**T.C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**KONYA ŞEHİR HASTANESİ**
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# MİSSED ABORTUS TANISI ALAN GEBELER İLE AYNI HAFTA ARALIĞINDAKİ SAĞLIKLI GEBELİKLERDE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. Seyran COŞAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KONYA / 2024**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

# MİSSED ABORTUS TANISI ALAN GEBELER İLE AYNI HAFTA ARALIĞINDAKİ SAĞLIKLI GEBELİKLERDE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. Seyran COŞAR**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KONYA / 2024**

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER …….. i**

**TEŞEKKÜR ……... iii**

**KISALTMALAR ……....iv**

**TABLO DİZİNİ ……..vi**

**ÖZET ……..vii**

**ABSTRACT …….ix**

**1. GİRİŞ VE AMAÇ …….....1**

**2. GENEL BİLGİLER ……..….3**

**2.1. ABORTUS TANIM VE İNSİDANSI ……...…….3**

**2.2. ABORTUSLARIN SINIFLAMASI……..……. 3**

**2.2.1. Oluş Zamanlarına Göre Abortuslar……...…….3**

**2.2.2. Oluş Şekillerine Göre Abortuslar……4**

**2.2.3. Klinik Seyirlerine Göre Abortuslar ……4**

**2.2.3.1. Abortus İmminens (Düşük Tehdidi)……...……..4**

**2.2.3.2. Abortus İnsipiens (Önlenemeyen Düşük)…….....5**

**2.2.3.3. Missed Abortus…….…….....5**

**2.2.3.4. Tekrarlayan Gebelik Kaybı……...5**

**2.2.3.5. Septik Abortus……6**

**2.2.4. Tamamlanma Şekillerine Göre Abortuslar…..……...…...6**

**2.2.4.1. İnkomplet Abortus…….6**

**2.2.4.2. Komplet Abortus……6**

**2.3. ABORTUS ETYOLOJİSİ……...6**

**2.3.1. Fetal Faktörler…….…….....6**

**2.3.2. Maternal Faktörler…….…….……7**

**2.3.3. Enfeksiyonlar…….……7**

**2.3.4. Endokrin Faktörler……..8**

**2.3.5. Uterin Faktörler……8**

**2.3.6. Diğer Faktörler……..9**

**2.3.7. Paternal Faktörler……9**

**2.4. ABORTUS TANISI……9**

**2.5. ABORTUS TEDAVİSİ……..12**

**2.5.1. Ekspektan Yaklaşım……...12**

**2.5.2. Medikal Tedavi……...13**

**2.5.3. Cerrahi Teknikler……...13**

**2.6. ABORTUS KOMPLİKASYONLARI……13**

**2.7. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI (PL0)……13**

**3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..…… 16**

**4. BULGULAR …….... 18**

**5. TARTIŞMA ……...…….. 28**

**6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER……...…. 33**

**7. KAYNAKLAR ……...…. 34**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkıları ve her zaman arkamızda olduğu için başta klinik eğitim sorumlumuz kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Asistanlığım boyunca hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, hekimlik sanatını öğrendiğim ve tez sürecimde verdiği büyük destekten dolayı kıymetli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve güler yüzüyle en iyi şekilde yetişmemiz için desteğini esirgemeyen her zorlukta yardımımıza koşan zorluklarla bize mücadeleyi öğreten kıymetli hocam Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Çalışma azmi ve meslek sevgisiyle bizlere örnek olan her zaman yanımızda olan hem mesleki hem duygusal her türlü problemimizle ilgilenen değerli hocam Doc. Dr. Sevcan SARIKAYA 'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU 'ya

Dört yıllık asistanlık sürecimde klinik tecrübelerini bizimle paylaşıp eğitimimize büyük katkıda bulunan değerli uzmanlarımız Op Dr Melike Geyik BAYMAN, Op.Dr Metecan ATEŞ ve Op Dr Mete BERTİZLİOĞLU'na

Beraber başladığım tüm zorlu yolları beraber el ele yürüdüğüm beraber kahkaha atıp beraber ağladığım sadece eş kıdemim değil dostlarım olan sevgili Bahriye, Şeyma, Hülya, Ebru, Muhammet, Osman ve Kenan'a

İş arkadaşım olarak tanışıp en yakınlarımdan olan yediğim içtiğim ayrı geçmeyen arkadaşlarım Esra, Gülşah ve Hümeyra'ya

Hayatımın her döneminde; sevgi ve sabırla yanımda olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, haklarını ödeyemeyeceğim çok değerli ve sevgili anneciğim Nurcan COŞAR, babacığım Barış COŞAR ve sevgili aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

# KISALTMALAR

NLO, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

PLO,PLR: Trombosit-lenfosit oranı,

SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndex

WBC: Lökosit Sayımı

HCG: İnsan Koryonik Gonadotropin

TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

TVS: Vajinal ultrason

MSD: Ortalama kese çapı

CRL:Baş Popo Mesafesi

FKA: Fetal Kalp Atımı

PLT: Trombosit

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

SİYS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

RH: Rhesus

HB: Hemoglobin

RBC: Eritrosit

HCT: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

PCT: Prokalsitonin

MLR: Monosit-Lenfosit Oranı

SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi

EPL: Erken Gebelik Kaybı

LMR: Lenfosit-Monosit Oranı

dNLR: Türetilmiş NLR

PIV: Pan-İmmün-İnflamatuar

# TABLO DİZİNİ

**Tablo 1:** Missed Abortusun Ultrasonografi İle Kesin Tanı Kriterleri ……...…11

**Tablo 2:** Potansiyel Gebelik Kaybının Öncü Bulguları …….……..…..12

**Tablo 3:** Gebelerin Sayısal ve Tanıtıcı Bilgilerinin Gruba Göre Dağılımı……....18

**Tablo 4:** Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı…….……...20

**Tablo 5:** Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Göre Dağılımı …….21

**Tablo 6:** 12 Hafta Altında Olan Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı…….…….22

**Tablo 7:** 12 Hafta Altında Olan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı…….23

**Tablo 8:** 12 Hafta ve Üstünde Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı…….…….24

**Tablo 9:** 12 Hafta ve Üstünde Olan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı…….25

**Tablo 10:** Missed Grubunda Yer Alan Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı…….26

**Tablo 11:** Missed Grubunda Yer Alan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı……...27

# ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı hematolojik inflamatuar belirteçleri (NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndex) ile missed abortusların arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve missed abortusları öngörmedeki rollerinin araştırılmasıdır

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektiktif kesitsel bir çalışması olup, Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine, Kadın acil servisine başvuran missed abortus tanısı alan 18-40 ya arasındaki gebeler ile aynı haftalarda sağlıklı gebeliği tespit edilen (daha sonraki takiplerinde 20 haftadan sonra da gebelikleri sağlıklı devam ettiği teyit edilen) gebeler üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya 150 missed abortus tanısı alan ve 150 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Grupların sosyodemografik verileri ve tam kan sayımı sonuçları hastane dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemleri taranarak elde edildi. Tekrarlayan gebelik kaybı olanlar, çoğul gebeliği olanlar, kronik bir hastalığı olanlar (Diabetius mellitus, hipertansiyon, romatalojik hastalıklar,hipertroidi ,hipotroidi v.b), sigara ve alkol alanlar, kronik ilaç kullanımı olanlar, kalıtsal trombofilisi olanlar, anhidroaminoz missed gebeler çalışma dışı tutulmuştur.

**Bulgular:** Gruplar demografik özellikleri açısından homojendi ($p>0,05$). Sayısal ve tanıtıcı bilgilerin iki grup arasında anlamlı olarak farklılaşmadığı bulundu ($p>0.05$). Missed abortus grubunda NLO değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,05$). Ancak, PLO ve SII değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Missed grubunun lenfosit değerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($t=-2.099$, $p<0.05$). Missed abortus grubu, 12 hafta altı ve 12 hafta üstü olmak üzere iki alt gruba ayrılarak, subgruplar arasında NLO, PLO ve SII değerleri açısından karşılaştırılması yapıldı. NLO, 12 hafta altı grupta 12 hafta üstü gruba göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). PLO ve SII ise 12 hafta üstü grupta daha yüksek olmasına karşın, bu parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Gebeliği 12 hafta altı olanların lenfosit değerinin ortalaması gebeliği 12 hafta ve üzeri olanlara göre daha yüksektir ($p<0.01$). 12 hafta

altı missed grubunun WBC (U=4090,50, p<0,05) ve lenfosit (t=-3,248, p<0,01) değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir, ayrıca kontrol grubunun PLO (U=3976.00, p<0.01) değerinin ortalaması missed grubuna göre daha yüksektir. 12 hafta üstü kontrol grubun WBC (U=875.50, p<0.05) ve nötrofil (U=866.00, p<0.05) değerlerinin ortalaması missed grubuna göre daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Missed abortus tanısı alan gebelerin yaklaşık yarısının sebebi hala aydınlatılamamıştır. Çalışmamız etyolojik araştırmada inflamatuar belirteçlerini yerini incelemiş olup, Lenfosit ve NLO değerlerinin missed grubunda istatistiksel olarak anlamlı olup, lenfosit ve NLO değerlerinin missed abortus hastalarını önceden tahmin etmekte kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Missed abortus, inflamatuar belirteçler

# ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the relationship between haematological inflammatory markers and missed abortions and to investigate their role in predicting missed abortions.

**Materials and Methods:**Our study is a retrospective cross-sectional study and was conducted on pregnant women between the ages of 18-40 years who were diagnosed with missed abortion who were admitted to Konya City Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic and Women's Emergency Department and pregnant women with healthy pregnancies in the same weeks (confirmed to have healthy pregnancies after 20 weeks in subsequent follow-ups). The study included 150 pregnant women with missed abortion and 150 healthy pregnant women. Sociodemographic data and complete blood count results of the groups were obtained by scanning hospital files and computerized record systems. Pregnant women with recurrent pregnancy loss, multiple pregnancies, chronic diseases (diabetes mellitus, hypertension, rheumatologic diseases, hypertroidism, hypothyroidism, etc.), smokers and alcoholics, chronic drug users, hereditary thrombophilia, anhydroaminosis missed pregnancies were excluded from the study.

**Results:** The groups were homogeneous in terms of demographic characteristics ($p>0.05$). Numerical and descriptive information did not differ significantly between the two groups ($p>0.05$). It was shown that NLO value was significantly higher in the missed abortion group compared to the control group ($p<0.05$). However, there was no significant difference between the groups in terms of PLO and SII values ($p>0.05$). The mean lymphocyte value of the Missed group was higher than the control group ($t=-2.099$, $p<0.05$). Missed abortion group was divided into two subgroups as below 12 weeks and above 12 weeks, and NLO, PLO and SII values were compared between the subgroups. Although NLO was higher in the group below 12 weeks compared to the group above 12 weeks, this difference was not statistically significant ($p>0.05$). Although PLO and SII were higher in the group over 12 weeks, there was no statistically significant difference between these parameters ($p>0.05$). The mean lymphocyte value of those with a gestation period of less than 12 weeks was higher than those with a gestation period of 12 weeks or more ($p<0.01$). Under 12 weeks of gestation, the mean WBC ($U=4090.50$, $p<0.05$) and lymphocyte

(t=-3.248, p<0.01) values of the missed group were higher than the control group, and the mean PLO (U=3976.00, p<0.01) value of the control group was higher than the missed group. After 12 weeks, the mean WBC (U=875.50, p<0.05) and neutrophil (U=866.00, p<0.05) values of the control group were higher than the missed group.

