensin başlangıç tarihini, siklusların süresini, en son kullanılan korunma yöntemini, biliniyorsa gebe kalınan günü, mevcut kanamanın başlangıç zamanını ve yapıldıysa mevcut gebelikle ilgili önceki muayene ve laboratuvar (özellikle b-hcg ve usg) bulgularını öğrenmeye çalışılır. Bilinen ürogenital anormallikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik enfeksiyonlar ve jinekolojik operasyonlar sorgulanır. Yine ayrıca düşen parça öyküsü alınabilir.

Pelvik muayene: Dış genitalerin inspeksiyonu ile uretradan veya hemoroidlerden kaynaklanan bir kanama kolayca tanınabilir. Takiben spekulum ile kanamanın nereden olduğu (Vulvovaginal kondillomlar veya varisler, vulvovaginal travmalar, erozyon, polip veya neoplazi gibi servikal patolojiler, serviks portio vaginalisi, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı anlaşılır. Steril bir over pensi ile serviks yüzeyi yoklanarak frajilite olup olmadığı anlaşılır. Servikal kanalda abort materyali görülürse forsepsle tutularak çıkarılır ve incelenir. Abort materyalinin incelenmesi gebeliğin ekstrauterin yada intrauterin olduğu konusunda fikir verebilir. Bimanuel tuş muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet varlığı araştırılır.

Laboratuvar bulguları

Serum BHCG değeri: Serum BHCG değeri sağlıklı gelişen gebelerde gebeliğin 8 haftasına kadar her 48 saatte bir %66 oranında artış gösterir (35). Gebeliğin 10-14.haftalarında en yüksek düzeylerine ulaşır ve bundan sonra azalmaya başlar. Bundan dolayı, bu dönemden sonra klinik karar vermede değeri çok azalır. Sonucun negatif çıkması ise fetal ölümün habercisidir.

Serum progesteron düzeyleri: 25 ng/ml' den yüksek progesteron düzeylerinde olguların %95' inden daha fazlasında sağlıklı bir gebelik olduğu söylenebilir. 5 ng/ml'den daha az serum progesteron düzeyleri canlı bir gebeliğin bulunmadığını öngörebilir, fakat intrauterin mi, ekstrauterin mi olduğunu ayırt edemez (30). 5 ng/ml ile 25 ng/ml arasında çıkan değerler ise şüphelidir ve bu değerlere dayanarak bir yargıya varılmamalıdır (36).

Ultrason bulguları

Erken gebelikle ilgili normal transvaginal ultrasonografi bulguları gebelik süresiyle yakın ilişkili bir seyir gösterir. Hafta hafta ultrason bulguları incelendiğinde fertilizasyon ve implantasyon evrelerinden 4-5 haftalık döneme kadar uterus içinde hiçbir şey görülmez. Sonra 5. haftada gebelik kesesi ortaya çıkar. Gebelik kesesi başlangıçta boştur ve ektopik gebeliğin psödogestasyonel kesesiyle karışabilir. Normal bir kesenin, düzgün konturlu, yuvarlak ve fundal olması beklenir. 5,5 gebelik haftasında küçük yuvarlak bir yapı olan yolk kesesi görüntülenebilir. Yolk kesesi embryonik bir yapı olduğundan intraterin gebeliğin kesin bir bulgusudur. 6-6,5 gebelik haftasında embriyonun kendisi görüntülenebilir ve 6-8 mm 'lik bir

büyükluğe ulaştığında kalp hareketleri saptanabilir (31). Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen ortalama kese çapının 25 mm'in altında olduğu durumlarda tanısal ve prognostik bir değerlendirme yapmak zordur. Sağlıklı bir gebelik kesesinin çapı her gün 1mm kadar artar. Ortalama kese çapı 25 mm'den büyük ise kese içerisinde embriyo gözlenmelidir. Eğer embriyoda kalp atımı izlenirse bu gebeliğin canlı bir bebekle sonuçlanma şansı %97'dir (37). Kesenin anormal görölmesi kötü bir prognoz göstergesidir. Subkoryonik bir hemoraji varlığında spontan gebelik kaybı riski %30'dur. Hemoraji plasentanın implantasyon yerine ne kadar yakınsa risk o kadar yüksektir. Kanamalı hastada uterus içerisinde debrislere bulunması kısmi veya tam bir spontan gebelik kaybını akla getirir.

Kötü prognoz göstergesi diğer faktörler şunlardır (38).

