



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKS DEĞERİNİN
ABORTUS İMMİNENS PROGNOZUNU
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Gökçe GÖKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023





ATATÜRK SANATORYUM
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKS DEğERİNİN
ABORTUS İMMİNENS PROGNOZUNU
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Gökçe GÖKKAYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince her konuda desteğini hissettiğimiz Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi eski başhekimimiz Doç. Dr. Çağanay SOYSAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel ve manevi her konuda desteğini esirgemeyen hocamız Sayın Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN'a,

Asistanlığım süresince eğitimimizin her aşamasıyla ilgilenen, bilgi ve tecrübelerini sabırla bize aktaran, bilimsel yönümü geliştirmek için her anımda beni destekleyerek üzerimde büyük emeği bulunan tez danışmanım, hocam ve klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Elif YILMAZ'a,

Akademik yönleriyle bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran, kendilerinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Zehra VURAL YILMAZ başta olmak üzere tüm perinatoloji ve onkoloji hocalarıma,

Asistanlığımın en başından itibaren sonsuz sabır ve destekleriyle her daim yanımda olan, cerrahi tecrübelerini bizlere aktararak üzerimde emeği olan tüm uzmanlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum bütün sevgili asistan çalışma arkadaşlarıma,

Hayallerimi gerçekleştirmemi sağlayan, yıllarca fedakârlık gösteren, benden desteklerini esirgemeyen değerli annem Sunay GÖKKAYA ve kardeşlerim Göksun GÖKKAYA, Fatih GÖKKAYA'ya,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gökçe GÖKKAYA

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ABORTUS TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	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.....	4
2.1.2.1. Spontan abortus.....	4
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).....	5
2.1.3.3. Missed abortus.....	5
2.1.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı.....	5
2.1.3.5. Septik abortus.....	6
2.1.4. Tamamlanma Şekline Göre Abortuslar.....	6
2.1.4.1. İnkomplet abortus.....	6
2.1.4.2. Komplet abortus.....	6
2.2. PREVALANS.....	6
2.3. PATOGENEZ.....	7

2.4. ETİYOLOJİ.....	8
2.4.1. Fetal Faktörler.....	8
2.4.2. Maternal Faktörler.....	8
2.4.2.1. Enfeksiyonlar.....	8
2.4.2.2. Endokrin anormallikler.....	9
2.4.2.3. Beslenme.....	10
2.4.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler.....	10
2.4.2.5. İmmünolojik faktörler.....	10
2.4.2.6. Trombofilik faktörler.....	10
2.4.2.7. Uterin anomaliler.....	10
2.4.2.8. Servikal yetmezlik.....	10
2.4.2.9. Cerrahi girişim.....	11
2.4.3. Paternal Faktörler.....	11
2.5. ABORTUS İMMINENS TANI VE TEDAVISI.....	11
2.5.1. Anamnez.....	11
2.5.2. Pelvik Muayene.....	12
2.5.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	12
2.5.4. Ultrasonografi.....	12
2.5.5. Tedavi.....	13
2.6. ABORTUS İMMINENSLE İLİŞKİLİ OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN OBSTETRİK KOMPLİKASYONLAR.....	14
2.6.1. Fetal Gelişim Kısıtlılığı.....	14
2.6.1.1. Fetal biyometriye göre fetal gelişim kısıtlılıkları.....	15
2.6.1.2. Tanı zamanına göre fetal gelişim kısıtlılıkları.....	15
2.6.2. Preterm Eylem-Preterm Doğum.....	16
2.6.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları.....	17
2.6.3.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	17
2.6.3.2. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (Preeklampsi/ Eklampsi).....	17
2.6.3.3. Kronik hipertansiyon.....	17

2.6.3.4. Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsi-eklampsi.....	17
2.6.4. Oligohidramnion ve Polihidramnion.....	18
2.6.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	18
2.6.6. Erken Membran Ruptürü.....	19
2.6.7. Ablasyo Plasenta.....	19
2.6.8. Plasenta Previa.....	20
2.8. İNFLAMATUAR PARAMETRELER: SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ VE DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	22
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ.....	22
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	22
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	22
3.5. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ.....	23
3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ.....	23
3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	23
3.7.1. Bağımlı Değişkenler.....	23
3.7.2. Bağımsız Değişkenler.....	24
3.8. VERİLERİN TOPLANMASI.....	24
3.8.1. Hemogram Parametreleri.....	24
3.9. VERİ TOPLAMA FORMU.....	25
3.10. ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	26
3.11. İZİNLER-ETİK KONULAR.....	26
3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	37
KAYNAKLAR.....	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Abortus İmminenste Kötü Risk Faktörleri.....	13
Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Geliş Şikayetlerine Göre Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ortalama SİRİ Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.6. Abort Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli.....	31
Tablo 4.7. Abort Durumuna Göre SİRİ Değerine İlişkin ROC Eğrisi.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Veri Toplama Formu.....	25
------------------------------------	----