**Conclusion:** The cause of approximately half of the pregnancies diagnosed as missed abortions is still unclear. Our study investigated the role of inflammatory markers in the etiologic investigation. Lymphocyte and NLO values were statistically significant in the missed group and lymphocyte and NLO values can be used to predict missed abortion patients.

**Keywords:** Missed abortion, inflammatory markers

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abortus kelimesinin kökeni, Latincedeki aboriri sözcüğünden gelmektedir. 20. hafta öncesinde, fetal viabilite sağlanmadan gebeliğin spontan veya indüksiyon ile sonlanması olarak tanımlanır. Bu nedenle abortus ve gebelik kaybı kavramları birbirinin yerine kullanılabilmektedir (1). Klinik olarak tanı koyulan tüm gebeliklerin yaklaşık %15'i düşük ile sonuçlanmaktadır (2).

Abortuslar, sessiz ilerleyebileceği gibi acil müdahale gerektirecek ciddi bir duruma da dönüşebilir. Anembriyonik abortus, abortus imminens, abortus incipiens, komplet abortus, inkomplet abortus, septik abortus ve missed abortus olarak sınıflandırılır. Gebeliğin 20. haftasından önce uterus içindeki fetüsün yaşama kabiliyetini yitirmesi, suprapelvik ağrı, servikal açıklığın ve kanamanın olmadığı durumdur. Yaşama kabiliyetini yitirmesine rağmen fetüsün uterin kavite dışına atılmaması ve kavitede kalması olarak tanımlanır. Viabilite kaybının gerçekleştiği kesin zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir (3-4). Missed abortus, erken gebelik haftalarında en sık karşımıza çıkan komplikasyondur (5).

Missed abortusların etiyopatogenezinde; kromozom anomalileri, anne yaşı, önceki gebelik kayıpları, endokrin hastalıkları, obezite, diyabet, tiroid hastalıkları, kalıtsal trombofili, ilaç ve madde kullanımı öyküsü, anne kaynaklı enfeksiyonlar, servikal yetmezlik ve anneye ait anatomik faktörler (rahimde miyomlar, endometrial polipler, yapışıklıklar veya septumlar) sorumlu tutulmaktadır (6). Missed abortus tanısı konulan hastaların etiyolojik nedenleri çok çeşitli ve farklı şekillerde sıralansa da, missed abortus vakalarının yaklaşık yüzde 50 sinin nedeni hala aydınlatılamamıştır.

Missed abortus; aile, toplum ve sağlık çalışanları için istenmeyen bir durumdur. Erken gebelik haftalarında inflamasyonun, gebeliğin fizyolojik özelliklerinden biri olduğu kabul görmektedir (7). Enflamasyonun şiddeti, başarılı implantasyon sürecinde veya kürtaja doğru ilerleyişte önemli bir rol oynar (7). Kürtaj materyallerinin patolojik değerlendirmesinde en yaygın olarak inflamasyon tespit edilmiştir (8). Düşük etiyolojisinde inflamasyonun hangi aşamada ve ne şekilde etkili olduğu henüz tam olarak ortaya koyulamamıştır (9).

Gebelik muayenelerinde sıkça kullanılan bir test olan tam kan sayımı, kan hücrelerinin bileşenleri hakkında bilgi sağlar. Nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri ile NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ve PLO (platelet/lenfosit oranı) gibi çeşitli kan hücresi türlerinin oranları, sistemik inflamasyon ve enfeksiyon belirteçleri olarak kabul edilmiştir (10-11). Son yıllarda, nötrofil ve platelet sayısının lenfosit sayısına oranının (N/L ve P/L oranı) sistemik inflamasyonun bir belirtisi olabileceği ve birçok kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik inflamatuvar hastalıkta prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının birlikte kullanılarak hesaplanan sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ); [(trombosit sayısı × nötrofilsayısı)/ lenfosit sayısı], PLO ve NLO ile karşılaştırıldığında inflamasyon ve immün yanıtı göstermede daha önemli bir gösterge olarak kabul edilir. Yapılan araştırmalarda, yüksek Sİİ değerlerinin birçok hastalıkta ve kanserde hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (13-14).

Patofizyolojisi hala net olarak ortaya koyulamayan ve aydınlatılma sürecinde olan hastalıkların temelinde olan inflamasyonu göstermede bu parametrelerin değerlendirilmesi patofizyolojiyi aydınlatmada bizlere yol gösterici olabilir. Missed abortusların yaklaşık yarısının sebebini aydınlatalamadığımız için bu çalışmamızla hematolojik inflamatuar belirteçleri ile missed abortusların arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu sayede missed abortusları öngörmedeki rollerinin araştırılmayı amaçlamaktayız.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. ABORTUS TANIM VE İNSİDANSI

Abortus tanımı, Dünya Sağlık Örgütü tarafınca gebelik materyalinin ağırlığı veya gebelik süresine dayalı olarak yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre, 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramın altında olan embriyo/fetüs ve eklerinin, tamamının veya bir kısmının uterin kaviteden dışarıya atılması durumuna abortus denir (1).

Spontan gerçekleşen gebelik kayıpları, üreme çağındaki kadınların en yaygın karşılaştığı sağlık sorunlarından biri olabilir. Yaklaşık gebelerin % 25'i en az bir defa kendiliğinden düşük yaşar (15). Klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin ise yaklaşık % 8-20'si kendiliğinden düşükle sonuçlanır (16).

Beta HCG seviyelerinin düzenli olarak ölçüldüğü subklinik gebelik kayıpları da eklendiğinde oran % 31'e ulaşır (17). 14-16. haftalarda canlı fetüse sahip olan gebeliklerin ise sadece % 1'inde gebelik kaybı görülür (18).

Klinik olarak belirlenmiş gebeliklerde, % 11 ile %22 arasında abortus meydana gelmektedir (19). Bu gebelik kayıplarının yaklaşık % 80'i ilk 12 haftada gerçekleşir ve zaman ilerledikçe insidans azalır (4). Daha önce bir kez düşük yaşayan kadınlarda, sonraki gebeliklerde düşük riski %14 ila %21 arasında değişirken, üç ve daha fazla ardışık kayıp yaşayan kadınlarda bu oran sırasıyla %24-%29 ve %31-%33 diye giderek artmaktadır (20). Yaş, düşük için önemli bir risk faktörüdür; 20-35 yaş arasındaki kadınlarda, fetal kalp atışı doğrulandığında düşük riski %11 iken; 35 yaşından büyük kadınlarda düşük riski %17'a yükselirken, 40 yaşından sonra %33'a yaklaşır (4).

## 2.2. ABORTUSLARIN SINIFLAMASI

### 2.2.1. Oluş Zamanlarına Göre Abortuslar

Subklinik abortuslar; klinik olarak belirlenemeyen, yalnızca gebeliğin biyokimyasal olarak varlığının bilindiği ve zamanında ya da birkaç gün gecikmiş menstrüel kanamayla gerçekleşen düşüklerdir (21). Beta-HCG testi pozitiftir, ancak ultrasonografi ile ne intrauterin ne de dış gebelik tespit edilemez. Stabil olarak takip edilen hastalarda semptomların yakın takipte olması, seri kantitatif beta HCG testi ve

ultrasonografi önerilir (22). Bu durumlarda beta HCG düzeyleri negatifleşene kadar takipleri sürdürülmelidir (23).

Erken gebelik kaybı (erken abortuslar), birkaç ulusal kuruluş tarafından ilk üç aylık dönemde (son adet tarihinden 12 6/7 haftaya kadar) fetal kardiyak aktivitesi olmayan, rahim içi gebelik olarak tanımlanmaktadır (24-25). 13-20 Hafta arasındaki abortuslar geç abortus olarak tanımlanır (26).

### 2.2.2. Oluş Şekillerine Göre Abortuslar

Spontan abortus, gebeliğin 20. haftasından önce elektif tıbbi veya cerrahi müdahale olmadan gerçekleşen gebelik kaybını ifade eder (27).

Terapötik abortus; gebeliğin devamı halinde anne için fiziksel veya ruhsal sağlığı risk altına atacak sorunlar veya fetüsün yaşaması durumunda topluma önemli yük oluşturacak veya fetüsün yaşamıyla uyumlu olmayan hastalıkların bulunması durumunda, gebeliğin doktor tarafından sonlandırılmasıdır (28). İstemli abortus; tıbbi bir endikasyon olmadan isteğe bağlı olarak, gebeliğin viabiliteye ulaşmadan sonlandırılmasıdır (29).

Ülkemizde, "Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük"ün 3. maddesine göre, isteğe bağlı gebelik sonlandırması için gebeliğin 10 hafta altında olması gerekmektedir (30).

### 2.2.3. Klinik Seyirlere Göre Abortuslar

#### 2.2.3.1. Abortus imminens (Düşük tehdidi):

Abortus imminens, tüm gebeliklerin %20'sinde görülen bir durumdur ve gebeliğin ilk dönemlerinde karın ağrısı olsa da olmasa da vajinal kanamanın varlığı ile tanı koyulur (31). Abortus imminens için gereken ön koşullar, kapalı bir serviks ve uterus içinde canlı bir fetüstür (32-33). Vajinal kanama çoğunlukla hafiftir ve hafif kasık ağrısı-kramlarla seyredebilir (34). Abortus imminensin ayırıcı tanısında erken gebelik kaybı ve dış gebelik bulunur. Ağrı ve yoğun kanama, erken gebelik kaybı tehlikesini artırır (35).

Düşük tehdidinin etkin tedavisi yoktur. Yatak istirahati ve progesteronun etkinliği gösterilememiştir (36). Ayrıca abortus imminensin, erken doğum, plasenta ayrılması, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlığı gibi uzun vadeli gebelik komplikasyonları ile alakalı olduğu bulunmuştur (37).

#### 2.2.3.2. Abortus insipiens (Önlenemeyen düşük):

Sağlıklı ilerleyen bir gebelikte, vajinal kanama eşliğinde servikal yetmezlik olmadan servikal dilatasyonun gerçekleşmesidir. Amniyon kesesi yırtılmış olabilir ve pelvik ağrı mevcuttur. Gebelik materyali çoğunlukla serviks ağzından gözlemlenebilir ve abort kaçınılmazdır (38).

#### 2.2.3.3. Missed abortus:

Embriyonun veya fetüsün fark edilmeksizin intrauterin ölümü şeklinde tanımlanır. Ultrasonografi ile teşhis edilir. Klinik değerlendirmelerle tanı koyulan gebeliklerin yaklaşık %15 ini oluşturmaktadır (39). Gebeliğin 20. haftasından önce intrauterin fetüsün veya embriyonun viabilitesini kaybetmesi, suprapelvik ağrı, servikal açıklık veya kanama gibi belirtilerin olmaması durumudur. Viabilite kaybına rağmen, fetal doku veya embriyo dışarı atılmaz ve uterin kavite içinde günler veya haftalar süresince kalabilir. Bu durum, inutero olarak kalmak olarak tanımlanır. Viabilite kaybının gerçekleştiği zaman dilimi belirli olmayabilir. Ancak müdahale öncesinde tanı koyulmasıyla canlı bir intrauterin gebeliğin zarar görmesinden kaçınılır (4).

#### 2.2.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı:

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) doğurgan çiftlerin yüzde 12 ini etkileyen, 20 hafta altı veya 500 gram altı ile 3 veya üstü ardışık gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır (4). Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, tekrarlayan gebelik kaybını sonografik veya patolojik değerlendirme ile doğrulanan 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlamaktadır (40). İki geniş kapsamlı çalışmada gösterilmiş ki; 2 veya 3 gebelik kaybı olsa da takibinde düşük yapma riskleri benzer orandadır (41,42).