- Gebelik kesesinin anormal bir şekle sahip olması
- Ortalama kese çapının günlük 1 mm büyüme göstermemesi.
- Ortalama kese çapı 20-25 mm olduğu halde embriyo görölmemesi.
- Embriyo 5-8 mm 'lik bir uzunluğa ulaştığı halde kalp atımının izlenmemesi.
- 8. haftadan sonra kalp atım hızının dakikada 85'ten az olması (39).

Bahsedilen verilerin ışığında transvaginal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıksız gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntemdir.

Transvajinal ultrasonografi ile desidua tabakasının ölçümü :

Güncel araştırmalarda desidua bazalis kalınlığının transvajinal yol ile ölçümü ile gebelik iyilik halini öngörme çalışmaları popölarite kazanmıştır. Erken gebelik

haftalarında endometrium embriyo implantasyonuna hazırlık için sekretür endometriyumun desiduaya dönüştüğü, desidual reaksiyon veya desidualizasyon olarak adlandırılan değişikliklere maruz kalır (40).

Desidua, gebe endometriumuna verilen isimdir. Artmış progesteron seviyelerine bağlı olarak endometriumdaki bağ dokusu hücreleri (stromal hücreler), büyüyerek açık renkte boyanan desidua hücrelerine dönüşürler. Gebeliğe bağlı olarak endometriyumda oluşan hücresel ve vasküler değişikliklerin hepsine desidual reaksiyon adı verilir. Desidual hücreler bol miktarda glikojen ve lipid içerirler.

Desiduanın üç bölümü vardır

1) Desidua bazalis :İmplantasyon alanının tam altındaki, endometriyumun gebeliği desteklemek için dönüştüğü tabakadır

2) Desidua kapsüllaris :Blastokistin üzerinde yer alan ve onu çepeçevre saran tabakadır

3) Desidua pariyetalis :Bunların dışında kalan, endometriyumu kaplayan bölümü kapsar

İmplantasyon sonrası ilk haftalarda gestasyonel kese tüm uterusu doldurmadığı için desidua kapsüllaris ve pariyetalis arasında boşluk vardır. Bu evredeki sonografik görüntünün adı **intradesimal belirti** olarak tanımlanmaktadır.

Gestasyonel kese santral uterin kaviteye doğru büyümeye devam edince, ekojen desidua kapsüllaris ve periferik desidua pariyetalis ile **çift desidual kese belirtisi** izlenir (13).

Gebeliğin prognoz belirteçlerinden biri olarak gösterilen **desidua bazalis kalınlığı** ise erken gebelik haftalarında myometrium ve plasenta arasında tespit edilebilir. Ölçüm için ideal süre 6-10 haftalar arasındadır. Transvaginal ultrasonografi ile ilk ölçülebileceği hafta 5-6 haftalar arasındadır. Tabakanın ölçülen kalınlığı 6-7 haftalar arasında pik yapmakta daha sonra hafta ilerledikçe azalmaktadır (41). Desidua bazalis tabakasının beklenen değerden daha ince olması kötü gebelik prognozu ile ilişkilidir (42). Desidua bazalis tabakası myometriumdan daha ekojen ve plasentadan daha az ekojen görünümündedir. Bu tabakanın ekojenitesinin artışı beslenme azlığı sonucu nekroz ve kalsifikasyon ile ilişkilendirilmekte ve kötü prognoz sayılmaktadır (13).

Mevcut bilgiler ışığında çalışmamızda ultrasonografik desidua bazalis ölçümü ve serum progesteron seviyelerinin kombinasyonunun 1.trimester gebelik kayıplarını öngörmedeki etkinliğini saptamayı amaçladık.

III - MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 10 Haziran 2014 ve 01 Ocak 2015 tarihleri arasında, hastanemiz jinekoloji polikliniğine vajinal kanama ve/veya karın ağrısı şikayet ile başvuran 6- 9⁶ gebelik haftaları arasındaki hastalar dahil edildi. Tüm vakaların demografik özellikleri (yaş, gravida, parite, abortus, küretaj), son adet tarihi, daha önceden geçirilmiş bir uterin operasyon olup olmadığı, daha önceki doğum şekli, gebelikte ilaç (folik asit v.s.) kullanımı kaydedildi.

Tüm hastalara dorsolitotomi pozisyonunda pelvik muayene uygulandı. Vajinal kanamaya neden olabilecek servikal karsinom, ülser, polip, erozyon, vajinal laserasyon, vajinit gibi faktörler elimine edildi. Transvajinal ultrasonografik (5MHz-probe ALOKA prosound 3500SX; Aloka, Tokyo, Japan) inceleme ile her hastanın gebelik haftası, fetal kalp aktivitesi değerlendirildi. Gebelik kesesi, yolk sac , embriyo CRL ölçümü, sagittal planda serviks uzunluğu ölçüldü .