ÖZET

Sistemik İnflamasyon İndeks Değerinin Abortus İmminens Prognozunu Öngörmedeki Rolü

Amaç

Bu araştırmanın amacı, 12 hafta ve altında abortus imminens tanısı alan gebelerde sistemik inflamasyon indeks değerinin (SIRI) gebelik prognozunu predikte etmede bir belirteç olarak rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Polikliniklerinde 1 Temmuz 2019-31 Aralık 2022 tarihleri arasında yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Araştırmaya, bu tarihler arasında ≤ 12 hafta abortus imminens tanısı alıp abort eden gebeler (çalışma grubu, $n=83$) ile, ≤ 12 hafta altında abortus imminens tanısı alıp gebeliği sağlıklı devam eden gebelerden (kontrol grubunu oluşturmakta, $n=120$), dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini taşıyan 203 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, obstetrik sonuçları, doğum şekli, hastaneye başvurusundaki gebelik haftası, sağlıklı gebelik olarak devam ettiyse doğum haftası, abort ettiyse abort ettiği hafta ve alınan hemogramdan nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan SIRI değeri kaydedilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları SIRI sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışma grubunun yaş ortalaması $30,72 \pm 6,17$, kontrol grubunun yaş ortalaması $30,19 \pm 5,97$ olup, gruplar arasında yaş ortalamaları açısından fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). Gruplar arasında çalışma durumu, eğitim ve eş eğitimi düzeyi, gelir seviyesi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Grupların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında, lekelenme şeklinde kanama ile abdominal ağrı şikayetleri arasında fark

bulunmamışken ($p>0,05$), çalışma grubunda belirgin kanama ve pelvik ağrı şikayetlerinin daha fazla olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında Hb, monosit, lenfosit ve lenfosit/monosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamışken ($p>0,05$), PLT, nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranlarının çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışma grubundakilerin SİRİ ortalamalarının, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Lojistik regresyon analizi sonucunda; NLR değerlerinin, abort durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). NLR değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %12,4 oranında artacağı saptanmıştır (OR=1,124). %68,7 sensitivite ve %65,8 spesifite ile optimal SİRİ cut-off değeri $\geq 2,111$ olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Inflamatuvar markerların hem gebelik sürecinde hem de pek çok kronik hastalıkta hastalık prognozu ile anlamlı ilişkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak inflamatuvar markerların abortus imminens prognozunu öngörmedeki rolü literatürde henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Çalışma sonuçlarımız SİRİ'nin abortus imminens tanısı almış hastalarda abortusu öngörmeye etkili bir belirteç olabileceğini göstermekte olup, bu konunun çok merkezli, prospektif, geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, sistemik inflamasyon indeksi, gebelik, prognoz

ABSTRACT

The Role of Systemic Inflammation Index Value in Predicting Abortus Imminens Prognosis

Objective

This study aimed to investigate the role of the systemic inflammation index value (SIRI) as a predictor of pregnancy prognosis in pregnant women diagnosed with abortus imminens at 12 weeks or less.

Materials and Methods

This retrospective cross-sectional study was conducted at the Gynecology Outpatient Clinics of Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital between July 1, 2019 and December 31, 2022. The study included 203 patients who met the inclusion and exclusion criteria, including pregnant women who were diagnosed with abortion ≤ 12 weeks and aborted between these dates (study group, n=83) and pregnant women who were diagnosed with abortion ≤ 12 weeks and had a healthy pregnancy (control group, n=120). Demographic information, obstetric results, mode of delivery, gestational week at admission to the hospital, gestational week if continued as a healthy pregnancy, abortion week if aborted, and SIRI value was calculated using neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts from the hemogram. The study and control groups were compared based on their SIRI results.