Gebe kadınların yaklaşık olarak %15'i klinik olarak tanı koyulabilen gebeliğin kendiliğinden kaybı ile karşılaşır. Gebe kadınların sadece %2'si iki ardışık gebelik kaybı yaşarken, sadece %0,4 ila %1'i üç kez ardışık gebelik kaybı yaşar (43). Çok tuhaftır ki, başarılı gebelikle sonuçlanma şansı 5 kez gebelik kaybı olsa bile yüzde 50’ nin üstünde görülmektedir (42).

Tekrarlayan gebelik gebelik kaybının nedeni sadece hastaların %50'sinde ortaya koyulabilmektedir (44). Altında yatan birçok nedeni olabileceği gibi, en başta gelen sebepler genetik, anatomik, immun, trombofilik ve endokrinolojik nedenlerdir (45).

#### 2.2.3.5. Septik abortus:

Spontan veya istemli gerçekleşmiş ve ardından endometrit veya parametrit gibi üst genital sistem enfeksiyonu ile komplike olan düşük türüdür (46).

Her şeye rağmen kendiliğinden ve indüklenmiş abortus ile mikroorganizmalar myometriuma yayılabilir ve parametrik, peritonit hatta yaygın sepsise kadar ilerleyebilmektedir (4). Septik aortun sebebi olabilen bakterilerin büyük bir kısmı aslında normal vajen florasını oluşturan bakterilerdir (47).

Enfeksiyonun tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin bir an önce başlanması gerekmektedir ve afebril dönemden sonra hastaneden taburculuk sağlanabilir. Takibinde oral antibiyoterapi gereksiz olduğu düşünülmektedir (48).

### 2.2.4.Tamamlanma Şekillerine Göre Abortuslar

#### 2.2.4.1. İnkomplet abortus:

Servikal kanalın açılmasıyla, fetüs veya plasentanın kısmen atılması durumudur. 10. haftadan önce genellikle fetüs ve plasenta birlikte atılırken, 10. haftadan sonra genellikle ayrı ayrı atılırlar (1).

#### 2.2.4.2. Komplet abortus:

Uterus kavite dışına fetus ve eklerinin tümünün atıldığı düşükleri ifade eder. Şiddetli kanama, kramplar, parça düşürme hikayesi mevcuttur ve fiziksel muayenede servikal kanal kapalıdır (3).

## 2.3. ABORTUS ETİYOLOJİSİ

Abortların yarısından fazlası genetik bozukluklar ve kromozomal anormalliklerden kaynaklanır. Bununla birlikte, düşükleri etkileyen diğer faktörler arasında uterus anomalileri, enfeksiyonlar, sigara ve kafein tüketimi, stres, sistemik hastalıklar, radyasyon, maternal yaş, travma, artmış maternal vücut kitle indeksi ve düşük sosyoekonomik durum da bulunur. Özellikle erken gebelik kayıplarında kromozom anomalileri önemli bir rol oynarken, geç gebelik kayıplarında uterin anomaliler ve immünolojik faktörler öne çıkar (3-4).

### 2.3.1. Fetal Faktörler

Gebeliğin erken dönemindeki düşüklerin en yaygın nedeni, embriyo, erken fetüs veya plasentanın gelişimsel anomalileridir (3). Düşüklerin yaklaşık olarak %80'i ilk trimesterde meydana gelir ve gebelik haftası ilerledikçe görülme sıklığı azalır (3).

Anöploidi, delesyon veya duplikasyon gibi kromozomal anormallikler, gebelik kayıplarının yüzde 70'e kadarında görülmektedir (49). Düşüklerde gözlenen kromozomal anomalilerin %90' ını aşkını anöploidi ve poliplöidi gibi sayısal anomalilerdir; geriye kalan kısmı ise translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ile mozaizmden oluşur (50,51).

Her 200'de bir yenidoğanda kromozom anomalisine rastlanır. Kromozom anomali sayısı çok daha fazladır, ancak bu anormalliklerin %90'ından fazlası düşükle sonuçlanır (52).

### 2.3.2. Maternal Faktörler

Maternal etmenler genellikle ilk trimester sonu ve ikinci trimesterdeki düşüklere neden olur. Bilinen düşük risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, maternal enfeksiyonlar, kontrolsüz maternal insülin bağımlı diyabet, tiroid otoimmünitesi, antifosfolipid antikorları, çevresel toksinler (benzen, benzin, hidrojen sülfit, kurşun, cıva), tütün, alkol ve kafein gibi faktörler ile yaşam şekli etmenleri (anoreksiya ve maternal obezite) bulunmaktadır (3-4).

### 2.3.3. Enfeksiyonlar

Erken gebelik dönemlerinde ortaya çıkan enfeksiyonlar genellikle sistemikdir ve fetoplasental yapıları kan yoluyla enfekte ederler. Bazı organizmalar ise genitoüriner sistem enfeksiyonu veya kolonizasyonu yoluyla enfeksiyon oluşturabilirler (53).

Enfeksiyonun uterus duvarına yerleşmesi durumunda koryoamniyonit gelişebilir ve buna bağlı olarak üretilen prostaglandinler, uterusun kasılmasına yol açarak düşüğe zemin hazırlar. Spontan düşük yaşayan kadınların serviks ve vajen kültürlerinde daha sık üreoplasma ürealiticum, mycoplasma hominis ve klamidya bulunur (54).

Sifiliz tedavi edilmezse, fetal kayıp ve ölü doğum oranlarında %21 artış görülebilir (55). Parvovirüs B19 gibi maternal viral enfeksiyonlar yaklaşık olarak %8 oranında, Zika virüsü %6 oranında ve Sitomegalovirüs %2,5 oranında fetal kayıp ile ilişkilendirilmiştir (56,57). Ancak, HIV veya toksoplazma, artmış gebelik kaybı riski ile bağlantılı görünmemektedir (58,59).

### 2.3.4. Endokrin Faktörler

Tiroid hastalıklarından hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm gebelik kaybı riskini en az 2 kat artırabilmektedir (60). Tiroid bozuklukları insidansı, tüm gebeler arasında %2-3 oranında görülürken bunların birçoğu kronik otoimmün tiroidit kaynaklıdır (61). Hipotiroidinin ise erken gebelik kaybı üzerindeki etkisi hakkında yeterli çalışma yapılmamıştır. Sadece yüksek tiroid otoantikorları ile artmış gebelik kaybı sıklığının ilişkili olduğu belirtilmektedir (62,63).

İnsülin bağımlı diyabeti olan gebelerde, spontan gebelik kaybı ve majör konjenital malformasyon riski artar. Bu risk artışının, gebeliğin başındaki metabolik kontrolle ilişkili olduğu düşünülmektedir (64). Bu nedenle, optimal glisemik kontrol bu durumlarda son derece önemlidir. Özellikle prekonsepsiyonel glisemik kontrolün, bu hastalarda prognozu önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (65). İlk trimesterde glikolize hemoglobin seviyelerinde ve glikoz seviyelerinde artış, önemli ölçüde artmış abortus riskiyle ilişkilidir (4).

Luteal faz defekti, gebeliğin devamı için yeterli progesteron etkisinin olmadığı endometriyum durumunu tanımlar. Korpus luteum tarafından salgılanan progesteron, trofoblastlar tarafından yeterince üretilene kadar endometriyumun desteklenmesi için gereklidir (64). Gebeliğin ilk 8 haftasında, korpus luteum hasar görürse, abortus riski birkaç gün içinde artar. Ancak, 10. gebelik haftasından sonra, progesteron salınımı plasenta tarafından kontrol edilir (66).

### 2.3.5. Uterin Faktörler

Kalıtsal ve sonradan edinilen uterin bozukluklar, gebelik kayıplarının hem erken hem de geç dönemlerinde etkili olabilir. Uterus kavitesinin doğal boyutlarını etkileyen doğumsal anomaliler (örneğin, füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septum), myomlar, polipler ve fibromyomlar (özellikle submukozal ve intramural olanlar), aşırı retrofleksiyona sahip uterus ve kanserli durumlar genellikle geç abortus insidansında bir artışa yol açar (35,38). Abortusla ilişkilendirilen büyük ve çoklu uterus leiomyomlarının yerleşimi, boyutlarından daha fazla öneme sahiptir. Submüköz myomlar, gebelik sonuçlarını olumsuz etkilerken, subseröz veya 5-7 cm altındaki intramural myomların gebeliği etkilemediği düşünülmektedir. Ayrıca, Asherman sendromu da abortus insidansını artırabilir (67).

Servikal yetmezlik, genellikle ilk trimesterde gebelik kaybına sebep olmayan ancak ikinci trimesterde artmış gebelik kaybıyla ilişkilendirilen bir obstetrik durumdur (35). Servikal yetmezlik, doğum travması veya kollajen sentez basamaklarında bir moleküler hatayla bağlantılıdır (68).

Cerrahi işlemlerin, komplikasyonsuz olarak yapıldığı durumlarda erken gebelik kaybını artırdığına dair bir bulgu bulunmamaktadır (69).

### 2.3.6. Diğer Faktörler

Alkol tüketimi, sigara içme, arsenik, formaldehit, benzen, etilen oksit, diklorodifeniltrikloroetan gibi maddelere düzenli ve/veya yüksek oranlarda maruz kalma, artmış abortus riskiyle ilişkilidir. Ayrıca, günde üç saatten çok nitrik okside maruz kalan diş teknisyenlerde de abortus riskinin arttığı gösterilmiştir (70). Kokain veya metamfetaminlere maruz kalmak abortus riskini artırdığı bazı çalışmalarda bildirmiştir (71). Esrar kullanımının gebelik sırasında gebelik kaybı riskini artırmadığı bilinmektedir, ancak yenidoğan gelişimini olumsuz etkileyebilir (72). Sağlık çalışanı kadınların sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruz kalmaları durumunda, gebelik kaybı riskinde hafif bir artış gözlemlenmiştir (73).

### 2.3.7. Paternal Faktörler

Sperm hücrelerinde bulunan kromozomal translokasyonların, düşük riskini artırdığı bulunmuştur (74). Yüksek babalık yaşının, artmış düşük riski ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (75).

## 2.4. ABORTUS TANISI

Tanıda ilk adım, detaylı bir şekilde hasta geçmişinin alınmasıdır. Adet döngüsü öyküsü, son adet tarihi, geçmiş gebelik öyküsü, gebelik belirtileri ve varsa kanama türü, kanamanın ne zaman başladığı ve süresi gibi bilgiler özenle sorulmalıdır.

Hastadan ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneye geçilmelidir. Pelvik muayenede açık veya kapalı servikal açıklık (genellikle spekulum muayenesi ile görülür) tespit edilebilir. Tamamen açık serviks ve serviksten dışarı çıkmakta olan gebelik materyali gözlenebilir (76).

Klinik olarak gebelik yaşayan kadınların yaklaşık %25'inde kanama görülebilir; bu kadınların erken gebelikte kanaması olanların yaklaşık yarısının abortus ile sonuçlanacağı bilinmektedir (77).