Desidua bazalis tabakası ölçümü için transvajinal ultrason yolu ile sagittal planda myometriyum ile plasenta arasındaki alan ardarda 3 kez ölçülerek ortalaması alındı. Adneksler ve uterusu (uterin anomaliler v.s.) ait patolojik bulgular kaydedildi. Pelvik muayene ve ultrasonografik inceleme sonucu trofoblastik hastalık, anembriyonik gebelik, ektopik gebelik tanısı konan gebelikler ve çoğul gebelikler çalışmadan çıkarıldı. Abortus tanısı alanlar ile gebe izlem polikliniğine kontrol amaçlı gelen ve tesadüfen fetal kalp atımı izlenmeyen missed abortus tanılı hastalar çalışma grubu olarak kabul edildi. Rutin antenatal takipleri için gebe izlem polikliniğine başvuran 1.trimesterdeki, sağlıklı gebeler ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışmamıza alınan her gebeye rutin poliklinik takibi süresince planlanan tam kan sayımı, kan grubu tayini, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, Na,K, AST, ALT, LDH, aPTT, PT, fibrinojen değerlerine ek olarak serum progesteron düzeyleri tetkik edildi. Kontrol grubu ve abortus imminens grubu 20. gebelik haftasına kadar izlendi. Kontrollerini aksatan gebeler telefonla aranarak gebeliklerinin akibeti öğrenildi. Bulgular ekteki forma kaydedildi .(FORM1 VE FORM2) . Missed abortus ve abortus incipiens gruplarına gerekli tıbbi girişimler yapıldı.

Çalışmamıza katılan her gebeye İstatistiksel analizler SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılmadığı gözlemlendi. Sürekli verilerin gösteriminde median (min-max), kategorik verilerin gösteriminde ise sayı ve yüzde kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında ki kare testi, sürekli verilerin kıyaslanmasında Mann Whitney testi uygulandı. Sonuçlar anlamlılık seviyesi p0,05 düzeyinde değerlendirildi. Kontrol ve abortus gruplarının desidua bazalis kalınlığı ve serum progesteron değerleri için kestirim noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri ve görel risk (rölatif risk) hesaplandı. Missed abortus gelişimini tahmin etmedeki faktörleri tahmin etmek amacıyla lojistik regresyon yapıldı. Missed abortus gelişimini tespit etmede etkili cut off değerlerini bulmak amacıyla ROC analizi uygulandı.

IV- BULGULAR

Çalışma grubu 6^{0/7} -9^{6/7} gebelik haftasında gebelik kaybı olan toplam 94 hasta, kontrol grubu ise bu haftalar arasındaki sağlıklı gebeliği olan 92 hasta dahil edilerek oluşturuldu. Kontrol ve çalışma gruplarını ağırlıklı olarak 6 ve 7 hafta gebeliği olan hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1 : Gebelik haftalarına göre hastaların dağılımı

Gebelik Haftası	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu	
	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
6. Hafta	34	36,17	37	40,21
7.Hafta	33	35,10	25	27,17
8.Hafta	15	15,96	12	13,05
9.Hafta	12	12,77	18	19,57
Toplam	94	100	92	100

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri irdelendiğinde median yaş 29 (18-43), gravida 2 (1-7), parite 1(0-3) idi. Gravida kontrol grubunda anlamlı şekilde yüksekken ($p=0.021$), diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Demografik verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir

Tablo 2. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı.

	Çalışma	Kontrol	p
Yaş (yıl)	30(19-43)	28(18-39)	0,139
Gravida	2(1-6)	2(1-7)	0,021
Parite	1(0-3)	1(0-3)	0,063
Doğum şekli (n %)			0,162
Yok	33 35,9	31 33,0	
NVD	39 42,4	51 54,3	
Sezaryen	20 21,7	12 12,8	

$P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

NVD : Normal vajinal doğum

Çalışma grubunun ultrasonografik özellikleri irdelendiğinde CRL 8.7(2.5-39.5) mm idi. CRL, GS ve YS çalışma grubunda anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0.001$). Desidua ve progesteron değerleri ise çalışma grubunda anlamlı şekilde düşük idi ($p<0.001$). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ultrasonografik verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. Progesteron ve Ultrasonografik verilerin gruplara göre dağılımı.

