



T.C

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI

**ABORTUS İMMİNENS OLAN GEBELERDE SERUM
PROKALSİTONİN, NÖTROFİL-LENFOSİT ve
TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SAKİNE MERVE AYDIN

AMASYA

TEMMUZ 2021

T.C
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI

**ABORTUS İMMİNENS OLAN GEBELERDE SERUM
PROKALSİTONİN, NÖTROFİL-LENFOSİT ve
TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sakine Merve AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

AMASYA
TEMMUZ 2021

ETİK BEYAN

Hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Sakine Merve AYDIN

14.07.2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime katkıları için başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman Fadıl KARA'ya olmak üzere,

Asistanlığım boyunca harcadığı emek ve tez sürecimde verdiği büyük destekten dolayı kıymetli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR'e,

Doç. Dr. Pervin KARLI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Banuhan ŞAHİN'e,

Asistanlık eğitimimin yarısında fiilen hastanemizde bulunmamasına rağmen, eğitimime katkısını sürdüren sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Atiye Aysemin YAĞCI'ya,

4 yıllık bu süreçte tecrübelerini bizlerle paylaşarak eğitimimizde büyük katkısı olan sevgili abilerim Uzm Dr. Mustafa BOYACI'ya, Uzm. Dr. Ruhi DOĞAN'a, Uzm. Dr. Metin ŞENTÜRK'e ve Uzm. Dr. Ali Oğuzhan HATİPOĞLU'na,

Çalışma azmi, meslek aşkıyla örnek aldığım ve yol göstericiliğiyle en büyük destekçilerimden biri olduğumu düşündüğüm yenidoğan uzmanımız Dr. Öğr. Üyesi Yalçın ERDOĞAN'a,

Tez sürecimdeki yardımları için başta başhekim yardımcımız Uzm. Dr. Hatice DÖRTOK DEMİR olmak üzere tüm biyokimya ekibine,

Asistanlığımda yanımda olan tüm arkadaşlarıma, hastanemiz ebe, hemşire ve personellerine,

Hekimlik hayatımda ve tez sürecimde her fırsatta fikirlerinden faydalandığım sevgili kuzenim Doç. Dr. Seher KIR'a ve her zaman arkamda olacaklarını bildiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeği ve desteği veren aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Abortus Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar	3
2.1.1.1. Erken abortus	3
2.1.1.2. Geç abortus	3
2.1.2. Oluş şekillerine göre abortuslar	3
2.1.2.1. Spontan abortus	3
2.1.2.2. Terapötik abortus	4
2.1.2.3. İstemli abortus	4
2.1.3. Klinik seyirlerine göre abortuslar	4
2.1.3.1. Abortus imminens (Düşük tehdidi)	4
2.1.3.2. Abortus insipiens (Önlenemeyen abortus)	4
2.1.3.3. Missed abortus	5
2.1.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı	5
2.1.3.5. Septik abortus	5
2.1.4. Tamamlanma şekline göre abortuslar	5
2.1.4.1. İnkomplet abortus	5
2.1.4.2. Komplet abortus	5
2.2. Prevalans.....	5
2.3. Patogenez.....	6
2.4. Etiyoloji	6
2.4.1. Fetal faktörler	6
2.4.2. Maternal faktörler	7

2.4.2.1. Enfeksiyonlar.....	7
2.4.2.2. Endokrin anormallikler.....	7
2.4.2.3. Beslenme	8
2.4.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler	8
2.4.2.5. İmmünolojik faktörler	9
2.4.2.6. Trombofilik Faktörler	9
2.4.2.7. Uterin anomaliler	9
2.4.2.8. Servikal yetmezlik.....	9
2.4.2.9. Cerrahi girişim.....	10
2.4.3. Paternal faktörler	10
2.5. Abortus İmminens Tanı ve Tedavisi	10
2.5.1. Anamnez.....	10
2.5.2. Pelvik muayene.....	10
2.5.3. Laboratuvar tetkikleri	11
2.5.4. Ultrasonografi.....	11
2.5.5. Tedavi	12
2.6. Abortus İmminensle İlişkili Olduğu Düşünülen Obstetrik Komplikasyonlar	13
2.6.1. Fetal gelişim kısıtlılığı.....	13
2.6.1.1. Fetal biyometriye göre fetal gelişim kısıtlılığı	14
2.6.1.2. Tanı zamanına göre fetal gelişim kısıtlılığı	14
2.6.2. Preterm eylem-Preterm doğum.....	14
2.6.3. Gebeliğin hipertansif hastalıkları	15
2.6.3.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	15
2.6.3.2. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (preeklampsi/ eklampsi).....	15
2.6.3.3. Kronik hipertansiyon	16
2.6.3.4. Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsi-eklampsi.....	16
2.6.4. Oligohidramnion ve polihidramnion	16
2.6.5. Gestasyonel diyabetes mellitus.....	16
2.6.6. Erken membran rüptürü.....	17
2.6.7. Ablasyo plasenta.....	17
2.6.8. Plasenta previa	17
2.7. Prokalsitonin.....	18
2.8. Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranları	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışmanın Power Analizi... ..	23
3.2. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER	48
EK-1. Etik Kurul Onayı	49
EK-2. Turnitin Orjinallik Raporu.....	50
ÖZGEÇMİŞ	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Abortus İmminenste Kötü Risk Faktörleri	12
Tablo 4.2. Grupların Demografik Özellikleri	24
Tablo 4.3. Grupların Prokalsitonin, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit Seviyelerinin, NLO ve PLO Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 4.4. Prokalsitonin, NLO ve PLO için Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif ve Negatif Prediktif Değerler	26
Tablo 4.5. Abortus İmminensli Grubun Ultrasonografide Kanama Alanı Olan ve Olmayan Şeklinde Sınıflandırılmasının, Prokalsitonin Seviyesi, NLO ve PLO Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Prokalsitonin için ROC eğrisi	26
Şekil 4.2. NLO için ROC Eğrisi.....	27
Şekil 4.3. PLO için ROC Eğrisi	27



KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLO	Trombosit-Lenfosit Oranı
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
PIBF	Progesteron Kaynaklı Bloke Edici Faktör
ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
CRL	Baş Popo Mesafesi
RH	Rhesus
GA	Gestasyonel Yaş
FGK	Fetal Gelişim Kısıtlılığı
BPD	Biparietal Çap
HC	Baş Çevresi
AC	Karın Çevresi
FL	Femur Boyu
PPROM	Pretem Erken Membran Rüptürü
AFI	Amniyotik Sıvı İndeksi
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
EMR	Erken Membran Rüptürü
PCT	Prokalsitonin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
CRP	C Reaktif Protein
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

ABORTUS İMMİNENS OLAN GEBELERDE SERUM PROKALSİTONİN, NÖTROFİL-LENFOSİT ve TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sakine Merve AYDIN

Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Temmuz 2021
Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

Amaç: Abortus imminens patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen kronik inflamatuvar reaksiyondan dolayı, abortus imminens ile inflamasyon belirteçleri olan prokalsitonin, nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 15 Haziran 2020-30 Kasım 2020 tarihleri arasında Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde abortus imminens tanısı alan 55 hastanın demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, parite, geçirilmiş ameliyat, mevcut kronik hastalık), serum prokalsitonin, nötrofil, lenfosit, trombosit seviyeleri, nötrofil-lenfosit oranları (NLO) ve trombosit-lenfosit oranları (PLO) sağlıklı 55 gebenin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Abortus imminens için prokalsitonin, NLO ve PLO açısından ROC analizleri yapıldı. Ayrıca abortus imminens grubu ultrasonografide kanama alanı olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak; serum prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO değerleri tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar demografik özellikleri açısından homojendi ($p>0,05$). Prokalsitonin seviyesi ve NLO değeri abortus imminens grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC), prokalsitonin için 0,615 %95 güven aralıkları (0,509-0,721) şeklinde, NLO için ise 0,662 %95 güven aralıkları (0,560-0,765) şeklindeydi ve her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Prokalsitonin ve NLO, abortus imminensi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun parametreler şeklinde sonuçlandı. Ultrasonografide kanama olup olmamasına göre iki gruba ayrılan abortus imminenslerden kanama alanı olanlarda; prokalsitonin, NLO ve PLO olmayanlara göre yüksekti, fakat anlamlılığı yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Abortus imminens tanısını prokalsitonin ve NLO laboratuvar olarak destekleyebilir. Gebelerde artan serum prokalsitonin seviyesi ve NLO değeri abortus imminens için artan riski gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, Abort, Nötrofil-lenfosit oranı, Platelet-lenfosit oranı, Prokalsitonin, Trombosit-lenfosit oranı.

ABSTRACT**EVALUATION OF SERUM PROCALCITONIN, NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIOS IN PREGNANCY WITH ABORTION IMMINENCE**

Dr. Sakine Merve AYDIN

Amasya University, Faculty of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology Specialization Thesis, July 2021
Supervisor: Assist. Prof. Dr. Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

Objective: It was aimed to evaluate the relationship between abortion imminence and procalcitonin, neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios, which are markers of inflammation, due to the chronic inflammatory reaction that is thought to play a role in the pathophysiology of abortion imminence.

Materials and Methods: Demographic characteristics (age, height, weight, body mass index, educational status, parity, previous surgery, current chronic disease), serum procalcitonin, neutrophil, lymphocyte, platelet levels, neutrophil-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-lymphocyte ratios (PLR) of 55 patients diagnosed with abortion imminence at Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between June 15, 2020 and November 30, 2020 were compared with 55 healthy pregnant women. ROC analyzes were performed for abortion imminence in terms of procalcitonin, NLR and PLR. In addition, the abortion imminence group with continuing pregnancy was divided into two groups according to the presence of hemorrhage area in ultrasonography and re-evaluated in terms of serum procalcitonin levels, NLR and PLR.

Results: Groups were homogeneous in terms of their demographic characteristics ($p > 0.05$). Procalcitonin and NLR levels were significantly higher in abortus imminence group compared to control group ($p < 0.05$). In the ROC analysis, the area under the curve (AUC) was 0.615 95% confidence intervals (0.509-0.721) for procalcitonin and 0.662 95% confidence intervals (0.560-0.765) for NLR, both of which were statistically significant ($p < 0.05$). Procalcitonin and NLR resulted as appropriate parameters as diagnostic decision makers in predicting abortion imminence. Among the abortus imminens, which were divided into two groups according to whether there was hemorrhage area in ultrasonography, procalcitonin, NLR and PLR were higher in patients with hemorrhage area than those without, but it was not significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Procalcitonin and NLR can support the diagnosis of abortion imminence in the laboratory. Increased serum procalcitonin and NLR levels in pregnant women may indicate an increased risk for abortion imminence.

Keywords: Abortion imminence, Abortion, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Procalcitonin, Platelet-lymphocyte ratio

1. GİRİŞ

Abortus imminens, gebeliğin ilk 20 haftasına kadar servikal dilatasyon olmaksızın olan uterin kanamalarıdır. Gebeliklerin %16-25'sinde görülür [1]. Şu anki konservatif yöntemlerle abortus imminens olgularının ancak %50'sinde tedavi mümkündür. İlk trimester kanamaları sonunda ultrasonografi ile kalp atışı pozitif olarak tespit edilen gebeliklerin %95-98'si 20. gebelik haftasına kadar gelebilir [2].

Etiyolojisi bilinmemesine rağmen öne sürülen birçok hipotez vardır. Bu hipotezlerde abortus imminensin çeşitli mekanizmaları tetikleyerek gebeliğin ilerleyen dönemlerinde de obstetrik ve neonatal komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir [2 ve 3]. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların netleşip aydınlatılması, abortus imminense bağlı oluşan obstetrik ve neonatal komplikasyonların neler olduğunun anlaşılmasını sağlayabilir.

Abortus imminenste öne sürülen hipotezlerden birisi intrauterin oluşan kanamaların çeşitli uterotonik mediyatörleri açığa çıkararak uterusu denge halinde bulunan kasıcı-gevşetici mekanizmaları bozmasından kaynaklandığı şeklindedir [4 ve 5]. Bir diğer öne sürülen hipotez ise kanama ile desiduada kronik inflamatuvar bir reaksiyonun gelişmesi şeklindedir. Bu hipotezde ise bu kronik inflamasyonun, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasenta gelişim bozukluklarına neden olarak obstetrik komplikasyonlara (preterm eylem, prematür-preterm membran rüptürü, preeklampsi gibi) neden olduğu belirtilmektedir [6].

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun prekürsörüdür ve sağlıklı bireylerde ölçülemeyecek düzeylerde bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda açığa çıkan sitokinlerle düzeyleri artış gösterir [7 ve 8]. Ayrıca inflamasyon sürecinin rol aldığı birçok hastalıkta (son dönem böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, siroz, akut böbrek yaralanmaları, intraserebral hemorajiler, post-operatif anastomoz kaçakları) seviyesinin anlamlı yükseldiği gösterilmiştir [9-13].

Nötrofiller, immün sistemin savunmadaki öncül hücreleridir ve kemik iliğinde üretilir. Savunmada ürettiği antimikrobiyal ajanlar dışında birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörünün sentezinden nötrofillerin sorumlu olduğu bulunmuştur [14]. Nötrofiller gibi trombositler de inflamasyonun başlangıcındaki sitokinlerin salgısını artırır ve artan sitokinler, yeni nötrofil ve trombosit sentezini artırarak inflamasyonun artışına katkı sağlar. Nötrofil-lenfosit oranı gibi trombosit-lenfosit oranı da kanser [15] ve inflamasyonla giden hastalıklarla [16] anlamlı ilişki göstermektedir.