Seri β-hCG seviyeleri genellikle ilk ultrasonografik inceleme sonuçları belirsiz olduğunda yapılır. Geleneksel olarak, sağlıklı bir gebelik için β-hCG'de 48 saat arayla en az %66'lık bir artış normal kabul edilirdi, ancak günümüzde β-hCG başlangıç seviyelerine göre değerlendirilmektedir. Başlangıç β-hCG düzeyi 1.500'den az, 1.500 ila 3.000 veya 3.000 mIU/mL'den yüksekse, 48 saatteki tahmini artış sırasıyla %49, %40 ve %33'tür. Bu verilere dayanarak, geleneksel %66 artık kullanılmamalıdır. Missed abortuslarda tipik olarak β-hCG seviyeleri plato ya da düşme eğilimdedir. β-hCG seviyeleri tek başına genellikle yeri bilinmeyen bir gebelikte tanı koymak için yeterli değildir. Doğru tanı koymak için öykü, fizik muayene ve ultrason bulguları ile birlikte β-hCG seviyeleri dahil olmak üzere tüm klinik tabloya ihtiyaç vardır (78).

Kandaki progesteron düzeyinin düşük olması gebelik kaybıyla ilişkilendirilse de, klinik uygulamada, hem normal takibinde hem de anormal ilerleyen gebeliklerde progesteron düzeylerinin değişken seyretmesi nedeniyle bu test tanı veya tedavinin planlanmasında kullanılması sınırlıdır (79). 6-10 haftalık gebelikte erken gebelikte kanaması olan 360 gebe ile yürütülen bir çalışmada, progesteron düzeyi <35 nmol/L olması, gebelik kaybı için %68'lik pozitif bir öngörü değeri ve %91'lik negatif bir öngörü değeri sağladı (80).

Ultrason, erken gebelik kayıplarının teşhisinde en bilgilendirici ve maliyet açısından uygun bir tanı aracıdır. Şu anda düşüklerin teşhisinde ultrason, en temel tanı aracıdır (3). Vajinal ultrason (TVS), embriyo olmayan bir kese için ortalama kese çapı (MSD) ≥25 mm ise gebelik kaybına işaret eder (3).

Daha az belirgin ultrasonik bulgular, gebeliğin başarısız olabileceğini işaret edebilir. Bu, <10 haftalık gebeliklerde yolk kesesinin çapının >7 mm olmasıdır. İlk trimesterde fetal kalp hızı, 6. gebelik haftasında dakikada 110 ila 130 atım arasında (bpm) ve 8. haftada 160 ila 170 bpm'ye yükselir (81). Daha yavaş bir kalp atış hızı, özellikle <85 bpm ise missed abortus için endişe vericidir (82). MSD ve CRL değerleri arasında <5 mm'lik bir fark da dikkat çekicidir (83). Son olarak, subkoryonik hematom sık olarak düşük tehdidine eşlik etmektedir, ancak gebelik abiyle ilişkisi hala çelişkilidir (84).

TABLO 1- Missed abortusun ultrasonografi ile kesin tanı kriterleri (3-4)

Ultrasonografi ile missed abortusun kesin tanı kriterleri şunlardır

| |
|---|
| Embriyonun CRL (Crown-rump length) uzunluğu 7mm`den büyük iken kalp atımının olmayışı. |
| Gestasyonel keseyle beraber yolk salk görülmesi üzerine 11 gün geçmesine rağmen fetal kardiyak aktivite yokluğuyla beraber embriyonun görünmemesi |
| Gestasyonel kesede yolk salk yokluğu üzerine 2 hafta geçmesine rağmen fetal kardiyak aktive yokluğuyla beraber embriyonun görünmemesi |
| Ultrasonla ölçülen MSD 25 mm`den büyük olmasına rağmen embriyonun izlenmemesi |

TABLO 2- Potansiyel gebelik kaybının öncü bulguları (3-4)

| |
|---|
| CRL 7 mm den az ve FKA yok |
| Ortalama kese çapı 16-24 mm ve embriyo yok |
| Fetal kalp atımının 85 atım/dakika`dan az olması. |
| MSD ile CRL değerleri arasında <5 mm'lik bir fark |
| Düzensiz bir gebelik kesesi |
| Yolk sak`ın gebelik haftasına göre daha büyük, düzensiz, kalsifiye olması. |
| Yolk sak kesesi olmayan gestasyonel kesenin izlendiği muayeneden 7-13 gün sonra fetal kalp atımı olan embriyo izlenmemesi |
| Yolk sak kesesi olan gestasyonel kesenin izlendiği muayeneden 7-10 gün sonra fetal kalp atımı olan embriyo izlenmemesi |
| <10 haftalık gebeliklerde yolk kesesi çapının >7 mm olması |
| Son adet tarihinden 6 hafta veya daha sonra embriyo olmaması |

### 2.5. ABORTUS TEDAVİSİ

Kesin bir spontan abortus tanısı konduktan sonra, cerrahi, tıbbi ve bekleyici (ekspektan) yaklaşım olmak üzere üç farklı tedavi seçeneği mevcuttur (3).

#### 2.5.1. EKSPEKTAN YAKLAŞIM

Eğer hastada cerrahi veya tıbbi müdahaleyi gerektiren bir komplikasyon bulunmuyorsa, bu yöntem tercih edilebilir (85). Bekleme tedavisi, medikal veya cerrahi tedavilere göre başarısızlık oranı %15-50 arasındadır (86).

### 2.5.2. MEDİKAL TEDAVİ

Dilatasyon ve Küretaj istemeyen veya spontan çözülme beklemeyen kişiler için bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntemde, Prostaglandin E1 (misoprostol), Mifepriston (progesteron antagonist), Metotreksat tek başına veya birbirleriyle kombine edilerek kullanılmaktadır. Mifepriston, progesteron kaynaklı miyometium inhibisyonunu engelleyerek uterus kontraksiyonunu attırarak etki ederken misoprostol iste direkt olarak miyometrum dokusunu uyarmaktadır, ek olarak ikisi de servikal olgunlaşmaya yardımcı olmaktadır. Metotreksat trofoblast üzerinde etki göstererek implantasyonu engeller, kullanımı günümüzde diğer ilaçlardan daha sınırlıdır (87).

### 2.5.3. CERRAHİ TEKNİKLER

**Dilatasyon ve Küretaj:** Dünya genelinde en yaygın tercih edilen tedavi yöntemidir ve etkili ile güvenli bir prosedürdür. Genel veya lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir ve mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde uygulanabilir (3-4).

## 2.6. ABORTUS KOMPLİKASYONLARI

Abortus komplikasyonları gebelik haftası ilerledikçe doğru orantılı olarak artmaktadır. Uterin perforasyon ve alt genital trakt yaralanmaları nadir görülür ancak ciddi seyreder (3). Erken gebelik kaybı olan kürtajların dahil edildiği çalışmada uterin perforasyon oranı, alt genital trakt yaralanmaları gibi %1 in altındadır (88).

Diğer komplikasyonlar arasında uterin sineşiler, kanama, gebelik ürünlerinin tamamının çıkarılamamış olması, enfeksiyonlar, atoni, koagülopati olabilir (3).

## 2.7 NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) VE TROMBOSİT/ LENFOSİT ORANI (PLO)

Tam kan sayımı, genellikle klinikte sıkça kullanılan ve uygun maliyetli bir testtir. Bu test, son yıllarda çeşitli hastalıkların prognozunu ve takibini değerlendirmede önemli bir araştırma konusu olmuştur (89).

Tam kan parametrelerinden trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit-lenfosit oranı (PLO), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve sistemik immün inflamasyon indeksi ((SII=nötrofil*trombosit)/lenfotist)) artan inflamasyon ve iskemik durumlarla

ilişkilendirilir. Kan testi sonuçlarındaki inflamasyon belirteçleri preeklampsi, aşırı kusma, gebelik kolestazı, erken doğum, gestasyonel diyabet gibi hastalıklarda yüksek bulunmuştur (90).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SİYS)'nun patofizyolojisinde rol oynayan dolaşımdaki lökosit sayısının artışı ile karakterizedir. Lenfositopeni ise, lenfositlerin yeniden dağılımı sonucu lenfatik sistemde hızlanmış apopitoz ve lenfosit marjinasyonu nedeniyle ortaya çıkar (91). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), birçok kanser ve kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve prognozuyla ilişkilendirilen yeni ve giderek daha kabul gören bir inflamatuar belirteçtir (92). Nötrofil-lenfosit oranının (NLO) ölçümüyle belirlenen kronik düşük dereceli inflamasyonun, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, yüksek kolesterol, yaşam tarzı alışkanlıkları ve endotel disfonksiyonu gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu vurgulayan birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (89,93).

Bir meta-analiz, nötrofil-lenfosit oranının (NLO) periferik vasküler hastalıkların tanı ve prognozunda önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (94). Örneğin, retina ven tıkanıklığı olan hastalarda, NLO düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksektir (95).

Ayrıca bazı araştırmalar, NLO'nun bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında (örneğin anjiyografi, apendektomi) ve bazı malignitelerde prognozun öngörülmesinde kullanılabileceği şeklinde bulgulara ulaşmıştır (96,97).

PLO da sistemik inflamatuar yanıtı gösteren faydalı bir parametredir. Bu nedenle, birçok hastalıkta değerli bir prognostik faktör olmuştur. Gastrointestinal sistem kanserleri, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve jinekolojik sistem kanserlerinde prognozla ilişkili bulunmuştur (98). Yüksek preoperatif PLO, operabl kolorektal ve pankreas kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir (99).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, inflamasyonun bir göstergesi olarak PLO değerinin, NLO değerinden daha önemli olduğu ve PLO'nun önemli bir inflamasyon belirteci olduğu belirtilmiştir (100).

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

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 22.09.2023 tarih ve 22/132 kayıt numaralı ile etik açıdan onay almıştır.

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışması olup, Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine, Kadın Acil Servisine başvuran missed abortus tanısı alan gebeler ile aynı haftalarda sağlıklı gebeliği olup, takiplerinde 20 haftadan sonra da gebelikleri sağlıklı devam ettiği teyit edilen gebeler üzerinde yapılmıştır. Çalışma 150 missed abortus tanısı alan ve 150 sağlıklı gebe ile yapılmıştır. Grupların sosyodemografik verileri ve tam kan sayımı sonuçları hastane dosyaları ve elektronik kayıt sistemleri taranarak elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- 18-40 yaş arasında 20 hafta altı missed tanısı alan gebeler

2- 18-40 yaş arasında 20 hafta altında sağlıklı gebeliği tespit edilen ve 20. Haftadan sonraki takiplerinde de gebeliği sağlıklı devam ettiği tespit edilen gebeler

Çalışmanın dışlama kriterleri;

1- Tekrarlayan gebelik kaybı olanlar

2- Çoğul gebeliği olanlar

3- Kronik bir hastalığı olması (diabetius mellitus, hipertansiyon, romatalojik hastalıklar,hipertroidi ,hipotroidi v.b)

4- Sigara ve alkol alanlar

5- Kronik ilaç kullanımı olanlar

6- Kalıtsal trombofili

7- Anhidroaminoz missed gebeler.

Örneklem G-Power analizi kullanılarak hesaplandı. Buna göre ilişki etki düzeyi (Effect Size) orta düzeyde (0.5), önemlilik düzeyi 0.05, Güç (Power) 0,95

olmak üzere en az 210 kişi olarak belirlenmiştir. Gruplar en az 105 kişi olarak belirlenmşitir.