	Missed abortus grubu	Kontrol grubu	p
CRL (mm)	13(3.7-39.5)	6,8(2.5-23)	<0.001
GS (mm)	31,5(16-58)	22(12-71)	<0.001
YS (mm)	5,1(2-10)	4,6(1.7-9.7)	<0.001
Desidua bazalis kalınlığı(mm)	3,5(2.5-6)	6,0(1.6-11)	<0.001
Progesteron (ng/ml)	8,3(1.3-33.6)	14,6(1.2-40)	<0.001

$P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

CRL:crown-rump lenght GS:Gestasyonel sac YS :Yolk sac

Yapılan incelemede desidua bazalis kalınlıklarının 6, 7 ve 8. gebelik haftalarında çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelik haftalarına göre desidua bazalis kalınlıklarının dağılımı.

Gebelik Haftası	Missed	Kontrol	p
6	3.3(2.5-4.6)mm	6.2(2.8-11.0)mm	<0.001
7	4.0(3.1-5.1)mm	5.9(3.0-8.6)mm	<0.001
8	4.1(2.6-6.0)mm	6.0(1.6-9.0)mm	0.013
9	3.4(2.9-4.1)mm	3.7(3.7-3.7)mm	0.400

$P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Yapılan lojistik regresyon analizinde erken gebelik haftalarında intrauterin ex gelişimini tahmin etmede en önemli ölçümün desidua basalis kalınlığı olduğu tespit

edildi ($p < 0.001$). Desidua basalis kalınlığındaki bir birimlik azalma missed abortus gelişme riskini 2,3 kat arttırmaktadır. Yolk sac çapındaki bir birimlik azalma ise missed abortus gelişme riskini %51,3 oranında azaltmaktadır ($p = 0.021$). Gestasyonel Sac ve serum progesteron değerlerinin missed abortus gelişimini tespit etmede anlamlı etkisi görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Ultrasonografik ölçümlerin missed abortus gelişimini tahmin etmedeki etkileri.

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)
Progesteron	-0.012	0.071	0.862	0.988
Gestasyonel sac	-0.083	0.044	0.058	0.921
Yolk sac	-0.720	0.313	0.021	0.487
Desidua basalis	0.819	0.232	<0.001	2.269

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Yapılan ROC analizi sonucunda desidua basalis kalınlığı ölçümünün tek başına intrauterinex gelişimi olan vakaların %86.6 sını tespit ederken, Yolk Sac çapının ölçümünün ise %29.6' sını tespit ettiği görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. İntrauterin ex gelişimini tahmin etmede desidua basalis kalınlığı ve Yolk sac ölçümü için ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	p	Asymptotic 95% CI	
				Upper	Lower
Desidua basalis	0.868	0.027	<0.001	0.814	0.922
Yolk sac	0.296	0.039	<0.001	0.219	0.373

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Erken gebelik döneminde intrauterin ex olasılığını tahmin etmede en etkili desidua basalis kalınlığı cut off değerinin 3.75 mm olduğu görüldü. Bu değer

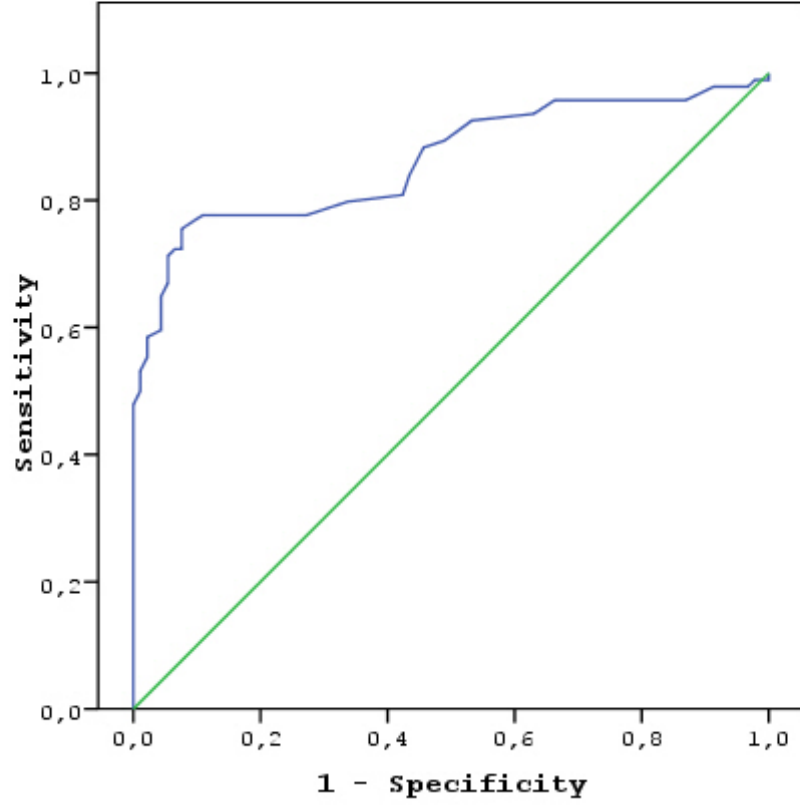
sensitivitesinin %84,4, spesifitesinin ise %66.3 olduğu tespit edildi. Değişik cut off değerlerindeki sensitivite ve spesifite değerleri Tablo 7 ve Grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Desidua basalis kalınlığının erken gebelikte intrauterin ex gelişimini tahmin etmedeki değişik cut off değerlerinde sensitivite ve spesifite değerleri.