Bu nedenle biz bu çalışmada abortus imminens ile serum prokalsitonin seviyesi, nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik. Abortus imminensle bu parametrelerin ilişkisinin birlikte çalışıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bundan dolayı bu çalışmanın literatüre katkısının olacağını düşünüyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Abortus Tanımı ve Sınıflandırılması

Abortus kelimesi, latince bir sözcük olan 'aboriri' den türetilmiştir. Abortus tanımı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebelik materyalinin ağırlığı veya gebelik süresi esas alınarak yapılmıştır. Bu ifadeye göre, 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramın altında olan embriyo/fetüs ve eklerinin, hepsinin veya bir parçasının uterus kavitesinden dışarı atılmasına abortus denilmektedir [17].

Oluş zamanları, oluş şekilleri, klinik seyri ve tamamlanma şekillerine göre abortus tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

2.1.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar

2.1.1.1. Erken abortus

13. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen abortuslardır [18].

Subklinik abortuslar

Klinik olarak tespit edilemeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyetinin bulunduğu, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslardır [19]. Gebelik testi pozitifdir, ancak ultrasonografide ne intrauterin ne de ektopik gebelik gösterilemez. Stabil hastalarda semptomların yakından izlenmesi, seri kantitatif beta HCG testi ve ultrasonografi önerilir [20]. Bu olgular beta HCG seviyeleri sıfırlanana kadar takip edilmelidir [21].

2.1.1.2. Geç abortus

13. ve 20. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşen abortuslardır [22].

2.1.2. Oluş şekillerine göre abortuslar

2.1.2.1. Spontan abortus

Spontan abortus, gebeliğin sonlandırılmasına yönelik elektif tıbbi veya cerrahi önlemlerin yokluğunda, gebeliğin 20 haftasından önce gerçekleşen gebelik kaybını ifade eder [23]. Subklinik abortus, erken abortus, geç abortuslar da spontan abortus başlığı altında incelenebilmektedir [24].

2.1.2.2. Terapötik abortus

Gebeliğin devamı halinde annenin fiziki ve ruh sağlığını tehlikeye sokacak sorunlar veya fetüsün yaşaması halinde topluma önemli miktarda maddi veya manevi yük getirecek olan veya fetüsün yaşamla bağdaşmayan hastalıklarının olması durumunda gebeliğin hekim tarafından sonlandırılmasıdır [25].

2.1.2.3. İstemli abortus

Tıbbi endikasyon olmadan isteğe bağlı gebeliğin viabilite sınırına ulaşmadan sonlandırılmasıdır [26]. Ülkemizde ‘Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük’ 3. maddesine göre istek üzerine gebelik tahliyesi için gebeliğin 10 hafta altında olması gerekmektedir [27].

2.1.3. Klinik seyirlerine göre abortuslar

2.1.3.1. Abortus imminens (Düşük tehdidi)

Tüm gebeliklerin %20'sinde görülen abortus imminens, gebeliğin ilk yarısında karın ağrısı olsun veya olmasın vajinal kanamanın olması ile teşhis edilir. Abortus imminens için gerekli ön koşullar, kapalı bir serviks ve intrauterin yaşayan bir fetüstür [28 ve 29]. Bu gebeliklerin yarısı düşükle sonuçlanır [30]. Abortus imminensin ayırıcı tanısında erken gebelik kaybı ve ektopik gebelik vardır. Ağrı ve aşırı kanama, erken gebelik kaybı riskini artırır [31].

Abortus imminenslerin 6. gebelik haftasından sonra, %10'unun komplet spontan abortus ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Abortus imminensin ayrıca, erken doğum, ablasyo plasenta, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlığı gibi uzun dönem gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir [32].

2.1.3.2. Abortus insipiens (Önlenemeyen abortus)

Canlı devam eden bir gebelikte, vajinal kanama ile birlikte servikal yetmezlik olmaksızın servikal dilatasyonun meydana gelmesidir. Amniyon zarı yırtılmış olabilir ve pelvik ağrı vardır. Gebelik ürünleri genellikle eksternal servikal kanaldan gözlemlenebilir. Düşük kaçınılmazdır [33].

2.1.3.3. Missed abortus

Embriyonun veya fetüsün fark edilmeyen intrauterin ölümü olarak tanımlanır. Ultrasonografi ile tanı konulur. Klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin yaklaşık %15 ini oluştur [34].

2.1.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı

Üç veya daha fazla yapılmış abortusu tanımlamakta kullanılır. İnsidansı %1-3'tür. Altta yatan birden fazla sebep olabileceği gibi en önemli sebepleri genetik, anatomik, immün, trombofilik ve endokrinolojik nedenlerdir [35].

2.1.3.5. Septik abortus

Kendiliğinden veya isteyerek olmuş ve sonucunda endometrit veya parametrit gibi üst genital sistem enfeksiyonuyla komplike olan abortus çeşididir [36].

2.1.4. Tamamlanma şekline göre abortuslar:

2.1.4.1. İnkomplet abortus

İnternal servikal osun açılmasıyla, fetüs veya plasentanın kısmen atılması durumudur. 10. haftadan önce fetüs ve plasenta genellikle birlikte, 10. haftadan sonra ayrı ayrı atılırlar [17].

2.1.4.2. Komplet abortus

Uterin kavite dışına fetüs ve eklerinin tamamının atıldığı abortusları tanımlar. Şiddetli kanama, kramp, parça düşürme öyküsü vardır ve fizik muayenede servikal kanal kapalıdır [33].

2.2. Prevalans

Spontan görülen gebelik kayıpları belki de üreme çağındaki kadınların en sık görülen tıbbi problemidir. Yaklaşık olarak gebelerin %25'i en azından bir kez spontan düşükle karşılaşır [37]. Klinik tanı konulan gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si spontan abortus ile sonlanır. Seri beta HCG ölçümlerinin yapıldığı subklinik gebelik kayıpları da dahil edildiğinde bu oran %31'e çıkmaktadır [38]. 14-16. gebelik haftasında canlı fetüse sahip olan gebeliklerin ise yalnızca %1'inde gebelik kaybı görülmektedir [39].

2.3. Patogenez

İmplantasyondan kısa bir süre sonra uterus, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi, vaskülarizasyon, uterin doğal öldürücü hücre sayılarında artış ve bezlerin salgılama aktivitesinin yanı sıra stromal fibroblastların poligonal desidua hücrelere dönüşümü dahil olmak üzere dramatik morfolojik değişikliklere uğrar [40]. Desidua, gebe uterusunun mukoza zarıdır ve allojenik fetüse karşı immünolojik tolerans ve olası patojenlere karşı konak savunmasının sürdürülmesini sağlar. Erken gebelikte farklılaşmış endometriyal hücrelerden kaynaklanır [41]. İmplant olan blastosistin trofoblast hücreleri, plasantasyon adı verilen bir işlemle annenin endometriyumuna göç eder. Endometrial stromal hücreler farklılaşır (desidualizasyon) ve trofoblast göçüne elverişli bir ortam oluşturur [42]. Desidua makrofajlar, hasarlı hücrelerin apoptozunu indükleyebilir. Maternal immün sisteme antijenik olarak yabancı olan hücre içi bileşenlerinin salınmasına neden olabilir ve fetus için ölümcül immünolojik yanıtları başlatabilir [43].

İlk trimester kayıplarında genellikle embriyo veya fetüsün ölümünü, gebelik ürünlerinin spontan atılımı takip eder. Nekrotik değişiklikler desidua bazalise kanama ile birlikte. Bunu, uterus kontraksiyonlarını uyaran ve atılıma yol açan komşu dokulardaki nekroz izler [44]. Düşük yapma süreci, embriyonun ölümünden birkaç hafta sonra başlar [45].

Overdeki korpus luteum, gebeliğin erken döneminde progesteron üretir. Progesteron, desiduanın sürdürülmesi için gereklidir ve korpus luteum işlevindeki bir kusurun, düşük progesteron seviyelerine neden olabileceği ve bunun da düşük yapma riskini artırabileceği varsayılmaktadır [46]. Progesteron, endometriumda fertilize ovumun implantasyonu için önemli olan salgı değişikliklerine neden olur [47]. Ek olarak, gebenin lenfositleri tarafından üretilen progesteron kaynaklı bloke edici faktör (PIBF) adı verilen bir protein yoluyla embriyonun reddini önlemek için annenin bağışıklık yanıtını modüle eder [48]. Aynı zamanda progesteron, uterusun miyometriyal tabakasını hareketsiz tutar; yani uterusun kasılmasını baskılar, bu da stabil implantasyon için ve daha sonrasında da gebelikte erken doğumu önlemek için önemlidir [49 ve 50].

2.4. Etiyoloji

2.4.1. Fetal faktörler

Abortusların %80'inden fazlası ilk trimesterde olur ve bu oran daha sonraki haftalarda hızla düşer. Erken abortusların yaklaşık %65'ine kromozomal anomaliler neden

olur (30). Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliplöidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mozaizm oluşturur [51 ve 52].

Yenidoğan 200 bebekten birinde kromozom anomalisine rastlanır. Kromozom anomali sayısı çok daha fazladır ancak bu zigotların %90'ından fazlası düşükle sonuçlanır

[53]. Gebelik kayıplarında birinci kromozom dışındaki tüm kromozomlarda otozomal trizomi tanımlanmıştır [54]. Trizomi 21 en sık görülen anöploidi çeşididir. Sıklığı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1'dir [55]. Trizomilerin çoğu izole ayrılmamadan kaynaklansa da, tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %2 ile %4'ünde herhangi bir partnerde dengeli translokasyonlar bulunmaktadır; bu da konsepsiyonda anöploidilere neden olmaktadır [56].

Öploid abortuslar; tüm abortuslarda %45-%55 oranında görünürler ve 46 XX veya 46 XY karyotipine sahiptirler. Anöploid abortuslarda; otozomal trizomi %22- %32, monozomi X(45 X) %5-%20, triploidi %6-%8, tetraploidi %2-%4 ve yapısal anomali %2 oranında tespit edilmiştir [44].

2.4.2. Maternal faktörler

2.4.2.1. Enfeksiyonlar

Erken gebelik haftalarında görülen enfeksiyonlar çoğunlukla sistemiktir ve fetoplasental yapıları kan yolu ile enfekte etmektedirler. Bir kısım organizmalar da lokal olarak genitoüriner sistem enfeksiyonu veya kolonizasyonu yolu ile enfeksiyon oluşturmaktadırlar [44].

Enfeksiyonun uterus duvarına tutunması halinde koryoamniyonit gelişebilmektedir ve bunun sonucu ortaya çıkan prostaglandinler uterus kasılmasına sebep olarak düşüğe zemin hazırlamaktadır. Spontan abortus yapan kadınların servikal ve vajinal kültürlerinde daha sıklıkla üreoplasma urealiticum, mycoplasma hominis ve klamidyü üremektedir [57].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bakteriyel vajinozisin 20. haftadan büyük gebelik kayıplarını ve 34. haftadan önce gelişen preterm doğumları artırdığı saptanmıştır [58].

2.4.2.2. Endokrin anormallikler

Hipotiroidi

Tiroid disfonksiyonu, %2-3 morbidite ile gebe kadınlarda yaygındır; her zaman kronik otoimmün tiroiditten kaynaklanır. Dahası üreme çağındaki kadınların %5-15'ine

tiroid otoimmünitesi teşhisi konular ve bu da yüksek riskli gebelik sonuçlarına yol açar [59]. Ancak hipotiroidinin erken gebelik kayıpları üzerine etkisi yeterince çalışılmamıştır. Yalnızca yüksek tiroid otoantikörleri ile artmış gebelik kaybı insidansı arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir [60 ve 61].

Diyabetes mellitus

İnsülin bağımlı diyabeti olan kadınlarda, hem spontan gebelik kaybı, hem de majör konjenital malformasyon riski artar. Risk artışı gebeliğin başındaki metabolik kontrolle ilişkili gibi görülmektedir [62]. Bu durumlarda optimal glisemik indeks çok önemlidir. Özellikle prekonsepsiyonel glisemik kontrol bu hastalarda prognozu önemli derecede etkilemektedir [58].

Luteal faz defekti

Luteal faz defekti yetersiz progesteron etkisindeki endometriumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Gebeliğin devamı için trofoblastlardan yeterince üretilinceye kadar; korpus luteumdan salgılanan progesteron, endometriyumun desteklenmesi için gereklidir [62]. Korpus luteum gebeliğin ilk 8 haftası öncesi zarar görecektse birkaç gün içerisinde abortus beklenir. 10. gebelik haftasından sonra progesteron salınımında plasenta etkindir [63].

2.4.2.3. Beslenme

Besinlerin orta derecedeki eksikliği, gebelik kaybı nedenlerinden biri değildir. Fakat ciddi besin eksikliği veya morbid obezite artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir. Ancak uç olgularda bile (hiperemesis gravidarum) gebelik kaybı nadirdir [64].

2.4.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler

Düzenli ve/veya yüksek oranlarda alkol alımı, sigara kullanımı, arsenik, formaldehit, benzen, etilen oksit, diklorodifeniltrikloroetan artmış abortus oranları ile ilişkilidir. Günde 3 saatten fazla nitrik okside maruz kalan dental teknisyenlerde de abortus riskinin arttığı gösterilmiştir [65]. Sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruz kalan sağlık çalışanı kadınlarda da gebelik kaybında küçük bir artış saptanmıştır [66].

Çevresel etkenler tekrarlayan kayıplara oranla sporadik spontan düşükler üzerinde daha etkilidir. Sigara, alkol, kokain, kafein, anestezi gazları, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, bazı antidepresanlar ve obezite altında yatan diğer sebeplerdir [62].

2.4.2.5. İmmünolojik faktörler

İmmün bozuklukların bazılarında erken dönem gebelik kaybı için risk artışı söz konusu olup bunlardan en etkili olan, plazmadaki bağlayıcı proteinlere karşı gelişen antifosfolipid antikorlardır [67].

2.4.2.6. Trombofilik Faktörler

Trombüs oluşumunun kontrol mekanizmalarının kaybı sonucunda komplikasyonlara neden olan hastalıklardır. Trombofililerin, gebeliğe bağlı patolojik birçok durumda rolü olduğu düşünülmekle beraber 2013 yılında ACOG (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği) tarafından belirtilen görüşe göre; trombofililerin abortuslarda etkin rolü olduğu düşünülmemektedir [31].