Araştırmada verilerin analiz edilmesi için IBM SPSS 27 paket programı kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen değer sayısı 5 ve üzerinde olan ya da beklenen değer sayısı 5'in altında olan hücrelerin oranı %20'yi geçmeyen 2x2 ve RxC tablolarda Pearson ki- kare, beklenen değer sayısı 5'in altında olan hücrelerin oranı %20'yi geçen RxC tablolarda Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm analizler için istatiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmamıza missed abortus tanısı alan 150 hasta ve aynı hafta aralığındaki sağlıklı gebeliği olan 150 kontrol olmak üzere toplam 300 katılımcı dahil edilmiştir. Gebelerin demografik özelliklerine ait tanımlayıcı bilgiler tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Gebelerin Demografik özelliklerine ait bilgiler(N=300)

| | | Kontrol Grubu (N=150) | Missed Grubu (N=150) | t | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | x±SS | 26.80±5.36 | 26.66±5.75 | 0.218 | 0.827 |
| Boy (cm) | x±SS | 160.82±5.26 | 161.73±4.00 | -1.679 | 0.094 |
| Kilo (kg) | x±SS | 63.50±10.79 | 64.40±8.41 | -0.806 | 0.421 |
| Beden Kitle İndeksi | x±SS | 24.56±4.09 | 24.55±3.04 | 0.034 | 0.973 |
| Gebelik Sayısı | x±SS | 2.15±1.10 | 2.33±1.33 | -1.321 | 0.187 |
| Doğum Sayısı | x±SS | 1.15±1.10 | 1.31±1.33 | -1.137 | 0.257 |
| Yaşayan Bebek Sayısı | x±SS | 1.15±1.10 | 1.30±1.32 | -1.090 | 0.277 |
| | | Kontrol Grubu (N=150) | Missed Grubu (N=150) | $\chi^2$ | p** |
| | | N (%)[b] | N (%)[b] | | |
| Uyruk | Türk | 135 (90.0) | 126 (84.0) | 2.387 | 0.169 |
| | Suriyeli | 15 (10.0) | 24 (16.0) | | |
| Eğitim Durumu | Okuryazar Değil | 34 (22.7) | 41 (27.3) | 0.877 | 0.825 |
| | İlköğretim | 41 (27.3) | 38 (25.3) | | |
| | Lise | 39 (26.0) | 37 (24.7) | | |
| | Üniversite | 36 (24.0) | 34 (22.7) | | |
| Çalışma Durumu | Evet | 76 (50.7) | 72 (48.0) | 0.213 | 0.729 |
| | Hayır | 74 (49.3) | 78 (52.0) | | |
| Gebelik Haftası | 12 Hafta Altı | 100 (66.7) | 101 (67.3) | 0.015 | 1.000 |
| | 12 Hafta ve Üstü | 50 (33.3) | 49 (32.7) | | |

*Bağımsız gruplar t-testi, **Ki-kare testi, [a]Fisher Freeman Halton testi, [b]Sütun yüzdesi

Tablo 3 incelendiğinde kontrol grubunun yaş ortalaması 26.80±5.36, boy (cm) ortalaması ve 160.82±5.26, kilo (kg) ortalaması 63.50±10.79, beden kitle indeksi ortalaması 24.56±4.09, gebelik sayısı ortalaması 2.15±1.10, doğum sayısı ortalaması 1.15±1.10 ve yaşayan bebek sayısı ortalaması 1.15±1.10 olup missed grubunun yaş ortalaması 26.66±5.75, boy (cm) ortalaması 161.73±4.00, kilo (kg) ortalaması 64.40±8.41, beden kitle indeksi ortalaması 24.55±3.04, gebelik sayısı ortalaması 2.33±1.33, doğum sayısı ortalaması v 1.31±1.33 ve düşük sayısı ortalaması 1.30±1.32'dir.

Kontrol grubunun %90'ı Türk ve %10'u Suriyeli olup missed grubunun %84'ü Türk ve %16'sı Suriyelidir. Kontrol grubunun %22.7'si okuryazar değil, %27.3'ü ilköğretim, %26'sı lise ve %24'ü üniversite mezunu olup missed grubunun %27.3'ü okuryazar değil, %25.3'ü ilköğretim, %24.7'si lise ve %22.7'si üniversite mezunudur. Kontrol grubunun %50.7'si çalışırken %49.3'ü çalışmamakta, missed grubunun %48'i çalışırken %52'si çalışmamaktadır. Kontrol grubunun %66.7'sinin gebeliği 12 haftanın altındayken %33.3'ünün 12 hafta ve üzerinde, missed grubunun %67.3'ünün gebeliği 12 haftanın altındayken %32.7'sinin 12 hafta ve üzerindedir. Kontrol ve missed grubunda yer alan gebelerin kronik hastalığı bulunmamaktadır.

Gruplar demografik özelliklerine göre karşılaştırılıdığında ; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$).Gruplar homojen olarak dağılmıştır.

Gebelerin laboratuvar değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=300)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=150) | Missed Grubu (N=150) | t/U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | Med. (25-75Ç) | 8.59 (7.24-9.82) | 8.55 (7.08-10.3) | 10909.5[a] | 0.650 |
| HB | x̄±SS | 12.50±1.03 | 12.44±1.30 | 0.388 | 0.698 |
| Nötrofil | Med. (25-75Ç) | 5.71 (4.60-6.97) | 5.58 (4.39-6.84) | 10903.0[a] | 0.644 |
| Trombosit | x̄±SS | 258.67±58.28 | 260.92±66.80 | -0.312 | 0.756 |
| Lenfosit | x̄±SS | 2.02±0.61 | 2.18±0.70 | -2.099 | 0.037 |
| RBC | Med. (25-75Ç) | 4.44 (4.19-4.73) | 4.51 (4.23-4.73) | 10212.5[a] | 0.167 |
| HCT | x̄±SS | 37.35±2.70 | 37.68±3.49 | -0.922 | 0.357 |
| MCV | x̄±SS | 84.05±5.22 | 83.94±5.41 | 0.186 | 0.853 |
| MPV | Med. (25-75Ç) | 10.4 (9.9-11.1) | 10.4 (9.8-11.1) | 11197.0[a] | 0.944 |
| PDW | Med. (25-75Ç) | 11.80 (10.6-13.3) | 11.90 (10.5-13.3) | 11248.5[a] | 0.998 |
| RDW | Med. (25-75Ç) | 13.4 (12.6-14.4) | 13.1 (12.6-14.6) | 10859.0[a] | 0.603 |
| INR | x̄±SS | 1.07±0.08 | 1.07±0.08 | 0.394 | 0.694 |

*Bağımsız gruplar t-testi, [a]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 4'de Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı incelendiğinde;

Laboratuvar değerlerinin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda laboratuvar değerlerinden lenfosit değerinin gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (t=-2.099, p<0.05). Buna göre missed grubunun lenfosit değerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. WBC (p=0,65), HB(p=0,698), nötrofil(p=0,644), trombosit(p=0,756), RBC(p=0,167), HCT(p=0,357), MCV(p=0,853), MPV(p=0,944), PDW(p=0,998), RDW(p=0,603), INR(p=0,694) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (p>0,05).

Gebelerin NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=300)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=150) | Missed Grubu (N=150) | U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| NLO | Med. (25-75Ç) | 2.88 (2.26-3.66) | 2.62 (1.81-3.44) | 9467.00 | 0.018 |
| PLO | Med. (25-75Ç) | 130 (109-163) | 120 (94.7-151) | 9820.00 | 0.057 |
| SII | Med. (25-75Ç) | 733 (562-972) | 649 (452-913) | 9904.00 | 0.073 |

*Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 5 incelendiğinde kontrol grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 2.88 (2.26-3.66), PLO medyanı (25-75Ç) 130 (109-163) ve SII medyanı (25-75Ç) 733 (562-972) olup missed grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 2.62 (1.81-3.44), PLO medyanı (25-75Ç) 120 (94.7-151) ve SII medyanı (25-75Ç) 649'dur (452-913). NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre karşılaştırılmasında NLO değeri missed grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılaştığı bulundu (U=9467.00, p<0.05. PLO(p=0,057) ve SII(p=0,073) değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu..(p>0,05).

12 hafta altında olan gebelerin laboratuvar değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 6'te verilmiştir.

Tablo 6. 12 Hafta Altında Olan Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=201)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=100) | Missed Grubu (N=101) | t/U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | Med. (25-75Ç) | 7.93 (6.71-9.30) | 8.54 (7.27-10.4) | 4090.5[a] | 0.020 |
| HB | x±SS | 12.64±1.06 | 12.46±1.26 | 1.087 | 0.278 |
| Nötrofil | Med. (25-75Ç) | 5.22 (4.33-6.23) | 5.58 (4.47-7.04) | 4507.5[a] | 0.188 |
| Trombosit | x±SS | 259.33±52.50 | 265.16±70.73 | -0.664 | 0.507 |
| Lenfosit | x±SS | 1.99±0.58 | 2.29±0.73 | -3.248 | 0.001 |
| RBC | Med. (25-75Ç) | 4.50 (4.30-4.74) | 4.55 (4.32-4.74) | 4713.0[a] | 0.414 |
| HCT | x±SS | 37.79±2.51 | 38.02±3.25 | -0.552 | 0.582 |
| MCV | x±SS | 83.86±4.75 | 83.79±5.45 | 0.105 | 0.916 |
| MPV | Med. (25-75Ç) | 10.40 (9.90-11.0) | 10.50 (9.90-11.2) | 4852.5[a] | 0.632 |
| PDW | Med. (25-75Ç) | 11.80 (10.6-13.3) | 11.90 (10.6-13.7) | 4892.0[a] | 0.702 |
| RDW | Med. (25-75Ç) | 13.5 (12.6-14.4) | 13.1 (12.7-14.4) | 4834.0[a] | 0.600 |
| INR | x±SS | 1.07±0.08 | 1.07±0.08 | -0.132 | 0.895 |

*Bağımsız gruplar t-testi, [a]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

12 Hafta Altında Olan Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı Tablo 6 incelendi. Laboratuvar değerlerinin grublara göre istatistiksel analizler sonucunda laboratuvar değerlerinden WBC (U=4090.50, p<0.05) ve lenfosit (t=-3.248, p<0.01) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık bulundu. Buna göre missed grubunun WBC ve lenfosit değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir. HB(p=0,278), nötrofil(p=0,188), trombosit(p=0,507), RBC(p=0,414), HCT(p=0,582), MCV(p=0,916), MPV(p=0,632), PDW(p=0,702), RDW(p=0,600), INR(p=0,895) değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (p>0,05).

12 hafta altında olan gebelerin NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 7'da verilmiştir.

Tablo 7. 12 Hafta Altında Olan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=201)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=100) | Missed Grubu (N=101) | U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| NLO | Med. (25-75Ç) | 2.68 (2.22-3.50) | 2.52 (1.84-3.23) | 4348.00 | 0.089 |
| PLO | Med. (25-75Ç) | 132 (111-167) | 119 (92.9-148) | 3976.00 | 0.009 |
| SII | Med. (25-75Ç) | 683 (534-890) | 649 (485-893) | 4637.00 | 0.317 |

*Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 7 incelendiğinde gebeliği 12 hafta altında olan kontrol grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 2.68 (2.22-3.50), PLO medyanı (25-75Ç) 132 (111-167) ve SII medyanı (25-75Ç) 683 (534-890) olup gebeliği 12 hafta altında olan missed grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 2.52 (1.84-3.23), PLO medyanı (25-75Ç) 119 (92.9-148) ve SII medyanı (25-75Ç) 649 (485-893)'dur. NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda PLO değerinin istatistiksel göre anlamlı olarak farklılık bulundu (U=3976.00, p<0.01).

Buna göre kontrol grubunun PLO değerinin ortalaması missed grubuna göre daha yüksektir. NLO(p=0,089) ve SII(p=0,317) değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (p>0,05).