	Cut off (mm)	Sensitivity	Specificity
Desidua basalis	2.7000	1.000	0.022
	2.9500	0.989	0.087
	3.2500	0.967	0.337
	3.4500	0.933	0.467
	3.5500	0.900	0.511
	3.7500	0.844	0.565
	3.9500	0.800	0.663
	4.0500	0.778	0.728
	4.6500	0.722	0.935
	4.8500	0.667	0.946
	5.1500	0.578	0.978
	5.8500	0.511	0.989

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

ROC Curve



Grafik 1. Desidua basalis kalınlığının erken gebelikte intrauterin ex gelişimini predikte etmedeki değişik cut off değerlerinde sensitivite ve spesifite değerleri

V- TARTIŞMA

Başarılı bir implantasyon blastokist ve reseptif endometrium arasında yakın bir iletişim kurulabilmesine bağlıdır. İmplantasyon gelişmekte olan konseptüsün (embriyo ve ilişkili ilave embriyonik membranlar) trofoektodermi ile endometriumun reseptif dönemi esnasında karşılıklı salgı ve fiziksel etkileşim gerektiren eşzamanlı bir dizi reaksiyonla uterus luminal epiteline bağlanmasını kapsar (42, 43, 44). Bu süreç, otokrin ve parakrin yollarını etkileyen progesteron ve östrojen tarafından düzenlenir (45). İnvazyon için, insan trofoblast hücreleri ilk olarak uterus epiteline tutunur, endometrium bazal membranını ve hücre dışı matriksi katederek desidüal stromaya geçiş yaparlar. Bu süreç engellendiği takdirde gebelikte sorunlar görülür (46).

Erken gebelik kaybını öngörmek için çeşitli potansiyel ultrasonografik ve endokrinolojik göstergeler araştırılmıştır (47, 48, 49, 50, 41) . Güncel çalışmalarda sağlıklı gebelik ve erken gebelik kaybını ayırt edilebilmek amacıyla klinisyenlere "desidüa bazalis kalınlığı" olarak adlandırılan yeni bir ultrasonografik gösterge önerilmiştir (41). Normal gebelikle karşılaştırıldığında desidüa bazalis kalınlığının gebelik kaybı yaşayan hastalarda daha ince olduğu görülmüştür (41). Gebelik kaybı açısından yüksek riskli grupta olan kadınları tespit etmek için desidüa bazalis kalınlığının normal aralığının bilinmesi elzemdir. Çalışmamızda aynı gebelik haftasındaki sağlıklı gebelikler ile intrauterin ex gebeliklerin desidüa bazalis kalınlığı karşılaştırılmıştır.

Desidüa bazalisin görünümü ilk olarak 1986 yılında Yeh ve arkadaşları tarafından hipoekoik merkezi saran bir ekojenik alan olarak açıklanmıştır (51).

Sonraki çalışmalar bu tanımlı doğrulamıştır, ancak bu çalışmalar yaklaşık olarak 4. gebelik haftasında gerçekleştirilmiştir (52, 13). Bu haftanın öncesinde desidüa bazalisin kalınlığı ve görünümü hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Wong ve arkadaşları 2009 yılında desidüa bazalisin görünüm ve kalınlığını daha net bir biçimde ortaya koymuşlardır (41). Wong ve arkadaşları, çalışmalarına komplikasyon görülmeyen 105 adet ilk üç ayında olan gebelik vakasını dahil etmişler ve gebelik haftasıyla birlikte desidüa bazalis tabakası gebelik süresiyle birlikte kalınlık ve görünüm açılarından değiştiği sonucuna varmışlardır. Desidüa bazalis tabakası, gebeliğin 5 ile 6. haftalarında rahatlıkla tespit edilebilmekte ve kalınlığı 6 ile 7. haftalarda en üst düzeye ulaşmakta olup 10. haftadan itibaren tanımlanamaz hale gelmektedir. Güncel çalışmalar bununla birlikte, her bir gebelik haftasında desidüa bazalis tabakasının ortalama bir kalınlıkta olmadığını da ortaya koymuşlardır (41).