2.4.2.7. Uterin anomaliler

Kalıtsal anomalilerin bazılarında erken gebelik kaybı riski artabilirken, bazılarında ise ikinci trimester kaybı veya preterm doğum izlenmektedir. Unikornuat, bikornuat ve septat uterus gebelik kayıplarıyla ilişkilidir [33].

İntrauterin sineşi, leiomyom ve endometrial polip gibi bazı edinsel uterin anomaliler de gebelik kaybını artırır. Uterin leiomyomlar çoğu kadında bulunur ve plasenta implantasyon bölgesine yakınsa abortusa neden olabilirler [31]. Çoğu kez, buldukları yer büyüklüklerinden daha önemlidir. İntrauterin adezyonlar da implantasyonu ve erken embriyo gelişimini engelleyebilirler [68].

2.4.2.8. Servikal yetmezlik

Servikal yetmezlik, ilk trimester gebelik kaybına neden olmayan fakat ikinci trimesterde artmış gebelik kaybıyla kendini gösteren obstetrik bir tanımdır [31]. Servikal yetmezlik doğum travması veya kollajen sentezindeki moleküler bir hatayla ilişkilendirilmiştir [69].

2.4.2.9. Cerrahi girişim

Komplikasyonsuz cerrahi işlemlerin erken gebelik kaybını artırdığı görülmemiştir [70]. Ovaryan tümörler abortusa sebep olmadan çıkarılabilirler. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, korpus luteumun korunmasıdır. Bu şekilde bir cerrahi müdahale gerekliliğinde progesteron desteği sağlanmalıdır [65].

2.4.3. Paternal faktörler

Spermde yer alan kromozom bozukluklarının (kromozomal translokasyonlar) abortus riskini artırdığı gösterilmiştir [71]. Artmış paternal yaş artmış abort riski ile ilişkilidir [72].

2.5. Abortus İmminens Tanı ve Tedavisi

Abortus imminens tanısı alacak gebeler, tarafımıza vajinal kanama şikayetiyle başvururlar. Bunun yanı sıra pelvik ağrıları da olabilir. Öncelikle hemodinamik stabilite kontrolü ve ayırıcı tanı yapılmalı, gereklilik halinde hasta acil servise transfer edilmelidir [73].

2.5.1. Anamnez

Gebelik öyküsü, tıbbi öykü ve mevcut hastalık öyküsü de dahil olmak üzere kapsamlı bir öykü elde edilmelidir. Mevcut hastalığın öyküsünü, semptomların / kanamanın ne zaman ve nasıl başladığının, risk faktörlerinin, daha önce de kanaması oldu ise aldığı tedavilerinin, hastanın kanamasının süresinin ve miktarının değerlendirilmesini içerir [74 ve 75].

2.5.2. Pelvik muayene

Dış genitalerin inspeksiyonu ile uretradan veya hemoroidlerden kaynaklanan bir kanama kolayca tanınabilir. Takiben spekulum ile kanamanın nereden olduğu (vulvovajinal kondilomlar veya varisler, vulvovajinal travmalar, erezyon, vajen duvarı, lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı anlaşılır [76]. Abortus imminenste serviks kapalıdır [77].

2.5.3. Laboratuvar tetkikleri

Normal bir gebelikte iki gün ara ile bakılan serum beta HCG değerlerinde en az %66'lık bir artış beklenmelidir. Ancak son yıllarda yapılan daha geniş kapsamlı bir çalışma ile bu artış oranının %53 olduğu bildirilmiştir [78].

1500 IU / ml ile 2000 IU / ml beta HCG seviyesi, ultrasonografide gebelik kesesi ile ilişkilidir. Beta HCG, intrauterin gebeliklerin %85'inde 48 saatte ikiye katlanır. Beta HCG genellikle ovülasyondan sonraki ilk 9 ile 11 gün arasında saptanabilir ve beklenen adet zamanında 200 IU / mL'ye ulaşır [79].

Serum progesteron değerleri ilk 8-10 hafta neredeyse sabit kalır. 25 ng/ ml üzerindeki değerler %97,5 sensitivite ile ektopik gebeliği ekarte edebilmekte iken, 5 ng/ml altındaki değerler sağlıklı bir gebeliğin olmadığını göstermektedir. 5 ng/ml'nin altındaki progesteron değerleri ektopik gebeliği %70-90 sensitiviteyle ve %30-99 spesifiteyle gösterebilmektedir. Bu değerlerdeki progesteron, ektopik gebelik riskini gösterirken, ektopik gebelik ve non-viable intrauterin gebelik arasındaki farkı gösteremez [80].

Gebelikte kanaması olan tüm hastalara hemoglobin seviyesi bakılmalıdır. Ayrıca tüm hastalara, ağır kanamayı ve sonucunda oluşabilecek anemiyi atlama adına ped takibi önerilmelidir [81].

2.5.4. Ultrasonografi

Erken gebeliğin embriyolojik gelişim süreci adım adımdır. Bu gelişim sürecindeki bir aksaklık, erken gebelik kaybı veya ektopik gebelik için şüphe uyandırmalıdır [20, 82]. Baş-popo mesafesi (CRL) <7 mm ve fetal kalp atışı yoksa veya ortalama gestasyonel kese çapı 16-24 mm arasında ancak embriyo izlenmiyorsa ve/veya 7 mm'den büyük yolk kesesi mevcutsa gebelik kaybından şüphelenebiliriz [82 ve 83]. Endometriyal kavite içerisinde transvajinal ultrasonografi ile görülebilen 20 mm'den büyük boş bir kese varsa, bu büyük ihtimalle anembriyonik bir gebeliktir. Yine de en küçük şüphe varlığında, transvajinal ultrasonografi ile yedi gün sonra tekrar değerlendirilmelidir [84].

Transvajinal ultrasonografide intrauterin gebeliklerde, gebelik kesesi ortalama çapı \geq 25 mm ve kese içinde embriyo veya yolk kesesi izlenmiyorsa veya CRL \geq 7 mm olduğu halde embriyoda kardiyak aktivite görülmiyorsa erken gebelik kaybı tanısı konulur [20, 82]. 6. ve 7. haftalardaki düşük kalp hızı artmış abortus insidansı ile ilişkilidir [85].

Subkoryonik hematoma, ultrasonografide fetal zarların arkasında, plasentanın kenarını da yükseltebilen, hilal şeklinde hipoekoik veya anekoik alanlar olarak gözükür [86].

İnsidansı %4-22 oranındadır. Subkoryonik hematomların klinik sonuçlara etkisi ve abortus oranına etkisi kesin değildir. Ancak son zamanlarda yapılan meta analizlerde subkoryonik hematomların erken gebelik kayıplarını artırdığı gösterilmiştir [87].

Abortus imminens tanısı almış bir gebelikteki kötü prognostik faktörler Tablo 2.1.'de özetlenmektedir [88 ve 89].

Tablo 2.1. Abortus İmminenste Kötü Risk Faktörleri

Öykü	Ultrasonografi	Maternal Serum Belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> •Maternal yaş ≥ 35 •Abortus öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> •Fetal bradikardi •GA ile CRL ölçümü arasında uyumsuzluk •Boş gestasyonel kese (>15-17mm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta HCG artışının %53- 66'nın altında olması •Progesteron düzeyi <16 ng/ml • İnhibin A <0,553 MoM

GA: Gestasyonel Yaş, CRL: Baş-Popo Mesafesi (Crown-Rump Length)

2.5.5. Tedavi

Abortus imminensin gidişatını etkileyebilecek, uygunluğu ve sonuçları kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Abortus imminens tedavisinde etkinliği en çok araştırılmış medikal ajan progestinlerdir. Cochrane verilerinde progesteronun abortus imminensi önleme veya tedavi etmedeki etkinliği net olarak ortaya konamamıştır [90 ve 91].

Önerilen diğer bir tedavi yöntemi ise yatak istirahatidir. Ancak yine Cochrane verilerine baktığımızda, yatak istirahati yapılan abortus imminensli gebeler ile yatak istirahatinin yapılmadığı gebeler arasında düşük riskinin engellemesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [92]. Yatak istirahatinin yararı kesin olarak gösterilememekle birlikte hastaları aktif yaşantılarından uzaklaştırmak adına önerilir [93].

Korpus luteum yetersizliği olmaksızın progesteron desteği vermenin tedavideki yeri tartışmalıdır [94 ve 95]. Progesteron takviyesi, en azından luteal yetmezliği olan hastalarda düşük yapma oranını düşürebilir [96].

Doğal progesteron oral, vajinal veya intramusküler olarak uygulanabilir. Oral uygulamada, mide dolumu ve enteropatik dolaşımdaki bireysel değişkenlik nedeniyle plazma konsantrasyonları aşırı değişkenlik gösterir. İnamusküler uygulanan progesteron,

optimal kan seviyelerini sağlar, ancak septik olmayan apselere neden olabilir ve hastalar tarafından daha az kabul edilir [97]. Vajinal uygulamada ise progesteron, uterusda daha yüksek, kanda daha düşük ancak sabit konsantrasyonlar gösterir [98]. Sonuç olarak vajinal uygulamayla en yüksek endometriyal konsantrasyonlara ulaşılır [99].

Rh (-) olan gebelerde vajinal kanama olduğunda Rh (D) immüno globulin uygulanması alloimmünizasyonun önlenmesi için düşünülmelidir. Alloimmünizasyonu önlemek için 12. gebelik haftasına kadar olan vajinal kanamalarda 50 mcg'lik immüno globulin dozu yeterlidir. Ancak ACOG farklı dozların üretimi ve uygulanması açısından oluşan farklılıkları önlemek için standart 300 mcg dozunun uygulanmasını önermektedir [100].

2.6. Abortus İmminensle İlişkili Olduğu Düşünülen Obstetrik Komplikasyonlar

2.6.1. Fetal gelişim kısıtlılığı

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) tüm gebeliklerin yaklaşık %3 ile %7'sini etkiler [101]. FGK, fetüsün genetik belirlenen büyüme potansiyeline ulaşamadığı bir durum olarak tanımlanır. Gebelik haftasına göre %10 percentilin altında kalmış ultrasonografik tahmini fetal ağırlık, tanıyı koydurur. Bazı fetüsler genetik büyüme potansiyellerine uygun olarak gebelik haftaları için küçük ve ağırlığı %10 percentilden azdır ancak büyümeleri sınırlı değildir ve bu fetüslere gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek denir [102]. FGK'ye yol açan durumlar, temel olarak fetal-plasental-maternal ünitenin doğasında bulunan bozukluklar, fetal yetersiz beslenme ve fetal büyümeyi kısıtlayan intrauterin alan kısıtlamalarıdır. FGK, kısa ve uzun süreli önemli komplikasyonlara neden olan ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir fetal patolojidir [103].

Fetal gelişimin temel belirleyicileri bireyin genetik yapısı, anneden besin mevcudiyeti, çevresel faktörler, plasentanın fetüse yeterince besin ve oksijen aktarma kapasitesi ve bu etkileşimlerin endokrin modülasyonudur [104 ve 105]. Azalmış fetal gelişim ve sonraki patolojik FGK, maternal (beslenme, hipertansiyon vs.), fetal (kromozomal anormallikler, çoğul gebelikler vs.) veya plasental faktörlerden kaynaklanabilir [102]. Ancak vakaların çoğunda FGK, plasental disfonksiyondan kaynaklanır [106].

FGK mevcut literatürde çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Daha kolay anlaşılması için aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

2.6.1.1. Fetal biyometriye göre fetal gelişim kısıtlılıkları

Simetrik FGK

Sıklığı %20-30'dur. Genellikle genetik bozukluk veya fetal enfeksiyonlar nedeniyle erken başlangıçlı olurlar. Beyin indeksi normalken, biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL), baş ve karın çevresi (HC ve AC) orantılı olarak azalır [107].

Asimetrik FGK:

Genellikle daha geç başlangıç gösterir. Sıklığı %70-80'dir. Uteroplasental yetmezlik ve dış faktörler ile ilişkilidir. BPD, HC ve FL normaldir. AC ölçüsü 10 persentil altında saptanır [107].

2.6.1.2. Tanı zamanına göre fetal gelişim kısıtlılıkları

Erken FGK (<32 hafta)

Kardiyovasküler adaptasyon gerektiren yüksek hipoksi ve plasental implantasyonda önemli değişikliklerle ilişkilidir. Perinatal morbidite-mortalite oranları yüksektir (107).

Geç FGK (≥32 hafta)

Hafif hipoksiye bağlıdır, çok az kardiyovasküler adaptasyon gerektirir ve plasentasyonda hafif eksikliklerle ortaya çıkmaktadır. Perinatal morbidite ve mortalite oranları daha düşüktür. FGK tanısı klinik olabilir; ancak tanı ve takip için arteriyel ve venöz doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi şarttır (107).

Fetal büyüme kısıtlaması teşhis edildikten sonra tedavi seçenekleri azdır. Hipoksi, asidoz ve intrauterin ölüm riski yüksekse tek yönetim seçeneği iyatrojenik preterm doğumdur. Olumsuz yenidoğan sonuçlarını önlemek amacıyla nöroproteksiyon için peripartum magnezyum sülfat ve fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid uygulaması yapılır [108].

2.6.2. Preterm eylem-Preterm doğum

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu tarafından 1976 yılında belirlenen tanıma göre; preterm eylem, son menstrüel siklus tarihine göre hesaplanan gestasyonel yaş 37 hafta altında iken gerçekleşen doğum eylemidir [44].

Preterm doğumun enfeksiyon veya inflamasyon, uteroplasental iskemi veya kanama, uterus aşırı gerginliği, stres ve diğer immünolojik olayların aracılık ettiği süreçler dahil

olmak üzere birçok mekanizma tarafından başlatılan bir sendrom olduğu düşünülmektedir [109].