Results

The mean age of the study group was 30.72 ± 6.17 years, and the mean age of the control group was 30.19 ± 5.97 years. There was no significant difference between the groups in terms of mean age ($p > 0.05$). Similarly, there was no significant difference between the groups in terms of employment status, education and spouse education level, income level, and smoking ($p > 0.05$). When the presenting

complaints of both groups were compared, there were no differences in complaints of spotting bleeding and abdominal pain ($p>0.05$). However, complaints of significant bleeding and pelvic pain were more common in the study group ($p<0.05$). While there were no statistically significant differences between the groups in terms of Hb, monocyte, lymphocyte and lymphocyte/monocyte ratios ($p>0.05$), PLT, neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratios were significantly higher in the study group ($p<0.05$). The mean SIRI in the study group was significantly higher than in the control group ($p<0.05$). Logistic regression analysis showed that NLR values were an essential parameter affecting abortion status ($p<0.05$). When the NLR value increased by 1 unit, the risk of abortion increased by 12.4% (OR=1.124). The optimal SIRI cut-off value was determined as ≥ 2.111 with 68.7% sensitivity and 65.8% specificity.

Conclusion

Inflammatory markers have been shown to be significantly associated with disease prognosis both during pregnancy and in many chronic diseases. However, the role of inflammatory markers in predicting the prognosis of abortion imminence has not yet been fully clarified in the literature. Our study results suggest that SIRI may be an effective marker in predicting abortion in patients with abortion imminence and we believe that it would be important to support this issue with multicenter, prospective, large-scale, randomized controlled studies.

Keywords: Abortus imminens, systemic inflammation index value, prognosis, pregnancy

1. GİRİŞ

Abortus imminens (Aİ), 20. gebelik haftasından önce servikal dilatasyon ve efasman olmadan vajinal lekelenme ve/veya kanama şikayetlerinin olmasıdır. Gebelerin %20-50 sini etkilemektedir. Takip eden periyotlarda Aİ tanısı almış gebelerin yaklaşık %50'si spontan abortus ile sonuçlanmaktadır. Aİ tanısı almış ancak spontan abortus ile sonuçlanmayan gebeliklerin de gebelik boyunca birçok olumsuz durumla karşılaştığı bilinmekle birlikte bunlar düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, prenatal ölüm olarak sayılabilmektedir [1].Obstetri pratiğinde erken gebelik kayıpları ile çok sık karşılaşılmaktadır [2]. Günlük pratikte ultrason kullanımının artmasıyla birlikte serum β -HCG ve progesteron düzeyi gibi belirteçlerin ölçülmesi ile erken gebelik kayıpları; ektopik gebelik gibi diğer durumlardan ayırt edilebilmektedir. Böylelikle cerrahiye alternatif medikal tedavi ve gözlem şansı doğabilmektedir. Bununla birlikte prognozu tespit edebilecek bir test bulunmamıştır. Bu abortusların %75'i 12. gebelik haftasından, %62'si ise 20. gebelik haftasından önce olmaktadır. Etiyolojisinde özellikle kromozomal anomaliler, uterin malformasyonlar ve antifosfolipid sendromu başı çekmekle beraber; hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, çevresel ajanlar ve otoimmün faktörler de suçlanmaktadır. Bazı abortus vakalarında etiyoloji çok açık iken, bazılarında net olmamakla beraber multifaktöriyel nedenler bu duruma neden olmaktadır [2]. Embriyojenik gelişim için ilk trimesterde trofoblastların maternal desiduaya invazyonu anahtar noktalardan biri olarak bilinmektedir. Azalmış veya bozulmuş vasküler invazyon süreci beraberinde fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi dahil birçok advers etkiyle sonuçlanmaktadır.

Abortus imminenste ortaya çıkan hipotezlerden bir tanesi intrauterin kanama odaklarının farklı uterotonik mediyatörleri ortaya çıkararak uterusu denge halinde bulunan kasıcı-gevşetici mekanizmaları değiştirdiği yönündedir [3].

Bir başka hipotez ise kanama ile desiduada kronik inflamatuvar bir reaksiyonun ortaya çıkmasıdır. Bu hipotezde ise bu kronik inflamasyonun, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasenta gelişim bozukluklarına neden olarak obstetrik

komplasyonlara (preterm eylem, prematür-preterm membran rüptürü, preeklampsi gibi) yol açtığı söylenmektedir [4].