Çalışmamızda desidüa bazalis kalınlığı daha geniş bir popülasyonda doğru sonuçlar elde edebilmek için literatür verileriyle uyumlu olarak 6- 9⁶ gebelik haftalarında ölçülmüştür. Ortalama desidüa bazalis kalınlığı gebeliğin 6, 7, 8 ve 9. Haftalarında 6.2, 5.9, 6.0 ve 3. mm'dir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerimizde Wong ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde gebelik yaşıyla birlikte desidüa bazalis kalınlığı azalmaktadır (53).

Serum progesteron düzeyi, literatürde gebelik kaybı tahmini için en sık çalışılan belirleyicilerden biridir (47, 54, 55, 50). Bilindiği üzere progesteron, gebeliğin oluşma süreci ve sürdürülebilirliği için vazgeçilmez parametrelerden biridir. Progesteron plasentasyon ve blastokist implantasyonu için endometriumu

hazırlar. Salgılanan progesteron, konseptusun beslenmesini ve desidua bazalis tabakasının desteklenmesiyle gebeliğin devamını sağlar. Yeterli progesteron üretilmezse, gebeliğin devamı riske girer ve gebelikte spontan düşük olabilir (56). Al Sebai ve arkadaşları (47), gebeliğin 18.haftasına kadar gebelikte ölçülen progesteron seviyesinin bu süreçteki gebelik prognozunun belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu öne sürmüşlerdir. McCord ve arkadaşlarının (57) bulgularına göre, progesteron seviyesi arttıkça, spontan düşük olasılığı da azalmaktadır. Ayrıca, Daily ve arkadaşları (58), anormal ve normal gebelik ayırımında 15 ng/mL'lik bir tahmini değer için duyarlılığın %75, özgüllüğün de %78 olduğunu dile getirmişlerdir. Çalışmamızda ki missed abortus tanılı gebe grubumuzda ortalama serum progesteron değeri 8.3 ng/mL tespit edildi. Bu değer kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede düşük olduğu gözlemlendi.

Literatürde desidua bazalis tabakası kalınlığının incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma, ilk üç aylık dönemde sağlıklı gebeliklerde serum progesteron seviyesi ve desidua bazalis kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen ve bu iki belirtecin kombinasyonunun düşük tehdidi prediksyonundaki etkinliğinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda missed abortus tanılı hastalardan oluşan çalışma grubunun ölçülen serum progesteron seviyesi ortalama 8,3 ng/mL idi ve progesteron değeri kontrol grubuna kıyasla düşük tespit edildi. Ancak ölçülen serum progesteron seviyesinin missed abortus gelişimini tahmin etmede anlamlı etkisi görülmedi ($p>0.05$)

Erken gebelik döneminde gebelik kaybı gelişen kadınların ultrasonografik verileri incelendiğinde belirgin ölçüde daha ince bir desidua bazalis tabakası

bulunmaktadır. Bu yeni bulgu, gebelik kaybındaki belirleyici faktörlerin araştırılması hususunda sonraki çalışmalara ışık tutabilir. Büyük olasılıkla, gelecekte sadece desidüa bazalis kalınlığının belirlenmesi için yapılacak özel ölçümler yüksek risk taşıyan hastaların takibinin masraflarını azaltacaktır.

Bu çalışmanın önemli yanı, İngiliz literatüründen sonraki daha geniş bir örneklem büyüklüğüyle desidüa bazalis kalınlığı için bir referans yelpazesi sunan ikinci çalışma olmasıdır. Ayrıca, çalışmamız desidüa bazalis kalınlığı ve progesteron seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren temel bir denemedir.

Bu çalışmada ayrıca kısıtlamalar da bulunmaktadır. Çalışmada, sağlıklı gebeliğin sadece ilk üç ayını dikkate aldık. Bununla birlikte, anormal gebeliklerin ilavesi, desidüal kalınlık ve hormonal ve ultrasonografik parametrelerle ilişkisi hakkında daha fazla bilgi verecektir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması da hastaların doğuma kadar değil sadece gebeliklerinin 20. haftasına kadar izlenmesidir. Bu yüzden desidüal anormallik sebepli plasenta akreata, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği veya erken doğum gibi belirli durumlar değerlendirmeye alınmamıştır.

VI- SONUÇ

Ultrasonografik desidua bazalis ölçümü ve serum progesteron seviyesi kombinasyonunun 1.trimester gebelik kayıplarını öngörmedeki etkinliğini saptamayı amaçladığımız çalışmamızda missed abortus tanılı hastaların oluşturduğu grupta kontrol grubuna kıyasla daha ince desidua bazalis kalınlığı ve daha düşük serum progesteron seviyesi saptandı. Çalışmaya katılan tüm hastalar incelendiğinde serum progesteron seviyesi düşük olan hastalarda daha ince desidua bazalis kalınlıkları ölçüldü.