Erken doğumun en yaygın belirtisi uterin kontraksiyonlardır, ancak sırt ağrısı, adet ağrısı ve akıntıda artma da gözlemlenebilir. Preterm eylemde, servikal uzunluğun ölçümü en yaygın kullanılan ölçüm olmasına rağmen, klinik rolü nispeten sınırlıdır [110].

Preterm doğum üç şekilde olur. Membran rüptürü olmaksızın spontan preterm doğumun olması, preterm prematüre membran rüptüründe (PPROM) ve maternal (preeklampsi, polihidroamniyozdaki gibi uterin distansiyonda vs.) veya fetal (fetal distres, çoğul gebelik vs.) endikasyonlarla gerçekleşen doğumlar şeklinde sayılabilir. Preterm doğumların %30-35'i endikasyonlara bağlı olarak, %40-45'i spontan preterm eyleme bağlı olarak, %30-35'i ise prematüre erken membran rüptürüne bağlı olarak gerçekleşir [111].

2.6.3. Gebeliğin hipertansif hastalıkları

Gebelikte hipertansiyon, en az 4-6 saat arayla iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mm Hg ve diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg olarak ölçülmesi şeklinde tanımlanır [112].

2.6.3.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi veya kronik hipertansiyon (yüksek tansiyonun gebeliğin 20. haftasından önce tespiti) için kriterlere uymayan hipertansif gebe kadınlarda geçici bir tanıdır [113].

2.6.3.2. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (Preeklampsi/ Eklampsi)

Preeklampsi, çoklu sistem tutulumu olan gebeliğe özgü hipertansif bir hastalıktır. Çoğunlukla gebeliğin terme yakın döneminde görülür. Tanısı genellikle yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile konur [114]. Bazı gebelerde belirgin preeklampsi semptomları (baş ağrısı, görme bulanıklığı, vs) olmasına rağmen hipertansiyon veya proteinüri olmayabilir. Bu gebelerde obstetrik komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır [115].

Preeklampsi bir kadında genel tonik-klonik nöbetlerin olmasına eklampsi denir. Eklampsik nöbetler antepartum dönemde, gebeliğin 20. haftasında sonra, intrapartum veya doğum sonrası ortaya çıkabilir. 20. gebelik haftasından önceki nöbetler nadirdir [116].

2.6.3.3.Kronik hipertansiyon

Gebeliğin öncesinde veya gebeliğin ilk 20 haftasında ortaya çıkan hipertansiyona kronik hipertansiyon denir [117]. Gebeliklerin %1-2'sinde görülür [118].

2.6.3.4.Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsi-eklampsi

Kronik hipertansiyonu olan kadınların %30'unda üçüncü trimesterde ilk kez ortaya çıkan proteinüri ile preeklampsi geliştirir. Önceki proteinüri seviyesinin artması, trombositlerin düşmesi (<100.000 hücre / mm olan bir kadında kan basıncında ani artış) veya alanin aminotransferaz veya aspartat aminotransferaz seviyelerinin anormal artması ile tanı konulur [119].

2.6.4. Oligohidramnioz ve polihidramnioz

Oligohidramnioz, gebelik yaşına göre azalmış amniyotik sıvı hacmi olarak tanımlanır. Amniyotik sıvının hacmi gebelik boyunca değişir. 34 ile 36. haftaya kadar doğrusal olarak artar, bu haftalarda seviyeleri bir miktar düşer (yaklaşık 400 mL) fakat terme kadar sabit kalır [120]. Fetal genitoüriner anormallikler, gebeliğin 16 ile 20 haftasından sonra oligohidramnioz tanısı ile sonuçlanabilir. Örnekler arasında mesane çıkış obstrüksiyonu, displastik böbrekler ve renal agenezi sayılabilir [121].

Polihidramnioz ise, amniyotik sıvı hacminin fazlalığıdır. Yaklaşık %20'si konjenital bir anomaliye bağlıdır, ancak %60 ile %70'i idiyopattir [122].

Ultrasonografide ölçülen normal bir amniyotik sıvı indeksi (AFI), 5 cm ile 25 cm'dir. AFI 5 cm'den az ise oligohidramnioz, 25 cm'den büyük ise polihidramnioz tanısı konulur. Tek derin cep ölçümlerinde ise alt ve üst sınır sırasıyla 2 ve 8 cm'dir [65].

2.6.5. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında spontan hipergliseminin geliştiği yaygın bir gebelik komplikasyonudur [123].

Dünya Sağlık Örgütü (2013) önerilerine göre her gebeye 24.-28. gebelik haftaları arasında tarama yapılmalıdır. Tarama yapılacak gebe, önce açlık kan glukozuyla değerlendirilir. Ardından 75 gr oral glukoz yükleme testi yapılır. Birinci ve ikinci saat kan glukozu ölçümleri yapılır. Sırasıyla 92mg/dL, 180 mg/dL, 153 mg/dL değerleri sınır alınır ve üstü olacak en az bir değer varlığında gestasyonel diyabet tanısı konulur [124].

GDM, hem kadınların hem de çocuklarının yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kardiyometabolik bozukluk riskinin artması gibi önemli kısa ve uzun vadeli olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [125 ve 126]. GDM'nin tedavisinin olumsuz perinatal sonuçları azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunsa da, tedavinin uzun süreli sonuçları etkileyip etkilemediği halen araştırma aşamasındadır. İnsülin birinci basamak farmakolojik tedavidir. Beslenme değişiklikleri ile glisemik hedefler karşılanmadığında tedaviye eklenir [127].

2.6.6. Erken membran rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR), fetal zarların doğumdan önce 37.-42. haftalar arasında yırtılmasına denir [128]. 37. Gebelik haftasından önce yırtılırsa preterm erken membran rüptürü (PPROM) olarak tanımlanır. Bu önemli obstetrik sorun, tüm gebeliklerin yaklaşık %3-4'ünde ortaya çıkar ve tüm erken doğumların %40 ile %50'sinin sebebidir [129 ve 130].

2.6.7. Ablasyo plasenta

Klasik olarak doğumdan önce plasentanın erken ayrılması olarak tanımlanan ablasyo plasenta, gebeliğin ikinci yarısında vajinal kanamanın önde gelen nedenlerinden biridir. Gebeliklerin yaklaşık %0,4-1'i ablasyo plasenta ile komplikedir [131 ve 132].

Yapılan bir çalışmaya göre ablasyo plasenta, yüksek sezaryen doğum, doğum sonrası kanama ve transfüzyon gereksinimi, erken doğum, intrauterin gelişim kısıtlılığı veya düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite ve serebral palsy riski ile ilişkilidir. Maternal komplikasyonları ise relaparotomi, histerektomi, sepsis, amniyotik sıvı embolisi, venöz tromboembolizm, akut böbrek yetmezliğidir. Perinatal komplikasyonlar arasında asidoz, ensefalopati, ağır solunum bozuklukları, nekrotizan enterokolit, akut böbrek yetmezliği, resüsitasyon ihtiyacı, kronik akciğer hastalığı, bebek ölümü ve epilepsi yer almaktadır [133].

2.6.8. Plasenta previa

Plasenta previa, internal servikal osun plasenta ile tamamen veya kısmen kaplanmasıdır [134]. Bu durum güvenli bir vajinal doğumu önler ve doğumun sezaryen doğumla yapılmasını gerektirir. Olguların çoğu gebeliğin erken dönemlerinde ultrasonografi ile teşhis edilir. Gebeler ikinci veya üçüncü trimesterde ağrısız vajinal

kanama ile acil servise başvurabilirler. Plasenta previada plasenta akreta riskinde artış olur [135].

Plasenta previa, masif kanamaya neden olarak maternal ve neonatal morbidite ve mortalite riskini artırır. Plasenta previa ile ilişkili masif kanama sadece gebelik sırasında değil, sezeryan ameliyatı sırasında ve hemen sonrasında da ortaya çıkabilir [136].

2.7. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), sağlıklı insanlarda düzeyleri saptanamayan, ancak bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak sitokinler tarafından up-regülasyonla sentezlenir ve kalsitoninin öncü bir hormonudur [8, 137]. PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α , IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Fakat viral enfeksiyonlarda artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar [138]. Bakteriyel- viral enfeksiyonda PCT üretiminin farklı olması, enfeksiyonların bakteriyel, viral ayrımını sağlar. Böylece gereksiz antibiyoterapinin uygulanmasını ve antibiyotik direnci gelişmesini engeller. Bu konularda PCT bir belirteç olarak da öngörülmektedir [139 ve 140].

PCT ilk olarak 1993 yılında tiroid dışı hastalığı olanların kanında yüksek konsantrasyonlarda kalsitonin benzeri immünoreaktivite olarak tespit edildiğinde bakteriyel enfeksiyonun bir belirteci olarak tanımlanmıştır [7]. 1994'te yapılan bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere endotoksin enjekte edilerek seri PCT seviyeleri ölçülmüş, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak PCT seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir [141].

Bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak PCT seviyesi kanda 4. saatte tespit edilmeye başlar ve 6. saatte pik yapar. Yarılanma ömrü ise 24 saattir [141 ve 142].

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT 'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır [143 ve 144]. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yükselir [143, 145]. Bakteriyel enfeksiyonlarda artan PCT seviyelerinin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır [143, 145 ve 146].

Serum PCT, enfeksiyon ve inflamasyonda erken dönemde artış gösterir ve 0.5 ng / ml'nin üzerindeki değerler anormal kabul edilir [147]. Prokalsitonin düzeyinin 0,5-2 ng/ml düzeyi hafif yüksek, 2-5 ng/ml orta düzeyde yüksek, >5 ng/ml çok yüksek olarak

değerlendirilir. 10 ng/ml üzerindeki değerler sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromu ile ilişkilendirilmiş olup, 1000 ng/ml düzeyine yükselebildiği görülmüştür [143].

Bakteriyel endotoksinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin prokalsitonin düzeyini yükseltmesinin yanı sıra travma ve kardiyojenik şok gibi durumlarda da PCT düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir [143]. 1992’de yanıklı hastalarda PCT seviyesinin orta düzey arttığı, septik komplikasyonu olanlarda ise çok yüksek seviyelere ulaştığı tespit edilmiştir [145].

Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda PCT seviyesinde artış saptanmaz [148]. CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyaranlarla da indüklenir. PCT’den daha yavaş olarak artar ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanır. Bakteriyel inflamasyonu, diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı PCT, CRP’ye göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir [143].

Tanıdan ve altta yatan enfeksiyondan bağımsız olarak yoğun bakım ünitesinde yatan veya hastaneye yeniden yatış verilen hastalardaki yüksek PCT seviyesi, 30 gün içindeki mortalite ile yakın ilişkilidir [149].

Son zamanda yapılan çalışmalarda PCT seviyelerinin bakteriyel enfeksiyonlar dışında başka hastalıklarda da arttığı tespit edilmiştir. Örneğin BACH çalışmasında, acil servise nefes darlığı şikayetiyle başvuran 1641 hastayı ileriye dönük olarak incelediklerinde, akut kalp yetmezliği olmayan pnömonili hastalarda PCT seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir [150]. Bunu takip eden çalışmalarda başka hastalıklarla ilişkisi de gösterilmiştir. Medüller tiroid karsinomunda [151], küçük hücreli akciğer karsinomunda [152], paraneoplastik üretim gösteren paralitik / vasküler ileusta [153] ve böbrek yetmezliğinde [154] PCT seviyelerinde artış gözlenebilir. Ayrıca barsak anastomoz kaçağı [155], kolorektal cerrahiden sonra enfeksiyonu [156 ve 157] ve kalp cerrahisinden sonra mezenterik iskemiye öngörmede belirteç olarak kullanılabilir [158].

PCT seviyesi, şiddetli sistemik enfeksiyonlarda artmasına rağmen lokal enfeksiyonlarda fazla artış göstermez [159 ve 160]. Ancak yapılan çalışmalarda PCT ölçümünün, bakteriyel menenjit [161] toplum kökenli pnömoni [162], erizipel [163] ve artriti [164] olan hastalarda klinik olarak yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca erizipelleri derin ven trombozundan ayırmada [163] ve romatoid artriti hastalarda enfeksiyonu belirlemede PCT tanısal olarak kullanılabilir [165]. Preeklampside de PCT

seviyeleri artış gösterir. Özellikle seviye artışının preeklampsinin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak preeklampsi için prediktif değeri yoktur [166-174].

2.8. Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranları

Tam kan sayımı, kan hücrelerinin bileşimi hakkında bilgi sağlayan kolay, ucuz ve rutin bir inceleme tekniğidir. NLO ve PLO gibi çeşitli kan hücresi türleri oranları, sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun göstergeleri olarak önerilmiştir [175 ve 176].

NLO, antimikrobiyal savunmanın ilk adımı olan nötrofil sayısının artması dolaşımdaki lökositlerin sayısının artmasıyla karakterize edilen Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu'nun patofizyolojik mekanizması ile ilgilidir. Lenfositopeni ise, lenfosit marjinasyonu ve lenfatik sistemde hızlanmış apoptoz ile yeniden dağılımın bir sonucu olarak ortaya çıkar [177]. NLO birçok onkolojik ve kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu belirlenen yeni ve yaygın olarak kabul edilen inflamatuvar bir belirteçtir [178].

Birçok epidemiyolojik çalışma NLO tarafından ölçülen kronik düşük dereceli inflamasyonun, patofizyolojisinde yer aldığı DM, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, yaşam tarzı alışkanlıkları ve endotel disfonksiyonu gibi hastalık ve durumlarla bağlantılı olduğunu vurgulamıştır [179 ve 180]. Normal beyaz küre sayım aralığında bile daha yüksek bir NLO, aterosklerotik olayları gösterebilir [181].