Sistemik inflamasyon indeksi (SIRI); trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının birlikte kullanılıp oranlanmasıyla bulunan, trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) kıyaslandığında inflamasyon ve immün yanıtı göstermede son derece büyük öneme sahip bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda SIRI değerlerindeki artmış sonuçlar birçok malignite dahil hastalıkta hastalığın prognozu hakkında bilgi vermektedir [5], [6]. Son zamanlarda oksidatif stres artışının infertiliteye, düşüklere sebep olabileceği yönünde çeşitli yayınlar yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, 12 hafta ve altında abortus imminens tanısı alan gebelerde sistemik inflamasyon indeks değerinin (SIRI) gebelik prognozunu predikte etmede bir belirteç olarak rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABORTUS TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Abortus, latince bir kelime olan ‘aboriri’ den köken almaktadır. Tanım olarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından son menstruasyon tarihine göre 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramın altında olan embriyo/fetüs ve eklerinin, hepsinin veya bir parçasının uterus kavitesinden dışarı atılması olarak tarif edilmiştir [7]. 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. gebelik haftasından önce gerçekleşen abortuslardır [8].

Subklinik abortuslar

Klinik olarak belirlenemeyip, yalnızca biyokimyasal olarak gebeliğin varlığının olduğu, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile meydana gelen abortuslardır [9]. Gebelik durumu serum beta HCG seviyeleri ile doğrulansa da sonografik olarak intrauterin olarak gösterilemez. Herhangi bir semptomu olmayıp durumunda değişkenlik izlenmeyen hastalarda ektopik gebelik gibi diğer durumların atlanmaması için seri beta HCG ve ultraason ile yakın izlem önerilmektedir [10]. Bu durumla karşı karşıya kalan bireyler serum hcg düzeyleri sıfırlanıncaya kadar takip edilmelidir [11].

2.1.1.2. Geç abortus

13. ve 20. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşen abortuslardır [12].

2.1.2. Oluş Şekillerine Göre Abortuslar

2.1.2.1. Spontan abortus

Spontan abortus, gebeliğin sonlandırılmasına dair herhangi bir önlem alınmaksızın, gebeliğin 20. haftasından önce meydana gelen gebelik kaybını tanımlamak için kullanılan bir ifadedir [13]. Gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olmakla birlikte tüm gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülmektedir. Bu durum insan neslinin sağlıklı devamını korumak için bir nevi doğal seleksiyon olarak hizmet etmektedir. Subklinik abortus, erken abortus, geç abortuslar da bu başlık adı altında incelenebilmektedir [8].

2.1.2.2. Terapötik abortus

Gebelik durumu annenin veya fetusun sağlığını tehdit ederek veya her ikisine de olumsuz etkiler yaparak ilerliyorsa, bu tür olguların 20. gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır [14].

2.1.2.3. İstemli abortus

Herhangi bir tıbbi gereklilik durumu söz konusu değilken isteğe bağlı gebeliğin viabilite sınırına gelmeden sonlandırılmasıdır [15]. Ülkemizde 'Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük'3. maddesine göre isteğe bağlı gebelik tahliyesi için gebeliğin 10 hafta altında olmalıdır [16].

2.1.3. Klinik Seyirlerine Göre Abortuslar

2.1.3.1. Abortus imminens (Düşük tehdidi)

Tüm gebeliklerin %20-50 kadarında görülen abortus imminens, gebeliğin ilk yarısında pelvik ağrı şartı aranmaksızın vajinal kanamanın olması ile teşhis edilir. Kanama lekelenme tarzında olabileceği gibi açık parlak kırmızı renkte de olmakla

birlikte hastanın vajinal ve sonografik muayenesinde serviks kapalı izlenmelidir ve intrauterin fetal kardiyak aktivite saptanmalıdır [17], [18]. Bu gebeliklerin %50'si sağlıklı olarak devam ederken diğer yarısı abortus ile sonuçlanır [18]. Bu durumun ayırıcı tanısında erken gebelik kaybı ve ektopik gebelik vardır. Pelvik ağrının ve kanamanın fazla olması, benzer şekilde kanamanın açık kırmızı renkte olması erken gebelik lehine riski artırmaktadır [19]. Gebelik devamında herhangi bir konjenital anomali riskinde artış belirtilmediyse de preterm doğum, artmış perinatal mortalite ve düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasenta gibi advers etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [20]. Kesin bir tedavisi yoktur. Hasta konservatif olarak izlenir ve çiftlere koitus yasaklanır. Gerekirse sedatizasyon önerilmektedir.