12 hafta ve üstünde olan gebelerin laboratuvar değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8. 12 Hafta ve Üstünde Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=99)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=50) | Missed Grubu (N=49) | t/U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | Med. (25-75Ç) | 9.46 (8.41-10.5) | 8.58 (6.95-9.61) | 875.5[a] | 0.014 |
| HB | x±SS | 12.22±0.90 | 12.42±1.40 | -0.835 | 0.406 |
| Nötrofil | Med. (25-75Ç) | 6.68 (5.71-7.72) | 5.57 (4.14-6.72) | 866.0[a] | 0.012 |
| Trombosit | x±SS | 257.34±68.97 | 252.18±57.53 | 0.404 | 0.687 |
| Lenfosit | x±SS | 2.09±0.65 | 1.96±0.56 | 1.128 | 0.262 |
| RBC | Med. (25-75Ç) | 4.29 (4.02-4.59) | 4.38 (4.13-4.67) | 1027.5[a] | 0.167 |
| HCT | x±SS | 36.46±2.86 | 36.98±3.87 | -0.766 | 0.445 |
| MCV | x±SS | 84.44±6.09 | 84.26±5.35 | 0.157 | 0.876 |
| MPV | Med. (25-75Ç) | 10.40 (9.83-11.2) | 10.30 (9.50-11.1) | 1143.5[a] | 0.568 |
| PDW | Med. (25-75Ç) | 11.9 (10.5-13.4) | 11.9 (10.3-12.6) | 1151.5[a] | 0.607 |
| RDW | Med. (25-75Ç) | 13.3 (12.7-14.3) | 13.2 (12.5-14.9) | 1217.0[a] | 0.955 |
| INR | x±SS | 1.07±0.07 | 1.05±0.07 | 0.977 | 0.331 |

*Bağımsız gruplar t-testi, [a]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. Ve75.çeyreklik

Tablo 8 incelendiğinde Laboratuvar değerlerinin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda laboratuvar değerlerinden WBC (U=875.50, p<0.05) ve nötrofil (U=866.00, p<0.05) değerlerinin istatistiksel göre anlamlı olarak farklılaştığı bulundu. Buna göre kontrol grubunun WBC ve lenfosit değerlerinin ortalaması missed grubuna göre daha yüksektir. HB(p=0,406), trombosit(p=0,687), lenfosit(p=0,262), RBC(p=0,167), HCT(p=0,445), MCV(p=0,876), MPV(0,568), PDW(p=0,607), RDW(p=0,955), INR(p=0,331) değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılaşmadığı bulundu (p>0,05).

12 hafta ve üstünde olan gebelerin NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. 12 Hafta ve Üstünde Olan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gruba Göre Dağılımı (N=99)

| Laboratuvar Değerleri | | Kontrol Grubu (N=50) | Missed Grubu (N=49) | U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| NLO | x±SS | 3.29 (2.83-3.85) | 2.73 (1.76-3.89) | 1010.00 | 0.132 |
| PLO | x±SS | 119 (106-159) | 125 (105-162) | 1157.00 | 0.634 |
| SII | x±SS | 828 (618-1075) | 650 (403-1065) | 1016.00 | 0.144 |

*Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 9 incelendiğinde gebeliği 12 hafta ve üstünde olan kontrol grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 3.29 (2.83-3.85), PLO medyanı (25-75Ç) 119 (106-159) ve SII medyanı (25-75Ç) 828 (618-1075) olup gebeliği 12 hafta ve üstünde olan missed grubunun NLO medyanı (25-75Ç) 2.73 (1.76-3.89), PLO medyanı (25-75Ç) 125 (105-162) ve SII medyanı (25-75Ç) 650 (403-1065)'dir. NLO, PLO ve SII değerlerinin gruba göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda NLO(p=0,132), PLO(p=0,634) ve SII(p=0,144) değerlerinin gruba göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulundu (p>0.05).

Missed grubunda yer alan gebelerin laboratuvar değerlerinin gebelik

haftasına göre dağılımı Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10. Missed Grubunda Yer Alan Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=150)

| Laboratuvar Değerleri | | 12 Hafta Altı (N=101) | 12 Hafta ve Üstü (N=49) | t/U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | Med. (25-75Ç) | 8.54 (7.27-10.4) | 8.58 (6.95-9.61) | 2204.0[a] | 0.278 |
| HB | x±SS | 12.46±1.26 | 12.42±1.40 | 0.185 | 0.853 |
| Nötrofil | Med. (25-75Ç) | 5.58 (4.47-7.04) | 5.57 (4.14-6.72) | 2375.0[a] | 0.690 |
| Trombosit | x±SS | 265.16±70.73 | 252.18±57.53 | 1.117 | 0.266 |
| Lenfosit | x±SS | 2.29±0.73 | 1.96±0.56 | 3.080 | 0.003 |
| RBC | Med. (25-75Ç) | 4.55 (4.32-4.74) | 4.38 (4.13-4.67) | 2015.0[a] | 0.066 |
| HCT | x±SS | 38.02±3.25 | 36.98±3.87 | 1.715 | 0.088 |
| MCV | x±SS | 83.79±5.45 | 84.26±5.35 | -0.501 | 0.617 |
| MPV | Med. (25-75Ç) | 10.50 (9.9-11.2) | 10.30 (9.5-11.1) | 2201.0[a] | 0.273 |
| PDW | Med. (25-75Ç) | 11.90 (10.6-13.7) | 11.90 (10.3-12.6) | 2261.5[a] | 0.393 |
| RDW | Med. (25-75Ç) | 13.10 (12.7-14.4) | 13.20 (12.5-14.9) | 2424.5[a] | 0.841 |
| INR | x±SS | 1.07±0.08 | 1.05±0.07 | 1.417 | 0.159 |

*Bağımsız gruplar t-testi, [a]Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 10 incelendiğinde Laboratuvar değerlerinin 12 hafta altı ve üstü gebelik haftasına göre yapılan istatistiksel analizler sonucunda laboratuvar değerlerinden lenfosit değerinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Buna göre gebeliği 12 hafta altı olanların lenfosit değerinin ortalaması gebeliği 12 hafta ve

üzeri olanlara göre daha yüksektir. WBC(p=0,278), HB(p=0,853), nötrofil(p=0,690), trombosit(p=0,266), RBC(p=0,066), HCT(p=0,088), MCV(p=0,617), MPV(p=0,273), PDW(p=0,393), RDW(p=0,841), INR(p=0,159) değerlerinin gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulumadı. (p>0.05).

Missed grubunda yer alan gebelerin NLO, PLO ve SII değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Missed Grubunda Yer Alan Gebelerin NLO, PLO ve SII Değerlerinin Gebelik Haftasına Göre Dağılımı (N=150)

| Laboratuvar Değerleri | | 12Hafta Altı (N=101) | 12 Hafta ve Üstü (N=49) | U | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| NLO | Med. (25-75Ç) | 2.52 (1.84-3.23) | 2.73 (1.76-3.89) | 2229.00 | 0.325 |
| PLO | Med. (25-75Ç) | 119 (92.9-148) | 125 (105-162) | 2183.00 | 0.243 |
| SII | Med. (25-75Ç) | 649 (485-893) | 650 (403-1065) | 2384.00 | 0.717 |

*Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 11 incelendiğinde gebeliği 12 hafta altı olanların NLO medyanı (25-75Ç) 2.52 (1.84-3.23), PLO medyanı (25-75Ç) 119 (92.9-148) ve SII medyanı (25-75Ç) 649 (485-893) olup gebeliği 12 hafta ve üzeri olanların NLO medyanı (25-75Ç) 2.73 (1.76-3.89), PLO medyanı (25-75Ç) 125 (105-162) ve SII medyanı (25-75Ç) 650 (403-1065)'dir. NLO, PLO ve SII değerlerinin gebelik haftasına göre farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonucunda NLO, PLO ve SII değerlerinin gebelik haftasına göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulundu (p>0.05).

# 5. TARTIŞMA

Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 300 hasta ile yaptığımız çalışmamızda, missed abortusun patofizyolojisinde, kronik inflamatuvar reaksiyon nedeniyle inflamatuvar belirteçler olarak bilinen NLO, PLO, SII, hemogram parametreleri ile missed abortus hastaları arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu amaçla, missed abortus tanısı konmuş 150 gebede, hemogram paremetreleri, NLO, PLO ve SII değerlerini, 150 sağlıklı gebe ile karşılaştırdık.

Bu çalışmamızda inflamatuvar belirteçler olarak bilinen ve kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiş olan NLO, PLO ve SII değerlerini missed abortuslu hastalarda değerlendirmeyi amaçladık. Son yıllarda, NLO, PLO, SII ve MPV üzerine yapılan araştırmalar, bu parametrelerin çeşitli hastalıkların tahmin edilmesi ve prognozunda önemli bir yer tutabileceğinin anlaşılmasıyla artmıştır. Bu parametreler, birçok hastalığın temel patolojisinde yer alan güçlü inflamasyon belirteçleri olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, bu parametrelerin hızlı ve ek maliyet gerektirmeden kullanılabilir olması, eski inflamasyon belirteçlerinin yerini kademeli olarak alabilecek potansiyele sahiptir.

Literatürde benzer çalışmalar bulunmakta olup incelediğimizde; Kulhan ve ark'nın 300 kadın ile yaptığı çalışmada RBC sayıları erken gebelik kaybı ve düşük tehdidi gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Benzer şekilde, MPV değerinin de erken gebelik kaybı grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. PLO, erken gebelik kaybı ve düşük tehdidi gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Ancak üç grup arasında hemoglobin, trombosit, nötrofil sayısı ve NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MPV, RBC ve PLO değerlerinin, ilk trimesterdeki düşüklerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. MPV ve RBC değerleri bizim çalışmamızdada değerlendirilmiş olup missed ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (101). Çin'de 400 kadın ile yapılan çalışmada ise

MPV, missed abortus grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu (102).

Oğlak ve ark'nın 285 kadın ile yaptığı çalışmada, NLO ve PLO değerleri, erken gebelik kaybı yaşayan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (103). Buna karşın Yakıştıran ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise, toplam 389 vaka incelenmiştir; bunlar 32 elektif düşük, 193 spontan düşük ve 164 sağlıklı gebelikten oluşmaktadır. Spontan düşüklerde PLO ve NLO düzeylerinin, elektif düşük ve sağlıklı gruplara göre azaldığı bulunmuştur (104). Bas ve ark'nın 570 kadın ile yaptığı çalışmada ise spontan düşük gruplarında MPV ve PLO düzeylerinde azalma, buna karşılık nötrofil, lenfosit ve NLO düzeylerinde artış gözlenmiştir. NLO'nin spontan abortus değerlendirilmesinde pozitif bir prediktif belirteç olduğunu, PLO'nin ise spontane abortları ön görmede negatif prediktif bir belirteç olarak öne çıktığını bulmuşlardır (105). Buna karşılık bizim çalışmamızda da NLO düzeylerin missed grubunda azaldığı, PLO değerlerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Gebelik haftasını 12 hafta altı ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda ise PLO değerinin 12 hafta altında missed abortus grubunda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü.

Literatür taramasında benzer sonuçlara ulaşan birçok çalışma da bulunmaktadır. Bıyık ve arkadaşlarının 80 kadın ile yaptığı çalışmada PDW, NLO ve PLO değerlerinin düşük grubunda, sağlıklı gebe kadın grubuna kıyasla daha yüksek; hematokrit, MPV ve lenfosit değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın bizim çalışmamızda missed abortus grubunda lenfosit değeri daha yüksek bulundu (106). Onat ve arkadaşlarının 198 kadın ile gerçekleştirdiği çalışmada ise abortus grubunda, kontrol grubuna göre platelet sayısı, NLO, PLO ve plateletkrit değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (107). Bizim çalışmamızda da platelet sayısı missed grubunda yüksek düzeyde olup anlamlı farklılaşmadığı görülmüştür. Kim ve arkadaşlarının, 14. gebelik haftasından önce vajinal lekelenme yaşayan 176 kadın değerlendirildiği çalışmada, düşük tehdidi ve missed abortus grupları arasında NLO açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (108). İran'da

gerçekleştirilen 240 katılımcı ile yapılan benzer bir çalışmada, düşük grubunda, sağlıklı gebe kadınlara kıyasla PDW, NLO, PLO ve bizim de bulduğumuz gibi lenfosit değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (109). Uçkan ve arkadaşlarının, 926 gebe kadını içeren çalışmasında ise, PMI (Trombosit Kitle İndeksi), PLT ve NLO değerlerinin missed abortus grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (110).