Semptomatik karotis arter hastalığı olgularında NLO bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca NLO inme veya geçici iskemik atak geçirenlerde asemptomatik hastalara göre, semptomatik olanlarda daha yüksektir [182]. NLO, inme hastalarında prognoz ve mortalitenin önemli bir göstergesidir [183]. Bir meta-analiz, NLO'nun periferik vasküler hastalıkların tanı ve prognozunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir [184]. Retina ven tıkanıklığı olan hastalarda NLO düzeyleri kontrol hastalarına göre anlamlı derecede yüksek seyreder [185].

Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında (Örneğin anjiyografi, apendektomi), bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır [186 ve 187].

PLO da, sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlayan yararlı bir parametredir. Böylece birçok hastalıkta önemli bir prognostik faktör haline gelmiştir. PLO'nun özofagus, rektal ve hepatoselüler karsinomun yanı sıra multiform gliomadaki prognoz ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir [188]. Yüksek preoperatif PLO, operabl kolorektal ve pankreas kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir [189].

Non-ST elevasyon miyokard enfarktüsü 619 hastada yapılan bir çalışmada, PLO değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLO >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [190]. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak PLO değerinin, NLO değerinden daha değerli olduğu ve PLO değerinin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır [191]. Artmış PLO değerine sahip miyokard infarktüsü hastalarda, uzun vadede mortalite yüksektir [192]. Yine başka bir çalışmada artmış PLO ile venöz tromboembolizm riski arasında korelasyon görülmüştür [193].

Epitelyal over kanserli hastalarda yapılan çalışmada PLO değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLO >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLO < 200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir [194]. PLO, over kanseri olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir [195].

NLO ve PLO enfeksiyon belirteçleridir ve patofizyolojisinde inflamasyonun rol aldığı birçok hastalıkla da ilişkisi gösterilmiştir. Patofizyolojisi net olmayan ve aydınlatılmaya çalışılan hastalıkların temelinde yatan inflamasyonu göstermede bu parametrelerin değerlendirilmesi uygun gibi durmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul numarası 34 olan bu çalışmanın etik onayı Amasya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 15 Haziran 2020-30 Kasım 2020 tarihleri arasında Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine gelen abortus imminens tanısı alan 55 hastanın demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, parite, geçirilmiş ameliyat, mevcut kronik hastalık), serum prokalsitonin, nötrofil, lenfosit, trombosit seviyeleri, NLO ve PLO değerleri sağlıklı 55 gebenin sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Vajinal kanaması olan fakat servikal açıklığı olmayan 6. ve 20. haftalar arasındaki gebelere abortus imminens tanısı konularak çalışmaya dahil edildi. Sırasıyla polikliniğe kontrole gelen 6-20 haftalar arasındaki sağlıklı 55 gebeden kontrol grubu oluşturdu. Hipertansif hastalığı olan, diyabetes mellitusu olan, trombofili öyküsü olan, hiperemesis gravidarum tanısı alan, otoimmün, renal, kardiyak, hepatik hastalığı olan, daha önceki gebeliğinde abortus imminens, preeklampsi, gestasyonel diyabeti olan, hellp sendromu öyküsü olan, inflamasyonu tetikleyebilecek rahatsızlığı (kollajen doku hastalığı olan, annede enfeksiyöz hastalıkların olması gibi) olan, fetal anomalisi olan gebeler çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilmedi. Fetal kardiyak aktivitesi pozitif olan ve abortus imminens tanısı alan gebeler çalışmaya dahil edildi. Fetal kardiyak aktivitesi hiç pozitif olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Abortus imminens tanısıyla çalışmaya dahil edilen gebeler sonraki vajinal kanamalarında tekrar değerlendirilmeye alınmadı. Abortus imminens ve kontrol grupları için çalışma kriterlerine uygun olan gebeler çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmada gebeliğin değerlendirilmesinde Mindray DC-7 ultrasonografi cihazı kullanıldı. Obstetrik ultrasonografi tek klinisyen (S.M.A) tarafından yapıldı. Ultrasonografi ile gebeliklerin haftası, gelişimleri, fetal kardiyak aktivitesi, amniyon sıvılarının normal olup olmadığı, gebelik kesesi etrafında kanama alanının olup olmadığı değerlendirildi. Her iki grubun demografik özellikleri açısından yaşı, paritesi, boyu, kilosu, son adet tarihi, eğitim durumu, geçirilmiş ameliyatı, kronik hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Serum prokalsitonini değerlendirebilmek için biyokimya tüpüne nötrofil, lenfosit, trombosit seviyelerini, NLO ve PLO sonuçlarını değerlendirebilmek için ise hemogram tüpüne olmak üzere 2 ayrı tüpe kan örneği alındı.

Nötrofil, lenfosit, trombosit düzeyleri lazer optik ile (X N-1000, Simens, Japon), prokalsitonin elektrokemilüminesans immünolojik test ile (Cobas e 411, Roche, Japon) çalışıldı.

Grupların serum prokalsitonin, nötrofil, lenfosit ve trombosit seviyeleri, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı. Abortus imminens tanılı grup ultrasonografide kanama alanı olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak; serum prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO değerleri açısından karşılaştırılması yapıldı. Abortus imminens için prokalsitonin, NLO ve PLO'nun ROC analizi yapıldı.

3.1. Çalışmanın Power Analizi

Araştırmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 programı ile, araştırmanın yapıldığı sağlık kurumunda bir yılda yeni gebelik tanısı koyulan kadınların sayısı 1600-1700 olduğu, abortus imminens tanısı alan gebe sayısının 2018 yılında 138 kişi olduğu dikkate alınarak, etki genişliğine ($w=0,95$) ve çift kuyruklu hipotez yöntemine göre hesaplanmıştır. Güven aralığı %95 ve hata payı %5 olarak belirlenmiştir. Hesaplama sonucunda kontrol grubu için 53 ve deney grubu için 53 ve toplamda 106 kadın olması gerektiği belirlendi. Çalışma, olası veri kayıpları göz önünde bulundurularak deney grubuna 55, kontrol grubuna 55 kadın alınarak toplamda 110 kadın ile tamamlandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Levene testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. Abortus imminens için prokalsitonin, NLO ve PLO kesme değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Gruplar demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), parite, eğitim durumu, geçirilmiş ameliyat, kronik hastalık ve tanı haftası) açısından homojendi ($p>0,05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Grupların Demografik Özellikleri

		Abortus imminens olanlar	Sağlıklı gebeler	p
		n (55)	n (55)	
Yaş (yıl)		27,49 ± 5,87	28,25 ± 6,44	0,632
Boy (cm)		161,65 ± 5,27	160,07 ± 6,23	0,154
Kilo (kg)		64,60 ± 12,88	65,76 ± 14,8	0,568
VKI (kg/m ²)		24,83 ± 5,45	25,67 ± 5,69	0,367
Parite	Nullipar	32 (%58,2)	22 (%40,0)	0,056
	Multipar	23 (%41,8)	33 (%60,0)	
Eğitim Durumu	İlkokul	5 (%9,1)	9 (%16,4)	0,707
	Ortaokul	16 (%29,1)	16 (%29,1)	
	Lise	18 (%32,7)	16 (%29,1)	
	Üniversite	16 (%29,1)	14 (%25,4)	
Geçirilmiş Ameliyat	Evet	13 (%23,6)	7 (%12,7)	0,138
	Hayır	42 (%76,4)	48 (%87,3)	
Kronik Hastalık	Evet	6 (%10,9)	3 (%5,5)	0,489
	Hayır	49 (%89,1)	52 (%94,5)	
Tanı Haftası		9,53 ± 3,67	10,66 ± 11,63	0,492

p-değeri Mann-Whitney U testi (Yaş, kilo VKİ, tanı haftası), bağımsız T test (boy) ve Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Grupların serum prokalsitonin, nötrofil, lenfosit, trombosit seviyeleri, NLO ve PLO değerleri karşılaştırılması tablo 4.3.'de verildiği gibidir. Serum prokalsitonin seviyesi abortus imminens grubunda $0,051 \pm 0,01$ ng/mL, sağlıklı gebe grubunda $0,043 \pm 0,01$ ng/mL'di. Abortus imminens grubunda prokalsitonin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,037$). Prokalsitoninin, abortus imminens grubunda minimum ve maksimum değerleri sırasıyla $0,032-0,087$ ng/mL, kontrol grubunda $0,020-0,0710$ ng/mL'dir.

Ortalama nötrofil sayısı, abortus imminens grubunda $6,46 \pm 1,83 \times 10^9$ /L iken kontrol grubunda $5,98 \pm 1,93 \times 10^9$ /L'di. Ortalama lenfosit sayısı abortus imminens grubunda $2,26 \pm 1,81 \times 10^9$ /L iken, kontrol grubunda $2,16 \pm 0,70 \times 10^9$ /L'di. Ortalama trombosit sayısı ise

abortus imminens grubunda $236,45 \pm 49,73 \times 10^9$ /L iken, kontrol grubunda $260,20 \pm 63,14 \times 10^9$ /L'di. Ortalama nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4.3.).

NLO değeri abortus imminens grubunda $3,23 \pm 1,02$ iken, kontrol grubunda $2,71 \pm 1,08$ 'di. NLO değeri abortus imminens grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p = 0,003$) (Tablo 4.3.).

PLO değeri abortus imminens grubunda $121,89 \pm 44,15$ iken, kontrol grubunda $122,69 \pm 48,92$ 'di. Gruplar arasında PLO açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,754$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Grupların Prokalsitonin, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit Seviyelerinin, NLO ve PLO Değerlerinin Karşılaştırılması

	Abortus imminens olanlar n (55) (ortalama\pmSD) (min-maks)	Sağlıklı gebeler n (55) (ortalama\pmSD) (min-maks)	p
Prokalsitonin (ng/mL)	$0,051 \pm 0,01$ (0,032-0,087)	$0,043 \pm 0,01$ (0,020-0,0710)	0,037
Nötrofil ($\times 10^9$ /L)	$6,46 \pm 1,83$ (3,12-12,14)	$5,98 \pm 1,93$ (1,37-11,59)	0,185
Lenfosit ($\times 10^9$ /L)	$2,26 \pm 1,819$ (1,140-14,900)	$2,16 \pm 0,708$ (1,100-4,000)	0,582
Platelet ($\times 10^9$ /L)	$236,45 \pm 49,73$ (107,00-354,00)	$260,20 \pm 63,14$ (173,00-479,00)	0,109
NLO	$3,23 \pm 1,02$ (0,55-5,92)	$2,71 \pm 1,08$ (0,01-6,04)	0,003
PLO	$121,89 \pm 44,15$ (17,45-248,57)	$122,69 \pm 48,92$ (53,73-269,10)	0,754

p değerleri Mann-Whitney U test ve bağımsız T test (Nötrofil) ile hesaplandı. NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO: Trombosit-Lenfosit Oranı

Abortus imminens için serum prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO değerleri ROC analizi ile değerlendirildi (Tablo 4.4.).

Prokalsitonin için ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan (AUC) 0,615 %95 güven aralıkları (0,509-0,721) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,037$) (Şekil 1). Prokalsitonin, hastalığı öngörmede tanısız karar verdirici olarak uygun bir parametre olarak kullanılabilir. En uygun prokalsitonin oranı kesim değeri ($> 0,048500$)'dir ve bu

değer için sensitivite %54,5, spesifisite %45,5, pozitif prediktif değer %67,2 ve negatif prediktif değer %60,1 olarak hesaplandı (Tablo 4.4.).

NLO için, eğri altında kalan alan (AUC) 0,662 %95 güven aralıkları (0,560-0,765) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$) (Şekil 2). NLO abortus imminensi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olarak kullanılabilir. En uygun NLO kesim değeri ($>2,8182$)'dir. Bu değer için sensitivite %61,8, spesifisite %38,2, pozitif prediktif değer %79,6 ve negatif prediktif değer %77,8 olarak hesaplandı (Tablo 4.4.).