Erken gebelik kayıplarını desidua bazalis kalınlığının ince ölçümü tek başına öngörebilirken, tek başına düşük serum progesteron seviyesi düşük tehdidini öngörmeye etkin değildi. Çalışmamız desidua bazalis kalınlığı ölçümü yapılan araştırmalar içinde geniş örneklem grubuyla dikkat çekmektedir. Verilerimiz erken gebelik döneminde desidua bazalis tabakası kalınlığıyla ilgili bir referans aralığı vermektedir.

Düşük progesteron değerine sahip kadınlarda sağlıklı gebeliklere kıyasla belirgin biçimde ince desidüal bazalis tabakası vardır. İnanıyoruz ki, ilerde yapılacak olan ve bulgularımızı teyit eden daha geniş kapsamlı çalışmalar ile düşük tehdidini öngörmeye desidua bazalis kalınlığı ölçümü önemli yer tutacaktır.

KISALTMALAR

b-hCG : Human Chorionic Hormon

pp13: Plasental protein 13

ms-AFP: Maternal serum alfa fetoprotein

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

PT: Protrombin zamanı

NVD: Normal vajinal doğum

CRL: Crown-rump length

GS: Gestasyonel Sac

YS: Yolk Sac

FHR: fetal heart rate

ERKEN GEBELİK TAKİP FORMU (FORM 1)

Ad-soyad:

Dosya no:

Yaş:

Sistemik hastalık var yok

G P Y A 1. hf

2. hf

Doğum şekli:

SAT:

SAT'a göre gebelik haftası:

CRL:

CRL'e göre gebelik haftası:

FHR: /dk

GS:

Yolksac:

Yolk sac şekli: düzenli düzensiz

Decidual kalınlık:

Servikal uzunluk:

Progesteron:

Ürik asit:

Abortus imminens: var yok

Abort: var yok

Küretaj ihtiyacı: var yok

50gr GCT:

100gr OGTT:

ERKEN GEBELİK TAKİP FORMU (FORM 2)

Ad-soyad:

Dosya no:

Yaş:

Sistemik hastalık var yok

G P Y A 1. hf

2. hf

Doğum şekli:

SAT:

SAT'a göre gebelik haftası:

CRL:

CRL'e göre gebelik haftası:

GS:

Yolk sac:

Yolk sac şekli: düzenli düzensiz

Decidual kalınlık:

Servikal uzunluk:

Progesteron:

Abortus imminens: var yok

KAYNAKLAR

1. Johnson MR, Riddle AF, Sharma V et al. 1993 Placental and ovarian hormones in anembryonic pregnancy. *Human Reproduction* 8, 115
2. Dumps P, Meisser A, Pons D et al. 2002 Accuracy of single measurement of pregnancy associated plasma protein-A, human chorionic gonadotrophin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 100, 174–180
3. Banerjee S, Aslam M, Woelfer B et al. 2001 Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 108, 158–163
4. Than NG, Sumegi B, Than GN, Berente Z, Bohn H. 1999. Isolation and sequence analysis of a cDNA encoding human placental tissue protein 13 (PP13), a new lysophospholipase, homologue of human eosinophil Charcot-Leyden Crystal protein. *Placenta* 20(8):703–710
5. Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, et al. 2009. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod Sci* 16(4): 408–413
6. Burger O, Pick E, Zwickel J, et al. 2004. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 25: 608–622
7. Than NG, Pick E, Bellyei S, et al. 2004. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur J Biochem* 271: 1065–1078
8. Lower AM, Yovich JL 1992 The value of serum levels of oestradiol, progesterone and beta-human chorionic gonadotrophin in the prediction of early pregnancy loss. *Human Reproduction* 7, 711–717
9. Al-Sebai MA, Driver M, Hiplin LJ 1996 The role of a single free beta human chorionic gonadotrophin measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Human Reproduction* 11, 881–888
10. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Nicolaides K 2000a First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated

- plasma protein A predictors of pregnancy complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107, 1265–1270
11. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S et al. 2002b First trimester maternal serum free human chorionic gonadotrophin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 17, 352–356
 12. Csapo, A.I. and Pulkkinen, M. (1978) Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Lutectomy evidence. *Obs. Gyn. Surv.*, 33, 69–81
 13. Arthur c fleischer *Obstetrik ve jinekolojide sonografi ilkeler ve uygulamaları* 2013, s155
 14. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji* 2. baskı 2001 İstanbul
 15. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics* 20 th edition
 16. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7 th edition
 17. Sperroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5 th edition
 18. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*
 19. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Cilt 1. 1991 Merk yayıncılık İstanbul. 1992;747-60
 20. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. *Obstet Gynecol* 1990;75:775
 21. Edmonds DK, Lindsays KS, Miller JF. Early embryonic mortality in woman. *fertil Steril* 1982;38:447-451
 22. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980 ;2 :554-559
 23. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl Med* 1998;319:189-194
 24. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16

25. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83
26. Salem HT, Ghaneimah SA, Shaaban MM. Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 ;91:382-38
27. Deutschman ME, Eisenger SH: First trimester vaginal bleeding. In Wolkomir MS, Damos JR, Eisenger SH: *Advanced Life Support in Obstetrics Course Syllabus*, ed Kansas City, American Academy of family Practice, 1996, pp 5-24
28. Goldstein ST, Jacot FR, Poulin C. Documenting pregnancy and gestational age. In Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L: *A clinician's Guide to medical and surgical abortion*. Philadelphia, Churchill livingstone, 1999, pp39-51
29. Simpson JL: Fetal wastage. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: *Obstetrics Normal Problem pregnancies*, ed 3. New York, Churchill Livingstone, 1996, pp 717-74
30. Buster JE, Pisarska MD: Medical Management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:23-30
31. The placental hormones. In Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF: *Williams Obstetrics*, ed 20. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, pp 125-129
32. Child TJ, Thomas J, Rees M, MacKenzie IZ. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. *Hum Reprod* 2001 Jan; 16:67-71
33. Geyman JP, Oliver LM, Sullivan SD: Expectant, medical, or surgical treatment of spontaneous abortion in first trimester of pregnancy. A pooled quantitative literature evaluation. *J Am Board Fam Pract* 1999;12:55-64
34. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, Von Blomberg BM: High prevalence of hemostatic abnormalities in women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1146-1150.
35. Wouters MG, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF: Hiperhomocysteinemia : A risk factor in women with unexplained recurrent early

36. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB, Hiperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruption presentia. *Lancet* 1992;339:1122-3
37. Kupferminc NJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A. Increased frequency of genetic Thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13
38. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME, Jacobs C: Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8
39. De Vries JLP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, Van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-54.
40. Prof dr ferah Öztürk Genel İnsan Embriyolojisi Ders Notları 2013 s36
41. Wong HS, Cheung YK, Tait J. Sonographic study of the decidua basalis in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:634–7.
42. Brosens JJ, Gellersen B. Something new about early pregnancy: decidual biosensing and natural embryo selection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:1–5
43. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol.* 2000;223:217–37.
44. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev.* 2004;25:341–73.
45. Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science.* 2002;296:2185–8.
46. Fitzgerald JS, Germeyer A, Huppertz B, Jeschke U, Knöfler M, Moser G, et al. Governing the invasive trophoblast: current aspects on intra- and extracellular regulation. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:492–505.
47. Al Sebai MAH, Kingsland JR, Diver M, Hipkin L, McFadyen IR. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:364–9.

48. Florio P, Luisi S, D'Antona D, Severi FM, Rago G, Petraglia F. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril*. 2004;81:468–70.
49. La Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotrophin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol*. 1998;92:206–11.
50. Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science*. 2002;296:2185–8.
51. Yeh HC, Goodman JD, Carr L, Rabinowitz JG. Intradecidual sign: a US criterion of early intrauterine pregnancy. *Radiology*. 1986;161:463–7.
52. Chiang G, Levine D, Swire M, McNamara A, Mehta T. The intradecidual sign: is it reliable for diagnosis of early intrauterine pregnancy? *Am J Roentgenol* 2004;183:725–
53. Wong HS, Cheung YK. Sonographic study of the decidua basalis in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:362–7.
54. Altay MM, Yaz H, Haberal A. The assessment of the gestational sac diameter, crown-rump length, progesterone and fetal heart rate measurements at the 10th gestational week to predict the spontaneous abortion risk. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:287–92.
55. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:431–5.
56. Hahlin M, Wallin A, Sjöblom P, Lindblom B. Single progesterone assays for early recognition of abnormal pregnancy. *Hum Reprod*. 1990;5:622–6
57. McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertil Steril*. 1996;66:513–6.
58. Daily CA, Laurent SL, Nunley WC. The prognostic value of serum progesterone at quantitative HCG in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1380–4.

59. De Leon J, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T. Maternal serum free b-HCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th–15th week of gestation and the development of obstetric complications. *J Reprod Med* 2004;49:89–92.