Lenfosit, trombosit ve nötrofil sayılarının kombinasyonuyla elde edilen sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI) gibi göstergelerin klinik önemini değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Soykan ve arkadaşlarının, 284 kadını içeren çalışmasında, SII değerlerinin missed abortus grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (113). Turgut ve arkadaşlarının 1385 kadın dahil ettiği çalışmasında ise, düşük grubunda, kontrol grubuna göre SII değerleri daha yüksek bulunmuştur. Genital kanama öyküsü olan katılımcılar arasında, düşük grubunda lökosit, nötrofil sayıları, NLO ve SII değerlerinin, canlı fetüs taşıyan gruba kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (114). Erin ve arkadaşlarının 1653 kadın ile yaptığı retrospektif çalışmasında, Sistemik immün-inflamasyon indeksi, nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir (115). Çallıoğlu ve arkadaşlarının, erken gebelik kaybında SII'nin yanı sıra sistemik inflamatuar yanıt indeksinin (SIRI) öngörü değerini araştırmayı amaçladığı retrospektif analizde toplam 535 kişi değerlendirilmiştir. Erken gebelik kaybı grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük plateletkrit, PDW ve RDW, ancak daha yüksek monosit ve SIRI değerleri saptanmıştır. Çalışma, SIRI'nin devam eden bir gebelikte erken gebelik kaybını (EPL) tahmin etmede, NLR, PLR, MLR ve SII'den daha etkili bir belirteç olabileceğini ve bu şekilde erken gebelik kaybı tanısında devrim yaratabileceğini öne sürmektedir (116). Bizim çalışmamızda ise SII değerinin anlamlı farklılaşmadığı bulunmuştur. Hasta sayımızın mevcut çalışamalardan az olması çalışmamızın zayıf yönünü olarak değerlendirilebilir.

Literatürde bu konuya ilişkin anlamlı bir fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. Christoforaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, NLO'nun

abortları öngörmede prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Birinci trimester gebelik sonuçları kaydedilen 129 gebe rastgele seçilmiş ve her biri için NLO değerleri belirlenmiştir. Canlı doğumla sonuçlanan gebelikler ile abort yaşayan kadınlar karşılaştırıldığında, NLO değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (117). Görkem ve arkadaşlarının 90 gebe (kontrol grubu, düşük tehditi grubu, spontane abort grubu) ile yaptığı çalışmasında, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarının yanı sıra NLO ve PLO gibi tam kan sayımı parametreleri açısından gruplar arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır (118). Genç ve arkadaşlarının yaptığı 110 kişi dahil edilen çalışmada gruplar karşılaştırıldığında, hemoglobin, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları ile NLO, PLO ve LMR (Lenfosit-Monosit Oranı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, türetilmiş NLR oranı (dNLR), sistemik inflamatuar indeks (SII), sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI) ve pan-immün-inflamatuar değer (PIV) de incelenmiş, ancak bu parametrelerin ilk trimester düşükleriyle ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak pan-immün inflamasyon değeri de dahil hiçbir hematolojik parametrenin ilk trimester gebelik kaybını öngörmede rol oynamadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PLO ve SII değerlerinin anlamı farklılaşmadığı bulunmuştur (119).

Missed abortuslarda trombosit parametrelerini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Salman ve arkadaşlarının 60 kadın ile Irak'ta gerçekleştirdiği prospektif vaka-kontrol çalışmasında, düşük hastalarında trombosit indeksleri, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği değerlendirilmiştir. Tüm trombosit parametreleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, trombosit dağılım genişliğinin missed abortusları tahmin etmede duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak, bu paremetreler bizim çalışmamızda missed ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırılmış olup iki grup arasında anlamlı bir fark görülememiştir (120). Benzer şekilde, Gürbüz ve arkadaşlarının çalışmasında, 476 olgudan oluşturulan çalışmada RDW-SD ve hematokrit değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir, ancak MPV, PDW ve PCT değerleri

açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (121). Yine, Akın ve arkadaşlarının 169 kadın ile yapılan çalışmada, düşük grubunda MPV, trombositkrit ve trombosit/lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. MPV ve trombosit değerlerinin birinci trimester düşüklerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (122).

Literatür incelendiğinde benzer çalışmalar tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda da yapılmıştır. Ağaoğlu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, ilk kez gebelik kaybı yaşayan 200 hasta, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan 200 hasta ve sağlıklı bir gebelik geçiren 400 hasta değerlendirilmiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı grubunda SIRI (Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi) ve SII (Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi) değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. SIRI, ilk gebelik kaybı grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, SIRI ve SII'nin tekrarlayan gebelik kaybını tahmin etmede inflamatuar belirteçler olarak kullanılabileceğini ve yüksek SIRI değerlerinin ilk gebelik kaybını tahmin etmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (123).

Hantoushzadeh ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analizde, düşük öyküsü (missed abortus ve abortus imminens) ile tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlarda, sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO) değerlerinin tanısal değeri değerlendirilmiştir. NLO nin standart ortalamasının abort vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, gebelik kaybı grubu ile kontrol grubu arasında PLO açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (124).

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda hemogram belirteçlerinden lenfosit değerleri missed grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Missed grubundaki NLO değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup erken hafta gebelik kayıplarında gebeliklerin rutin kontrol muayenelerinde lenfosit ve NLO değerlerinin dikkate alınması, lenfosit değerlerindeki yükseklikler ve NLO değerlerindeki düşmeler missed abortları öngörmede yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

2- Missed abortuslar; aile ve toplum ve sağlık hizmeti sunan biz hekimler için hala aydınlatılmayı bekleyen, sebebinin yaklaşık yarısının bilinmediği bir gebelik sonucudur.

3- Missed abortus etyolojik araştırmasında, inflamatuar belirteçler ve hemogram değerleri ile ilgili olarak ve farklı sonuçlarla karşılaşılan çalışmalar mevcuttur. Bu sonuç da hasta sayılarının farklılıkları ve çalışmalara dahil etme kriterleri ve toplumların ırksal farklıkları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

4- Missed abortus sonucu mu inflamasyon gerçekleşti? İnflamasyon mu missed abortusa neden oldu net olarak ayrımı yapılamaması bu gibi çalışmalarda en zor yanıt aranması gereken kısım olduğu ve literatürün bu ayrımda farklı markır ve belirteçleri arama ihtiyacını doğuracağını düşünmekteyiz.

# 7. KAYNAKLAR


1. Cunningham, F., et al., Chapter 6. 24 ed. Obstetrics Williams. 2014: Mc Graw–Hill Companies. 350-376.

2.Wood, S. L. & Brian, P. H. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol. 99, 563–566 (2002).

3.Cunningham, F. G., et al. (2022). First- and Second-Trimester Pregnancy Loss. Williams Obstetrics, 26e.

4.Pregnancy loss (miscarriage): Terminology, risk factors, and etiology. https://www.uptodate.com/

5.X. La, W. Wang, M. Zhang, L. Liang Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion Adv. Exp. Med. Biol., 1300 (2021), pp. 231-257

6.1-Tulandi, T. and H. Al-Fozan, Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate

7.Sacks G, Redman C, Sargent I. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol. 2003;131:490-7.

8. Karlı P. Abortus Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, İki Yıllık Deneyim. AU Sağlık Bil Derg. 2017;3:565-70

9.Onat T, Kırmızı DA, Çaltekin MD, Başer E, Yalvaç ES. Can hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss? J Surg Med. 2020;4(11):952-955.

10.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.

11.Balta, S., et al., Neutrophil–lymphocyte ratio as an important assessment tool. Expert review of cardiovascular therapy, 2014. 12(5): p. 537-538.

12-Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. Int Angiol. 2019 Feb 1;38(1):4–9.

13. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-302.

14. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(43):75381-8

15. Warren, J.E. and R.M. Silver, Genetics of pregnancy loss. Clinical obstetrics and gynecology, 2008. 51(1): p. 84-95.

16. Fang J, Xie B, Chen B, et al. Biochemical clinical factors associated with missed abortion independent of maternal age: A retrospective study of 795 cases with missed abortion and 694 cases with normal pregnancy. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):e13573.

17.Ayhan, A., et al., Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.

18.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.

19.Ammon Avanos L, Galindo C, Li DK: A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 94 (6):417,2021

20.Tekrarlayan gebelik kaybı: Tanım ve etyoloji https://www.uptodate.com/

21.Wilcox, A.J., et al., Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med, 1988. 319(4): p. 189-94.

22.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.

23.Barnhart, K.T., Ectopic pregnancy. New England Journal of Medicine, 2009. 361(4): p. 379-387.

24.Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü. Ektopik gebelik ve düşük: tanı ve ilk tedavi. NICE Klinik Kılavuzu 154. Manchester (İngiltere): NICE; 2012. www.nice.org.uk/guidance/cg154 (12 Mart 2019'da erişildi).

25. ACOG Uygulama Bülteni No. 200 Özet: Erken Gebelik Kaybı. Obstet Gynecol 2018; 132:1311.

26.Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 135: second- trimester abortion. Obstet Gynecol, 2013. 121(6): p. 1394-406.

27.Creinin, M.D., et al., Early pregnancy failure—current management concepts. Obstetrical & gynecological survey, 2001. 56(2): p. 105-113.

28.Aksu, F., et al., Terapötik abortus. Cerrahpaşa j med, 1998. 29(4): p. 175-179.

29.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.

30.Gazete, R., Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük. 1983.

31.Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D,et al. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. Ultrasound Onset Gynecol 2003;22:368-372

32.Carp, H., A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. Gynecol Endocrinol, 2015. 31(6): p. 422-30.

33. 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.

34.Doubilet pm, Benson CB, Bourne t, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med 2013;369:1443-145

35.Hoffman, B., et al., Chapter 1. 2 ed. Williams Gynecology. 2015.

36.Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. BMJ 2004;329:152-155

37.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.

38.Hoffman, B., et al., Chapter 18. Anatomic disorders. Williams gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

39.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.

40. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi. Elektronik adres: asrm@asrm.org. Kısırlık ve tekrarlayan gebelik kaybı tanımları: bir komite görüşü. Fertil Steril 2020; 113:533.

41.Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S: Recurrent miscarriage are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pragnancies Eur J Obstet Gynecol Rebrod Biol 150:24,2010

42.Brigham SA, Conlon C, Farquhason RG: A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 14 (11): 2868,1999

43.Salat-Baroux J. [Tekrarlayan kendiliğinden düşükler]. Reprod Nutr Dev 1988; 28:1555.

44.Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. Thyroid 2001; 11:57.

45.Koltan, S.O., Habitüel Abortusun Araştırılması ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 2007. 3(5): p. 32-38.

46.Udoh, A., et al., Antibiotics for treating septic abortion. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7(7): p. Cd011528.