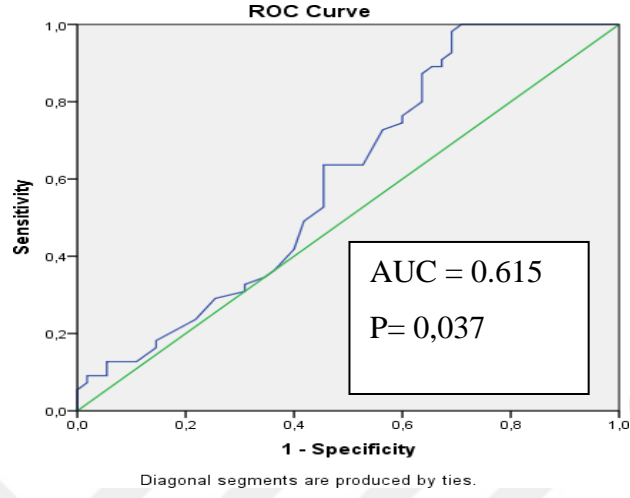
PLO için eğri altında kalan alan (AUC) 0,517 %95 güven aralıkları (0,409-0,626) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,754$) (Şekil 3). PLO abortus imminensi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olarak kullanılamaz. En uygun PLO kesim değeri ($>114,9604$)'dir ve bu değer için sensitivite %50,9, spesifisite %49,1, pozitif prediktif değer %55,3 ve negatif prediktif değer %51,9 olarak hesaplandı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Prokalsitonin, NLO ve PLO için Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif ve Negatif Prediktif Değerler

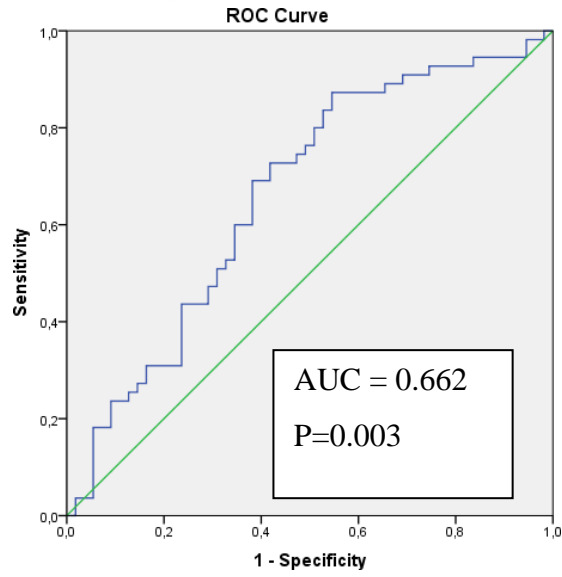
	Alan	p	Kesme değeri	Alt sınır	Üst sınır	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Prokalsitonin	0,615	0,037	0,048500	0,509	0,721	0,545	0,455	67,2	60,1
NLO	0,662	0,003	2,8182	0,560	0,765	0,618	0,382	79,6	77,8
PLO	0,517	0,754	114,9604	0,409	0,626	0,509	0,491	55,3	51,9

p değerleri ROC analizine göre hesaplandı. PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

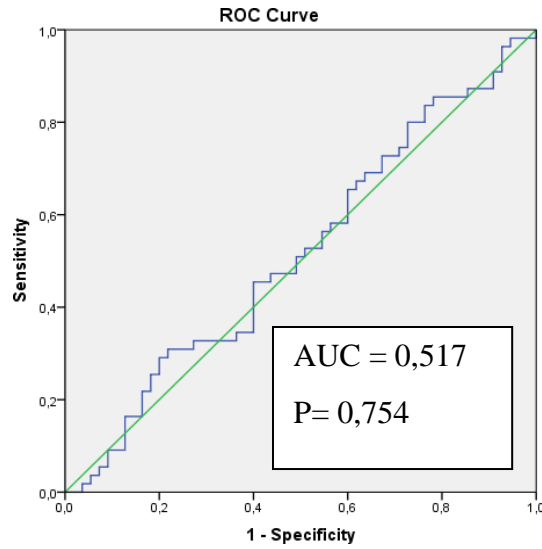
Prokalsitonin, NLO ve PLO için ROC eğrileri aşağıdaki gibidir:



Şekil 4.1. Prokalsitonin için ROC Eğrisi



Şekil 4.2. NLO için ROC Eğrisi



Şekil 4.3. PLO için ROC Eğrisi

Abortus imminens grubu ultrasonografide gebelik kesesi etrafında kanama alanı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve serum prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı. Prokalsitonin seviyeleri ultrasonografide kanama alanı olan grupta $0,052 \pm 0,004$ ng/mL iken, kanama alanı olmayan grupta $0,050 \pm 0,012$ ng/mL'di. NLO ultrasonografide kanama alanı olan grupta $3,52 \pm 1,04$ iken, kanama alanı olmayan grupta $3,16 \pm 1,02$ 'ydi. PLO ultrasonografide kanama alanı olan grupta $135,88 \pm 53,01$ iken, kanama alanı olmayan grupta $118,78 \pm 41,98$ 'ydi. Abortus imminens tanılı gebelerde ultrasonografide kanama alanı olanlarda serum prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO kanama alanı olmayan abortus imminens grubuna göre daha yüksekti, fakat gruplar arasındaki farkın anlamlılığı yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Abortus İmmينensli Grubun Ultrasonografide Kanama Alanı Olan ve Olmayan Şeklinde Sınıflandırılmasının Prokalsitonin Seviyesi, NLO ve PLO Açısından Karşılaştırılması

	Ultrasonografide kanama alanı var n (10)	Ultrasonografide kanama alanı yok n (45)	P
Prokalsitonin (ng/mL)	$0,052 \pm 0,004$	$0,050 \pm 0,012$	0,247
NLO	$3,52 \pm 1,04$	$3,16 \pm 1,02$	0,317
PLO	$135,88 \pm 53,01$	$118,78 \pm 41,98$	0,272

p -değeri Mann-Whitney U testi (prokalsitonin) ve bağımsız T testi ile hesaplanmıştır.
NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO: Trombosit-Lenfosit Oranı

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada abortus imminensin patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülen hipotezlerden biri olan kronik inflamatuvar reaksiyondan dolayı inflamatuvar belirteçler olarak bilinen prokalsitonin, NLO ve PLO ile abortus imminens olan hastalar arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bunun için abortus imminens tanısı alan 55 gebenin prokalsitonin seviyelerini, NLO ve PLO değerlerini 55 sağlıklı gebenin sonuçlarıyla karşılaştırdık. Çalışma sonucunda abortus imminens grubunda prokalsitonin seviyesi ve NLO değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). PLO değeri açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Abortus imminens grubu ultrasonografide kese etrafında kanama alanı olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak; bu iki grubun prokalsitonin seviyeleri, NLO ve PLO değerleri açısından karşılaştırılması yapıldı. Bu üç parametre kanama alanı olan grupta kanama alanı olmayan gruba göre yüksekti, fakat aralarındaki farkın istatistiksel anlamlılığı yoktu ($p>0,05$). ROC analizinde eğri altında kalan alan %95 güven aralığında prokalsitonin ve NLO için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Prokalsitonin ve NLO'nun abortus imminensi öngörmede tanısal değeri olabileceği görüldü (Tablo 5.4.).

Yapılan birçok çalışmada abortus imminense bağlı gebeliğin ilerleyen dönemlerinde çeşitli obstetrik ve neonatal komplikasyonların geliştiği gösterilmiştir [6, 196 ve 197]. Bunun nedeni olarak ise genellikle temelinde yatan abortus imminense neden olan patolojik mekanizmanın, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu çeşitli komplikasyonlara neden olduğu şeklindedir. Şayet abortus imminense neden olan patofizyolojik mekanizma netleşirse abortus imminense sekonder gelişen bu komplikasyonları önlenmesi sağlanabilir. Örneğin 31 çalışmayı içeren bir meta-analizde ilk trimester kanamalarının prematürite, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal ölüm riskinin artması gibi oldukça önem arz eden obstetrik komplikasyonlara yol açtığını belirtmişlerdir [197]. Bu komplikasyonların çoğu maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi arttıran durumlardır. Abortus imminense bağlı oluşabilecek bu komplikasyonların öngörülebilmesi ve gereken önlemlerin alınması, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin azalmasını ve dolayısıyla bu konuda harcanan maliyetin de azalmasına neden olacaktır [198]. Abortus imminens patofizyolojisinde öne sürülen hipotezlerden biri kanama ile desidua kronik inflamatuvar bir reaksiyonun gelişmesidir. Bu hipoteze göre bu kronik inflamasyonun, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasenta gelişim bozuklukları, preterm eylem, prematür-preterm membran rüptürü,

preeklampsi gibi komplikasyonlara neden olduğu belirtilmektedir [6]. Fetüste ve plasentada meydana gelen inflamasyon annede bir inflamatuvar cevabın oluşmasına neden olabilir [199]. Bu nedenle biz de bu çalışmada inflamatuvar belirteçler olarak bilinen ve temelinde kronik inflamasyonun yer aldığı hastalıklarla ilişkileri gösterilmiş olan prokalsitonin seviyesini [154], NLO [200] ve PLO [201] değerlerini abortus imminensli hastalarda değerlendirmek istedik.

Prokalsitonin normal düzeyleri $< 0,5$ ng/mL'dir [202]. Daha çok bakteriyel enfeksiyon varlığında CALC-1 geni up-regülasyona uğrar ve özellikle karaciğer, akciğer ve bağırsakta vücuttaki makrofaj ve monositik hücreler tarafından büyük miktarlarda prokalsitonin üretilir. Prokalsitoninin yükselişi, sitokin benzeri davranışı nedeniyle hemen ortaya çıkar [203]. 2–3 saat içinde belirlenebilir düzeye gelir, altıncı saatte pik yapar. Prokalsitonin siroz, pankreatit, mezenterik iskemi, yanıklar ve aspirasyon pnömonisi gibi çeşitli enfeksiyöz olmayan durumlarda da yükselir [159, 204 ve 205]. Çalışmalar, prokalsitonin için uygun negatif kesme noktalarının ne olduğuna göre farklılık göstermektedir [204, 206]. Örneğin akut kalp yetmezliğinde serum prokalsitonin seviyeleri $0,06$ ng/mL [207], başka bir çalışmada ise sirozlu hastalarda serum prokalsitonin düzeylerinin $0,05$ 'in üzerinde olması anlamlı bulunmuştur. Hatta siroz hastalarında prokalsitonin seviyelerinin artmasının kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir [13].

Bizim yaptığımız çalışmada prokalsitonin seviyeleri kontrol grubuna göre abortus imminens grubunda yüksekti ($p=0,048$) ($0,050 \pm 0,01$ ve $0,043 \pm 0,01$; sırasıyla). Abortus imminenste serum prokalsitonin seviyelerinin anlamlı yüksek çıkması hipotezinde öne sürülen kronik inflamasyonu doğrular niteliktedir. Serum prokalsitonin düzeylerinin çalışıldığı çok az çalışma vardır. Fakat son yıllarda özellikle intraamniyotik enfeksiyonların erken teşhisi için C-reaktif protein kullanımını destekleyen hiçbir kanıt olmadığının gösterilmiş olması gebelikte enfeksiyon için prokalsitonin seviyelerinin değerlendirilmesini daha kıymetli hale getirmiştir [208].

Yapılan çalışmalarda gebelik haftasına göre serum prokalsitonin seviyelerinin farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada gebeliğin 24-28 haftalarında serum prokalsitonin seviyesinin $0,043$ µg/L, 36-40 haftalarda $0,061$ µg/L, doğumda $0,068$ µg/L, postpartum 2.-3. günde $0,200$ µg/L, postpartum 10. Günde $0,060$ µg/L şeklinde tespit etmişlerdir.[209]. Yeni yapılan bir Çin çalışmasında ise birinci ve ikinci trimesterde serum prokalsitonin aralığını $0,018-0,051$ µg/L olarak tespit etmişlerdir [208]. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı grupta serum prokalsitonin aralığı $0,020-0,070$ ng/mL, abortus

imminens grubunda ise 0,032-0,0870 ng/ml olarak tespit ettik. Serum prokalsitonin seviyesi ortalaması sağlıklı grupta $0,043 \pm 0,01$ ng/ml, abortus imminens grubunda ise $0,050 \pm 0,01$ ng/ml'di. Ayrıca ROC analizinde prokalsitonin için AUC %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani prokalsitonin, abortus imminensi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olabilir. Yukarıda bahsettiğimiz iki çalışmanın sonuçları (gebeliğin 24-28 haftalarında serum prokalsitonin seviyesinin 0,043 µg/L olması [209], birinci ve ikinci trimesterde serum prokalsitonin aralığını 0,018-0,051µg/L olarak tespit edilmesi [208]), çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz abortus imminens grubunun serum prokalsitonin seviyelerinin sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı yüksekliğini doğrular niteliktedir. Çalışmamızda abortus imminensli gebelerde ultrasonografide kanama alanı olup olmaması ayrıca değerlendirildi. Ultrasonografide kanama alanı olan abortus imminens grubunda serum prokalsitonin seviyeleri, kanama alanı olmayanlara göre yüksekti fakat anlamlılığı yoktu. Ultrasonografide kanama alanı olan abortus imminensli grupta, kanama alanı olmayanlara göre serum prokalsitonin seviyesinin daha yüksek çıkması; bu ultrasonografide tespit edilen kanamanın belli bir süre sebat etmesi ile abortus imminensin patofizyolojisinde öne sürülen hipotezlerden kanama ile desiduada meydana gelen kronik inflamatuvar reaksiyonu daha fazla tetiklemesinden kaynaklı olabilir [6].

NLO ve PLO ile ilgili erken gebelikte yapılan çalışmaların çoğu daha çok bu parametrelerin gebeliklerin erken kayıplarında prekürsör olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek için abort ile sonuçlanan gebeliklerin kontrol gruplarıyla kıyaslandığı çalışmalardır [210 ve 211]. Literatürde abortus imminensli gebelerde NLO ve PLO'nun değerlendirildiği nadir çalışma mevcuttur. Ata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde abortus imminenslerde NLO ve PLO değerleri sağlıklı gebeliklerle karşılaştırılmış. Gruplar arasında NLO değeri açısından farklılık izlenmezken, PLO değeri, abortus imminenslerde sağlıklı gebeliklere göre yüksek bulunmuştur [212]. Bizim yaptığımız çalışmada ise NLO değeri kontrol grubuna göre abortus imminens grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,003$). PLO değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,754$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Literatürde prokalsitonin seviyesi, NLO ve PLO değerlerinin inflamasyonda arttığını gösteren ve hatta inflamasyon dışında kronik inflamatuvar sürecin rol aldığı birçok hastalıkta arttığını gösteren çalışmalar vardır. Spontan abortus ve abortus imminens sonrası bakılan NLO ve PLO değerlerinin, sağlıklı gebeliklerle kıyaslandığı nadir çalışmalarda ise sonuçların tutarsız olduğu görülmektedir. Bu da, bu konuda vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın limitasyonunun birincisi; vaka sayılarımız power analizinde tespit edilen minimal değerler kadardır. Prokalsitonin kitinin ödenmiyor olması ve maliyet açısından çok pahalı olması çalışmaya daha çok vaka eklememizi engellemiştir. Vaka sayımız daha fazla olsaydı, çalışmamızın gücünü arttırabilirdi. İkinci limitasyonumuz ise abortus imminens olan vakaların obstetrik ve neonatal sonuçlarını gruplardaki gebeliklerinin henüz neticelenmemesinden dolayı değerlendirememizdir.

Çalışmamızın güçlü yanı ise abortus imminensli gebelerde serum prokalsitonin seviyesi, NLO ve PLO sonuçlarının birlikte değerlendirildiği başka bir çalışma olmamasıdır.

Yaptığımız çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre; abortus imminenste prokalsitonin seviyesinin ve NLO değerinin sağlıklı gebeliklere göre yüksek seyrettiğini, gebeliklerde prokalsitonin ve NLO'nun artmaya başlamasının abortus imminens riskini arttırdığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Farrell, T. and P. Owen, *The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage*. Br J Obstet Gynaecol, 1996. 103(9): p. 926-8.
2. Uerpaiojkit, B., et al., *Sonographic findings in clinically diagnosed threatened abortion*. J Med Assoc Thai, 2001. 84(5): p. 661-5.
3. Evrenos, A.N., et al., *Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester*. Arch Gynecol Obstet, 2014. 289(3): p. 499-504.
4. Pawelec, M., et al., *Initiation of preterm labor*. Adv Clin Exp Med, 2013. 22(2): p. 283-8.
5. Madhappan, B., et al., *High levels of intrauterine corticotropin-releasing hormone, urocortin, tryptase, and interleukin-8 in spontaneous abortions*. Endocrinology, 2003. 144(6): p. 2285-90.
6. Weiss, J.L., et al., *Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study*. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190(3): p. 745- 50.
7. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet, 1993. 341(8844): p. 515-8.
8. Harbarth, S., et al., *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(3): p. 396-402.
9. Choi, J.J. and M.W. McCarthy, *Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice*. Expert Rev Mol Diagn, 2018. 18(1): p. 27-34.
10. Akçay, Ş., et al., *Role of Procalcitonin in Differential Diagnosis of Pneumonia and Pulmonary Congestion Associated With End-Stage Renal Failure*. Exp Clin Transplant, 2016. 14(Suppl 3): p. 71-73.
11. Canbay, A., et al., *Procalcitonin: a marker of heart failure*. Acta Cardiol, 2015. 70(4): p. 473-8.
12. Narendra, D.K. and N.A. Hanania, *Procalcitonin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Is It Ready for Primetime Use?* Ann Am Thorac Soc, 2017. 14(12): p. 1757-1758.
13. Sato, S., et al., *Elevated serum procalcitonin levels and their association with the prognosis of patients with liver cirrhosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020. 32(9): p. 1222-1228.

14. Mantovani, A., et al., *Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity*. Nat Rev Immunol, 2011. 11(8): p. 519-31.
15. Feng, J.F., Y. Huang, and Q.X. Chen, *Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma*. World J Surg Oncol, 2014. 12: p. 58.
16. Boilard, E., et al., *Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production*. Science, 2010. 327(5965): p. 580-3.
17. Cunningham, F., et al., *Chapter 6*. 24 ed. Obstetrics Williams. 2014: Mc Graw–Hill Companies. 350-376.
18. Tulandi, T. and H. Al-Fozan, *Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation*. UpToDate Inc [Updated 2011 June 2 Cited 2011 April]. 2013.
19. Wilcox, A.J., et al., *Incidence of early loss of pregnancy*. N Engl J Med, 1988. 319(4): p. 189-94.
20. Rodgers, S.K., et al., *Normal and abnormal US findings in early first-trimester pregnancy: review of the society of radiologists in ultrasound 2012 consensus panel recommendations*. Radiographics, 2015. 35(7): p. 2135-2148.
21. Barnhart, K.T., *Ectopic pregnancy*. New England Journal of Medicine, 2009. 361(4): p. 379-387.
22. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 135: second-trimester abortion*. Obstet Gynecol, 2013. 121(6): p. 1394-406.
23. Creinin, M.D., et al., *Early pregnancy failure—current management concepts*. Obstetrical & gynecological survey, 2001. 56(2): p. 105-113.
24. Tulandi, T. and H. Al-Fozan, *Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation*. UpToDate, 2011.
25. Aksu, F., et al., *Terapötik abortus*. Cerrahpaşa j med, 1998. 29(4): p. 175-179.
26. Kavanagh, A., et al., *'Abortion' or 'termination of pregnancy'? Views from abortion care providers in Scotland, UK*. BMJ sexual & reproductive health, 2018. 44(2): p. 122-127.
27. Gazete, R., *Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük*. 1983.
28. Carp, H., *A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage*. Gynecol Endocrinol, 2015. 31(6): p. 422-30.

29. Everett, C., *Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice*. *Bmj*, 1997. 315(7099): p. 32-4.
30. Everett, C., *Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice*. *Bmj*, 1997. 315(7099): p. 32-34.
31. Hoffman, B., et al., *Chapter 1*. 2 ed. Williams Gynecology. 2015.
32. Jauniaux, E., et al., *Evaluation of the role of maternal serum high-sensitivity C-reactive protein in predicting early pregnancy failure*. *Reproductive biomedicine online*, 2015. 30(3): p. 268-274.
33. Hoffman, B., et al., *Chapter 18. Anatomic disorders*. Williams gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
34. Wu, H.L., et al., *Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis*. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 1664.
35. Koltan, S.O., *Habitüel Abortusun Araştırılması ve Tedavisi*. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2007. 3(5): p. 32-38.
36. Udoh, A., et al., *Antibiotics for treating septic abortion*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7(7): p. Cd011528.
37. Warren, J.E. and R.M. Silver, *Genetics of pregnancy loss*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2008. 51(1): p. 84-95.
38. Ayhan, A., et al., *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.
39. Wyatt, P.R., et al., *Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2005. 192(1): p. 240-246.
40. Gellersen, B., I.A. Brosens, and J.J. Brosens, *Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives*. *Semin Reprod Med*, 2007. 25(6): p. 445-53.
41. Glover, L.E., et al., *Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility*. *Am J Reprod Immunol*, 2018. 79(3).
42. Hunt, J.S., *Stranger in a strange land*. *Immunol Rev*, 2006. 213: p. 36-47.
43. Abrahams, V.M., et al., *Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy*. *Am J Reprod Immunol*, 2004. 51(4): p. 275-82.
44. Cunningham, F., et al., *Chapter 11*. 24 ed. Williams obstetrics. 2014: Mcgraw-hill. 829-861.

45. Porter, T., et al., *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 2008.
46. Stephenson, M.D., K.A. Awartani, and W.P. Robinson, *Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study*. *Hum Reprod*, 2002. 17(2): p. 446-51.
47. Jin, S., et al., [*The role of progesterone in human early pregnancy is mediated by insulin-like growth factors binding protein1-3*]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006. 37(3): p. 399-403.
48. Szekeres-Bartho, J. and B. Polgar, *PIBF: the double edged sword*. *Pregnancy and tumor*. *Am J Reprod Immunol*, 2010. 64(2): p. 77-86.
49. Bazer, F.W., *Endocrinology of pregnancy*. Vol. 9. 2012: Springer Science & Business Media.
50. Duan, L., et al., *Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes*. *Early Hum Dev*, 2010. 86(1): p. 41-3.
51. Philipp, T., et al., *Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies*. *Human reproduction*, 2003. 18(8): p. 1724-1732.
52. Ward, K.J. *Genetic factors in recurrent pregnancy loss*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
53. Sierra, S. and M. Stephenson. *Genetics of recurrent pregnancy loss*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
54. Bianco, K., et al., *History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy*. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107(5): p. 1098-1102.
55. CEYLAN, G., E. Deniz, and Y. Hüseyin, *De Novo 21/21 Translokasyonu Olan Down Sendromlu İki Olgu: Literatür Araştırması*. *Fırat Tıp Dergisi*, 2009. 14(4): p. 280-282.
56. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Management of recurrent early pregnancy loss, ACOG practice bulletin number 24, February 2001*. *Int J Gynecol Obstet*, 2002. 78(179): p. 90.
57. Penta, M., et al., *Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy*. *The new microbiologica*, 2003. 26(4): p. 329-337.
58. Castañeda, R., et al., *Endemic goiter in pregnant women: utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests*.

- BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2002. 109(12): p. 1366-1372.
59. van den Boogaard, E., et al., *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2011. 17(5): p. 605-19.
 60. Abramson, J. and A. Stagnaro-Green, *Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story*. Thyroid, 2001. 11(1): p. 57-63.
 61. Poppe, K., B. Velkeniers, and D. Glinooer, *The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy*. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2008. 4(7): p. 394-405.
 62. Rai, R. and L. Regan, *Recurrent miscarriage*. The lancet, 2006. 368(9535): p. 601-611.
 63. Christiansen, O.B., et al., *Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss*. Fertility and sterility, 2005. 83(4): p. 821-839.
 64. Maconochie, N., et al., *Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2007. 114(2): p. 170-186.
 65. Cunningham, F., et al., *Chapter 5*. 24 ed. Williams obstetrics. 2014: Mcgraw-hill. 231-239.
 66. Dranitsaris, G., et al., *Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature*. Journal of oncology pharmacy practice, 2005. 11(2): p. 69-78.
 67. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies*. Lupus, 2011. 20(2): p. 206-218.
 68. Gabbe, S.G., et al., *Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book*. 2016: Elsevier Health Sciences.
 69. Dukhovny, S., P. Zutshi, and J.F. Abbott, *Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2009. 16(6): p. 451-458.
 70. Mazze, R.I. and B. Kallén, *Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases*. American journal of obstetrics and gynecology, 1989. 161(5): p. 1178-1185.
 71. Carrell, D., et al., *Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss*. Archives of andrology, 2003. 49(1): p. 49-55.

72. Kleinhaus, K., et al., *Paternal age and spontaneous abortion*. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 108(2): p. 369-377.
73. Breeze, C., *Early pregnancy bleeding*. *Aust Fam Physician*, 2016. 45(5): p. 283-6.
74. Storey, A., et al., *First-Trimester Abortion Complications: Simulation Cases for OB/GYN Residents in Sepsis and Hemorrhage*. *MedEdPORTAL*, 2020. 16: p. 10995.
75. Hendriks, E., H. MacNaughton, and M.C. MacKenzie, *First Trimester Bleeding: Evaluation and Management*. *Am Fam Physician*, 2019. 99(3): p. 166-174.
76. T, A. and Ş. Ş, *Jinekoloji*. 2 ed. Abortus. 2001, İstanbul: Nobel. 533-545.
77. Alves, C. and A. Rapp, *Spontaneous Abortion*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
78. Barnhart, K.T., et al., *Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined*. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. 104(1): p. 50-55.
79. Pereira, P.P., et al., *Pregnancy of unknown location*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2019. 74: p. e1111.
80. Akkurt, M.Ö., et al., *Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri*. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2015. 12(4): p. 140-143.
81. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss*. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(5): p. 1258-1267.
82. Doubilet, P.M., et al., *Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester*. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(15): p. 1443-1451.
83. Abdallah, Y., et al., *Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2011. 38(5): p. 497-502.
84. Condous, G., E. Okaro, and T. Bourne, *The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2003. 22(4): p. 420-430.
85. Doubilet, P.M. and C.B. Benson, *Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6–7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US*. *Radiology*, 2005. 236(2): p. 643-646.

86. Bondick, C.P., M.D. J, and H. Fertel, *Subchorionic Hemorrhage*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
87. Tuuli, M.G., et al., *Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. 117(5): p. 1205-1212.
88. Florio, P., et al., *Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion*. *Fertility and sterility*, 2004. 81(2): p. 468-470.
89. Sotiriadis, A., S. Papatheodorou, and G. Makrydimas, *Threatened miscarriage: evaluation and management*. *Bmj*, 2004. 329(7458): p. 152-155.
90. Kalinka, J. and J. Szekeres-Bartho, *The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2005. 53(4): p. 166-171.
91. Haas, D.M. and P.S. Ramsey, *Progestogen for preventing miscarriage*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(10).
92. Aleman, A., et al., *Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(2).
93. Wahabi, H.A., et al., *Progestogen for treating threatened miscarriage*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8).
94. Evrenos, A.N., et al., *Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2014. 289(3): p. 499-504.
95. Zhou, J., et al., *The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017. 30(4): p. 406-410.
96. Costabile, L., et al., *A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles*. *Fertil Steril*, 2001. 76(2): p. 394-6.
97. Di Renzo, G.C., et al., *Progesterone and pregnancy*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005. 17(6): p. 598-600.
98. Gibbons, W.E., et al., *Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program*. *Fertil Steril*, 1998. 69(1): p. 96-101.
99. Di Renzo, G.C., et al., *Progesterone in normal and pathological pregnancy*. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016. 27(1): p. 35-48.
100. Yoham, A.L. and D. Casadesus, *Rho(D) Immune Globulin*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

101. Romo, A., R. Carceller, and J. Tobajas, *Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2009. 6 Suppl 3: p. 332-6.
102. Sharma, D., S. Shastri, and P. Sharma, *Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects*. *Clin Med Insights Pediatr*, 2016. 10: p. 67-83.
103. Chew, L.C. and R.P. Verma, *Fetal Growth Restriction*. StatPearls [Internet], 2020.
104. Owens, J.A., *Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors*. *Reprod Fertil Dev*, 1991. 3(5): p. 501-17.
105. Vorherr, H., *Factors influencing fetal growth*. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 142(5): p. 577-88.
106. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 218(2s): p. S745-s761.
107. Singh, M., *Disorders of weight and gestation*. In care of the newborn. 5th ed. New Delhi: Sagar Publications, 1999. 22445.
108. Groom, K.M. and A.L. David, *The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018. 218(2): p. S829-S840.
109. Romero, R., et al., *The preterm parturition syndrome*. *Bjog*, 2006. 113 Suppl 3(Suppl 3): p. 17-42.
110. Jacobsson, B., et al., *[Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment]*. *Lakartidningen*, 2019. 116.
111. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. *The lancet*, 2008. 371(9606): p. 75-84.
112. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1- s22.
113. Sibai, B.M., *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 102(1): p. 181-192.
114. Roberts, J.M., et al., *Hypertension in pregnancy: executive summary*. *Obstetrics and Gynecology*, 2013. 122(5): p. 1122-1131.
115. Sibai, B.M. and C.L. Stella, *Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. 200(5): p. 481. e1-481. e7.