47.Daif JL, Levie M, Chudnoff S, et al: Group A streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy, Obstet Gynecol 113 (2 Pt 2): 504,2009

48. Savaris RF, Silva de Moraes G,Cristovam RA,et al: Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by cohort study. Am J Obstet Gynecol 204:301.el,2011

49.Essers R, Lebedev IN, Kurg A, et al. Birinci trimester spontan gebelik kaybında kromozomal değişikliklerin görülme sıklığı. Nat Med 2023; 29:3233.

50.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.

51.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 ....

52.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 ....

53.Cunningham, F., et al., Chapter 11. 24 ed. Williams obstetrics. 2014: Mcgraw-hill. 829-861.

54.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.

55.Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, ve diğerleri. Tedavi edilmeyen anne frengisi ve hamileliğin olumsuz sonuçları: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Boğa Dünya Sağlık Organı 2013; 91:217.

56.Xiong YQ, Tan J, Liu YM, ve diğerleri. Gebelikte maternal parvovirüs B19 enfeksiyonunun fetal kayıp ve fetal hidrops üzerindeki riski: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. J Clin Virol 2019; 114:12.

57.Hoen B, Schaub B, Funk AL, ve diğerleri. Amerika'daki Fransız Topraklarında ZIKV Enfeksiyonundan Sonra Gebelik Sonuçları. N Engl J Med 2018; 378:985.

58.Ghasemi FS, Rasti S, Piroozmand A, ve diğerleri. İran'ın Tahran kentinde toksoplazmoz kaynaklı düşük ve ölü doğumlar. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29:248.

59.Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, ve diğerleri. Maternal HIV enfeksiyonuyla ilişkili perinatal sonuçlar: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Lancet HIV 2016; 3:e33.

60.Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, ve diğerleri. Gebelikte Subklinik Hipotiroidizm: Sistematik Bir İnceleme ve Meta-Analiz. Tiroid 2016; 26:580.

61.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.

62.Abramson, J. and A. Stagnaro-Green, Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. Thyroid, 2001. 11(1): p. 57-63.

63.Poppe, K., B. Velkeniers, and D. Glinoer, The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2008. 4(7): p. 394-405.

64.Rai, R. and L. Regan, Recurrent miscarriage. The lancet, 2006. 368(9535): p. 601- 611.

65.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.

66.Christiansen, O.B., et al., Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility, 2005. 83(4): p. 821-839.

67.Gabbe, S.G., et al., Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book. 2016: Elsevier Health Sciences.

68..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.

69.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.

70.Cunningham, F., et al., Chapter 5. 24 ed. Williams obstetrics. 2014: Mcgraw-hill. 231-239.

71.Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, ve diğerleri. Kokain ve tütün kullanımı ve spontan düşük riski. N Engl J Med 1999; 340:333.

72.Conner SN, Bedell V, Lipsey K, ve diğerleri. Anne Esrar Kullanımı ve Olumsuz Yenidoğan Sonuçları: Sistematik Bir İnceleme ve Meta-analiz. Obstet Gynecol 2016; 128:713.

73.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.

74.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.

75.Kleinhaus, K., et al., Paternal age and spontaneous abortion. Obstetrics & Gynecology, 2006. 108(2): p. 369-377.

76.Marx, J.A., R. Hockberger, and R. Walls, Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (Volume 2). 2010: Elsevier.

77.Keyhan, S., L. Muasher, and S. Muasher, Spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, treatment. Comprehensive Gynecology E-Book, 2017: p. 329.

78.BerekJ.S.&BerekD.L(2022).*Berek&novak'sgynecology*(Sixteenth).WoltersKluwer.Chapter 32: Early Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy p536-549

79.al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, ve diğerleri. Erken gebelik başarısızlığının tanısında ve fetal yaşayabilirliğin prognozunda tek bir progesteron ölçümünün rolü. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:364.

80.Lek SM, Ku CW, Allen JC Jr, ve diğerleri. Düşük tehdidi olan kadınlarda düşük tahmincisi olarak serum progesteron <35nmol/L'nin doğrulanması. BMC Gebelik Doğum 2017; 17:78.

81.Rauch ER, Schattman GL, Christos PJ, et al: Embryonic heart rate as a predictor of first-trimester pregnancy loss in infertility patients after in vitro fertilizastion. Fertile Steril 91 (6): 2451,2009

82.Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR: First trimester bradicardia. A sign og impending fetal loss. J Ultrasound Med 8(10): 561,1989

83.Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, et al: Small sac size in the first trimester: a predictor off poor fetal outcome. Radiology 178 (2):375,1991

84.Pedersen JF, Mantoni M: Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened abortion: a sonographic study. AJR Am J Roentgenol 154 (3):535, 1990

85. Pregnancy loss (miscarriage): Counseling and comparison of treatment options and discussion of related care, https://www.uptodate.com/

86. Luise C, J erme K, May C, et al: Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage : observational study. BMJ 324:873, 2002

87.Mahajan DK, London SN: Mifepristone (RU48): a review. Fertile Steril 68 (6): 967,1997

88. White K, Carroll E, Grossman D: Complications from firrst- trimester aspiration abortion: a systematic review of the literature. Contraception 92(5): 422, 2015

89. Balta, S., et al., Neutrophil–lymphocyte ratio as an important assessment tool. Expert review of cardiovascular therapy, 2014. 12(5): p. 537-538.

90. Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, et al: Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: A cohort study. J Obstet Gynaecol 1995;21:331.

91.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.

92.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.

93.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.

94.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.

95.Dursun, A., et al., Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol, 2015. 25(4): p. 343-6.

96.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.

97.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.

98.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.

99.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.

100.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.

101.Ata, N., Kulhan, M., Kulhan, N. G., & Turkler, C. (2020). Can neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios predict threatened abortion and early pregnancy loss?. *Ginekologia polska*, *91*(4), 210-215.

102.Liu, D., Huang, X., Xu, Z., Chen, M., & Wu, M. (2022). Predictive value of NLR and PLR in missed miscarriage. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *36*(3), e24250.

103. Oğlak, S. C., & Aydın, M. F. (2020). Are neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio clinically useful for the prediction of early pregnancy loss?. *Ginekologia Polska*, *91*(9), 524-527.

104. Yakıştıran, B., Tanacan, A., Altınboğa, O., & Yücel, A. (2021). Can derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and delta neutrophil index predict spontaneous abortion?. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, *225*(05), 418-422.

105. Bas, F. Y., Tola, E. N., Sak, S., & Cankaya, B. A. (2018). The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. *Pakistan journal of medical sciences*, *34*(6), 1381.

106. Biyik, I., Albayrak, M., & Keskin, F. (2020). Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in missed abortion. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, *42*(05), 235-239.

107. Taylan, O. N. A. T., KIRMIZI, D. A., Çaltekin, M. D., Başer, E., & Yalvaç, E. S. (2020). Can hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss?. *Journal of Surgery and Medicine*, *4*(11), 952-955.

108.Kim, Y. (2020). Erken düşüklerde nötrofil-lenfosit oranının prognostik değerinin retrospektif analizi: 8 yıllık bir araştırma. *Tıp* , *99* (27), e20888.

109. Yazdizadeh, M., Hivehchi, N., Ghaemi, M., Azizi, S., Saeedzarandi, M., Afrooz, N., ... & Mokhtari, M. (2023). Gebeliğin ilk üç ayında trombosit-lenfosit ve nötrofil-lenfosit oranı, kendiliğinden düşükleri tahmin etmede yararlı mıdır? Bir vaka kontrol çalışması. Uluslararası Üreme Biyomedikal Dergisi , 21 (6), 463.

110.Uçkan, K., Celegen, I., Baskiran, Y. ve Hanligil, E. (2022). Trombosit Kitle İndeksi, Kaçırılan Düşük Hastalarının Tanısında Prognostik Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir mi?. *Eastern Journal of Medicine* , *27* (4).

111.Wang, Q., Liu, F., Zhao, Y., Cui, B. ve Ban, Y. (2020). Nötrofil-lenfosit ve monosit-lenfosit oranları gebeliğin ilk üç ayında kaçırılan düşükleri tahmin etmede yararlı belirteçler olabilir mi?. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırmaları Dergisi* , *46* (9), 1702-1710.

112. Gül, D. K. (2020). Can systemic inflammation markers obtained from complete blood count in the first trimester play a role in predicting early pregnancy loss?. *Journal of Surgery and Medicine*, *4*(12), 1120-1123.

113. Soykan Sert, Z. ve Bülbül, R. (2023). Sistemik immün-inflamasyon indeksi, gebeliğin ilk üç ayında kaçırılan düşüklerin tahmini için yararlı bir belirteç olabilir mi?. *Dubai Tıp Dergisi* , *6* (1), 14-19.

114. Turgut, E., Yıldırım, M., Sakcak, B., Ayhan, SG, Tekin, OM ve Şahin, D. (2022). Sistemik immün-inflamasyon indeksi kullanılarak düşüğün tahmini. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Araştırmaları Dergisi* , *48* (3), 587-592.

115. Erin, KB, Ali, AO, Erden, Ö., Kulaksız, D. ve Erin, R. (2023). Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksini Kullanarak Spontan Düşük Vakalarını Tahmin Edebilir miyiz?.

116.Çallıoğlu, N., Gül, DK, Arslan, İ. Ö., Geyikoğlu, İ. ve Demirçivi, E. (2024). Erken gebelik kaybını tahmin etmek için sistemik immün-inflamatuar indeks ve inflamatuar yanıt indeksindeki inflamatuar belirteçler. *Suudi Tıp Dergisi* , *45* (8), 808.

117. Christoforaki, V., Zafeiriou, Z., Daskalakis, G., Katasos, T., & Siristatidis, C. (2020). First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *40*(1), 59-64.

118. Gorkem, U., Kan, O., Bostanci, M. O., Taskiran, D., & Inal, H. A. (2021). Kisspeptin and hematologic parameters as predictive biomarkers for first-trimester abortions. *Medeniyet Medical Journal*, *36*(2), 98.

119.Genç, Ş. Ö., & Erdal, H. (2023). Pan-immün inflamasyon değeri, sistemik inflamatuar yanıt indeksi ve diğer hematolojik inflamatuar indeksler ilk trimester gebelik kaybını tahmin etmede klinik olarak yararlı mıdır?

120. Salman, AF, Alrawi, S., Abdulrahman Hadi, BA ve Nori, W. (2021). Kaçırılan düşüklerde maternal trombositler; klinik bir bakış açısıyla. *J. Pak Med. Assoc* , *71* (912), S43-S46.

121. Gürbüz, T. ve Okçu, NT (2021). Kaçırılan Düşük Etiyolojisinde Hematolojik Parametrelerin Rolü. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* , *18* (1), 691-695.

122.Akin, MN, Kasap, B., Yuvaci, HU, & Turhan, N. (2016). Trombosit indeksleri ile ilk trimester düşükleri arasın1daki ilişki. *Kan Pıhtılaşması ve Fibrinoliz* , *27* (5), 526-530.

123.Agaoglu, Z., Tanacan, A., Ipek, G., Peker, A., Ozturk Agaoglu, M., & Sahin, D. (2024). Gebelik Kaybını Tahmin Etmek İçin Sistemik Enflamasyon Tepki İndeksi ve Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi: Bir Vaka-Kontrol Çalışması. *Üreme Bilimleri* , 1-8.

124.Hantoushzadeh, S., Gargar, OK, Jafarabady, K., Rezaei, MM, Asadi, F., Eshraghi, N., ... & Ghaemi, M. (2024). Tekrarlayan gebelik kaybını ve düşükleri tahmin etmek için nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranının tanısal değeri; sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Bağışıklık, Enflamasyon ve Hastalık* , *12* (3), e1210.