116. Leeman, L., L.T. Dresang, and P. Fontaine, *Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Am Fam Physician, 2016. 93(2): p. 121-7.
117. *ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2019. 133(1): p. 1.
118. Ananth, C.V., et al., *Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010*. Hypertension, 2019. 74(5): p. 1089-1095.
119. Magee, L.A., et al., *Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy*. N Engl J Med, 2015. 372(5): p. 407-17.
120. Rabie, N., et al., *Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. 49(4): p. 442-449.
121. Peipert, J.F. and A.E. Donnenfeld, *Oligohydramnios: a review*. Obstet Gynecol Surv, 1991. 46(6): p. 325-39.
122. Hamza, A., et al., *Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. 73(12): p. 1241-1246.
123. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. 41(Suppl 1): p. S13-s27.
124. Organization, W.H., *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. 2013, World Health Organization.
125. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
126. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. 373(9677): p. 1773-9.
127. Szmuiłowicz, E.D., J.L. Josefson, and B.E. Metzger, *Gestational Diabetes Mellitus*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. 48(3): p. 479-493.
128. Caughey, A.B., J.N. Robinson, and E.R. Norwitz, *Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes*. Rev Obstet Gynecol, 2008. 1(1): p. 11-22.
129. Naeye, R.L. and E.C. Peters, *Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes*. Lancet, 1980. 1(8161): p. 192-4.
130. Mercer, B.M., et al., *The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2012. 206(2): p. 145.e1-9.

131. Baumann, P., et al., *Mathematic modeling to predict abruptio placentae*. Am J Obstet Gynecol, 2000. 183(4): p. 815-22.
132. Nilsen, R.M., et al., *Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study*. Am J Epidemiol, 2008. 167(7): p. 867-74.
133. Downes, K.L., K.L. Grantz, and E.D. Shenassa, *Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review*. Am J Perinatol, 2017. 34(10): p. 935-957.
134. Wang, Y., et al., *Prophylactic uterine artery embolization in second-trimester pregnancy termination with complete placenta previa*. J Int Med Res, 2019. 47(1): p. 345-352.
135. Silver, R.M. and D.W. Branch, *Placenta Accreta Spectrum*. N Engl J Med, 2018. 378(16): p. 1529-1536.
136. Crane, J.M., et al., *Maternal complications with placenta previa*. American journal of perinatology, 2000. 17(02): p. 101-106.
137. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. The Lancet, 1993. 341(8844): p. 515-518.
138. Schuetz, P., W. Albrich, and B. Mueller, *Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future*. BMC medicine, 2011. 9(1): p. 1-9.
139. Hohn, A., et al., *Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock*. BMC infectious diseases, 2013. 13(1): p. 1-9.
140. Memar, M.Y., et al., *Procalcitonin: the marker of pediatric bacterial infection*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017. 96: p. 936-943.
141. Dandona, P., et al., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(6): p. 1605-8.
142. Brunkhorst, F.M., U. Heinz, and Z.F. Forycki, *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*. Intensive Care Med, 1998. 24(8): p. 888-9.
143. Maisner, M., *Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition*. 2000, Thieme, Stuttgart, New York.
144. Oczenski, W., R.D. Fitzgerald, and S. Schwarz, *Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period*. Eur J Anaesthesiol, 1998. 15(2): p. 202-9.

145. Gendrel, D. and C. Bohuon, *Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME REVIEW ARTICLE*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2000. 19(8): p. 679-688.
146. Maruna, P., K. Nedelníková, and R. Gürlich, *Physiology and genetics of procalcitonin*. Physiol Res, 2000. 49 Suppl 1: p. S57-61.
147. Choudhuri, A.H., et al., *A comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and serum procalcitonin change for predicting mortality in acute pancreatitis*. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2020. 24(3): p. 190.
148. Barati, M., et al., *Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases*. Burns, 2008. 34(6): p. 770-774.
149. Seymour, C.W., et al., *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. 315(8): p. 762-74.
150. Maisel, A., et al., *Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial*. Eur J Heart Fail, 2012. 14(3): p. 278-86.
151. Kaczka, K., et al., *Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection*. Adv Clin Exp Med, 2012. 21(2): p. 169-78.
152. Patout, M., et al., *Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers*. Clin Biochem, 2014. 47(18): p. 263-7.
153. Maruna, P., R. Frasko, and R. Gürlich, *Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters*. Physiol Res, 2008. 57(3): p. 481-6.
154. Jeeha, R., et al., *Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients*. Nephrology (Carlton), 2018. 23(12): p. 1090-1095.
155. Zielińska-Borkowska, U., et al., *Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery*. Clin Chem Lab Med, 2017. 55(7): p. 1053-1059.
156. Domínguez-Comesaña, E., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2017. 32(12): p. 1771-1774.
157. Facy, O., et al., *Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study*. Ann Surg, 2016. 263(5): p. 961-6.

158. Klingele, M., et al., *Elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia*. *Ann Thorac Surg*, 2015. 99(4): p. 1306-12.
159. Christ-Crain, M. and B. Müller, *Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?* *Swiss Med Wkly*, 2005. 135(31-32): p. 451-60.
160. Markanday, A., *Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians*. *Open Forum Infect Dis*, 2015. 2(3): p. ofv098.
161. Vikse, J., et al., *The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Infect Dis*, 2015. 38: p. 68-76.
162. Lippi, G., T. Meschi, and G. Cervellin, *Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: clinical evidence and perspectives*. *Eur J Intern Med*, 2011. 22(5): p. 460-5.
163. Rast, A.C., et al., *Use of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count to distinguish between lower limb erysipelas and deep vein thrombosis in the emergency department: A prospective observational study*. *J Dermatol*, 2015. 42(8): p. 778-85.
164. Saeed, K., et al., *Measuring synovial fluid procalcitonin levels in distinguishing cases of septic arthritis, including prosthetic joints, from other causes of arthritis and aseptic loosening*. *Infection*, 2013. 41(4): p. 845-9.
165. Tsujimoto, K., et al., *Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis*. *Int J Rheum Dis*, 2018. 21(7): p. 1406-1413.
166. Artunc-Ulkumen, B., et al., *Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. 28(16): p. 1895-900.
167. Agostinis, C., et al., *Pre-eclampsia affects procalcitonin production in placental tissue*. *Am J Reprod Immunol*, 2018. 79(4): p. e12823.
168. Kucukgoz Gulec, U., et al., *An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients*. *Am J Reprod Immunol*, 2012. 68(4): p. 331-7.
169. Can, M., et al., *Inflammatory markers in preeclamptic patients*. *Clin Chem Lab Med*, 2011. 49(9): p. 1469-72.
170. Montagnana, M., et al., *Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease*. *Clin Chem Lab Med*, 2008. 46(7): p. 1050-1.
171. Uckan, K. and H.G. Sahin, *Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory*

- response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia.* J Obstet Gynaecol Res, 2018. 44(3): p. 440-447.
172. Jannesari, R. and E. Kazemi, *Level of High Sensitive C-reactive Protein and Procalcitonin in Pregnant Women with Mild and Severe Preeclampsia.* Adv Biomed Res, 2017. 6: p. 140.
 173. Duckworth, S., et al., *Diagnostic Biomarkers in Women With Suspected Preeclampsia in a Prospective Multicenter Study.* Obstet Gynecol, 2016. 128(2): p. 245-252.
 174. Birdir, C., et al., *Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia.* Arch Gynecol Obstet, 2015. 292(5): p. 1033-42.
 175. Huang, Y., et al., *Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis.* Int Immunopharmacol, 2018. 57: p. 43-46.
 176. Pantzaris, N.D., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Relation to Sepsis Severity Scores and Inflammatory Biomarkers in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Case Series.* J Transl Int Med, 2018. 6(1): p. 43-46.
 177. Joshi, V.D., D.V. Kalvakolanu, and A.S. Cross, *Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis.* FEBS Lett, 2003. 555(2): p. 180-4.
 178. Kurtul, B.E. and P.A. Ozer, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review.* Int J Ophthalmol, 2019. 12(12): p. 1951-1958.
 179. Balta, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool.* Expert review of cardiovascular therapy, 2014. 12(5): p. 537-538.
 180. Karaman, M., et al., *The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension.* Clinical and Experimental Hypertension, 2013. 35(7): p. 516-522.
 181. Horne, B.D., et al., *Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?* Journal of the American College of Cardiology, 2005. 45(10): p. 1638-1643.
 182. Gökhan, S., et al., *Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. 17(5): p. 653-7.
 183. Tokgoz, S., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. 22(7): p. 1169-74.
 184. Bhat, T.M., M.E. Afari, and L.A. Garcia, *Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016. 14(7): p. 871-5.

185. Dursun, A., et al., *Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion*. Eur J Ophthalmol, 2015. 25(4): p. 343-6.
186. Duffy, B.K., et al., *Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention*. The American journal of cardiology, 2006. 97(7): p. 993-996.
187. Tsujimura, A., et al., *Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas*. International journal of oncology, 2002. 20(2): p. 361-365.
188. Asher, V., et al., *Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer*. Clin Transl Oncol, 2011. 13(7): p. 499-503.
189. Smith, R.A., et al., *Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma*. Am J Surg, 2009. 197(4): p. 466-72.
190. Azab, B., et al., *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. 34(3): p. 326-334.
191. Turkmen, K. *Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients*. in *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013.
192. Azab, B., et al., *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. J Thromb Thrombolysis, 2012. 34(3): p. 326-34.
193. Ferroni, P., et al., *Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio*. Int J Cancer, 2015. 136(5): p. 1234-40.
194. Raunkaewmanee, S., et al., *Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer*. Journal of gynecologic oncology, 2012. 23(4): p. 265.
195. Rassouli, A., et al., *Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma*. Head & neck, 2015. 37(1): p. 103-110.
196. Petriglia, G., et al., *Threatened abortion and late-pregnancy complications: a case-control study and review of literature*. Minerva Ginecol, 2015. 67(6): p. 491-7.
197. Saraswat, L., et al., *Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review*. Bjog, 2010. 117(3): p. 245-57.
198. Nicolaidis, K.H., *A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment*. Prenat Diagn, 2011. 31(1): p. 3-6.

199. Oh, J.W., et al., *The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis*. PLoS One, 2019. 14(11).
200. Qin, B., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients*. Mod Rheumatol, 2016. 26(3): p. 372-6.
201. Wang, D., et al., *Preoperative inflammatory markers of NLR and PLR as indicators of poor prognosis in resectable HCC*. PeerJ, 2019. 7: p. e7132.
202. Creamer, A.W., A.E. Kent, and M. Albur, *Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy*. Breathe (Sheff), 2019. 15(4): p. 296-304.
203. Morley, D., et al., *Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia*. Ann Transl Med, 2017. 5(22): p. 443.
204. Meisner, M., *Update on procalcitonin measurements*. Ann Lab Med, 2014. 34(4): p. 263-73.
205. El-Solh, A.A., et al., *Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes*. Crit Care Med, 2011. 39(6): p. 1251-6.
206. Huang, D.T., et al., *Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia*. Ann Emerg Med, 2008. 52(1): p. 48-58.e2.
207. Mollar, A., et al., *Determinants of procalcitonin concentration in acute heart failure*. Int J Cardiol, 2014. 177(2): p. 532-4.
208. Hu, Y., et al., *Establishment of reference intervals for procalcitonin in healthy pregnant women of Chinese population*. Clin Biochem, 2017. 50(3): p. 150-154.
209. Paccolat, C., et al., *Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum*. J Perinat Med, 2011. 39(6): p. 679-83.
210. Christoforaki, V.A.-O., et al., *First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome*. (1364-6893 (Electronic)).
211. Oğlak, S.A.-O. and M.A.-O. Aydın, *Are neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio clinically useful for the prediction of early pregnancy loss?* (2543-6767 (Electronic)).
212. Ata, N.A.-O., et al., *Can neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios predict threatened abortion and early pregnancy loss?* (2543-6767 (Electronic)).



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28/05/2020-E.10136



T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Yazı İşleri Müdürlüğü



Sayı : 15386878-044
Konu : Etik Kurul Onayı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR
Öğretim Üyesi

İlgi : 14/05/2020 tarihli ve E.9711 sayılı dilekçeniz.

Sorumluluğunuzda yürütülen "Abortus İmminens Olan Gebelerde Serum Prokalsitonin, Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi" konulu araştırma çalışması, Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiştir.

Söz konusu çalışmanın yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış olup, Kurul Kararının bir örneği ilişikte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Recep KÜRKÇÜ
Rektör a.
Rektör Yardımcısı

Ek: Kurul Kararı (1 sayfa)

Ek-2. Turnitin Orjinallik Raporu

TEZ			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 13	% 11	% 8	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	istanbul.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı		% 1
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı		% 1
3	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı		% 1
4	ATAN, Doğan, ÖZCAN, Kürşat Murat, KÖSEOĞLU, Sabri, İLKİNCİOĞLU, Aykut, ÇETİN, Mehmet Ali, ENSARİ, Serdar and DERE, Hüseyin. "Nazal polipte yeni öngörücü parametreler: Nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı", KBB- BBC Derneği, 2015. Yayın		% 1
5	KİLİC, Elif, REZVANİ, Aylin, TOPRAK, Aybala Erek, ERMAN, Hayriye, AYHAN, Siddika Kesgin, POYRAZ, Emine and OZARAS, Nihal. "Romatoid Artritte Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi", Dicle Üniversitesi, 2016. Yayın		% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Sakine Merve AYDIN

Doğum Yeri: Amasya

EĞİTİM DURUMU

Üniversite: Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)

Tıpta Uzmanlık: Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sabuncuoğlu Şerefeddin EAH (2017-halen)

Yabancı Dil: İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar (-SCI -Diğer): -

b) Bildiriler (-Uluslararası –Ulusal):-

c) Katıldığı Projeler:-

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: Ladik Devlet Hastanesi (2016-2017)

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin EAH (2017-halen)