2.1.3.2. Abortus insipiens (Önlenemeyen abortus)

Abortus imminense kıyasla daha fazla kanama ve pelvik ağrı ile birlikte servikal yetmezlik olmaksızın internal servikal os'un dilate olmasıdır. Membran rüptürü izlenir. Gebelik materyalleri sıklıkla eksternal servikal os'dan izlenebilir. Düşük kaçınılmazdır [21].

2.1.3.3. Missed abortus

Asemptomatik fetal kardiyak aktivitenin durmasıyla sonuçlanan abortus türüdür. Rutin muayene sırasında insidental olarak sonografik olarak fetal kardiyak aktivitenin yokluğu ile tanı konulur. Gebelik durumu saptanan bireylerin yaklaşık %15'inde görülmektedir [22].

2.1.3.4. Tekrarlayan gebelik kaybı

Birbirini izleyen üç veya daha fazla meydana gelmiş abortusu ifade eden bir tanımlamadır. Görülme sıklığı %1-3'tür. Tekrarlayan gebelik kaybı multifaktöriyel nedenlere bağlı olmakla beraber %40-50 oranda sebebi bulunamamıştır. Bunun

dışında immünolojik, anatomik, endokrin, genetik ve enfeksiyöz nedenler de suçlanmaktadır [23].

2.1.3.5. Septik abortus

Daha çok provakasyonla veya istemsiz olarak kötü kokulu akıntı, uterin hassasiyet, yüksek ateş gibi durumların eşlik ettiği ve nihayetinde endometrit ya da parametrit gibi üst genital tract enfeksiyonuyla komplike olan abortus çeşididir [24]. Tedavi edilmediği durumlarda klinik tablo sepsise kadar ilerleyebilir.

2.1.4. Tamamlanma Şekline Göre Abortuslar

2.1.4.1. İnkomplet abortus

Bu tanım embriyo ve/veya fetal eklerin (gebelik kesesi, fetal veya plasental doku vb.) tamamının atılamaması durumudur.

2.1.4.2. Komplet abortus

Embriyo ve eklerinin tamamının uterin kaviteden atılmasıdır. Bu tanım intrauterin gebeliğin belgelenmesinden sonra ultrasonografik olarak uterusu boş olarak gözlenen bireyleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Belgelenen gebelikten sonra embriyo ve/veya fetal eklerin tamamının uterin kasılmalarla tamamen atılması durumudur. Gebeliğin intrauterin olarak belgelenmemesi halinde erken bir ektopik gebelik gibi durumların atlanması söz konusu olabilir [21]. Vajinal muayenede servikal os kapalı izlenmelidir.

2.2. PREVALANS

Spontan abortus gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir ve tüm kadınların yaklaşık %15'i hayatlarında en az bir kez abort etmektedirler [25]. Klinik tanı konulan gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si spontan abortus ile sonlanır. Biyokimyasal olarak hcg yüksekliği saptanan bireyler de bu sınıfa dahil

edildiklerinde bu oran %31'e kadar çıkmaktadır [26]. 14-16. gestasyonel haftada fetal kardiyak aktivitenin saptandığı gebeliklerin sadece %1'inde gebelik kaybı izlenmektedir [27].

2.3. PATOGENEZ

İmplantasyonun hemen ardından uterus, ekstraselüler matriksin remodelingi, vaskülarizasyon, doğal katil hücre sayılarında artış ve endokrinolojik salgı bezlerin salgılama aktivitesinden ziyade stromal fibroblastların poligonal desidual hücelere farklılaşması dahil olmak üzere dramatik morfolojik değişikliklere uğrar [28].

Desidua, allojen fetal immünolojik tolerans geliştirir ve mevcut veya olası enfeksiyöz ajanlara karşı konak savunması sağlar. Gebe uterusunun mukoza zarıdır ve farklılaşmış endometriyal hücelerden köken alır [29]. Blastosistin trofoblast hüceleri implantasyondan sonra, plasentasyon adını alan bir işlemle maternal endometriyuma doğru hareket eder. Endometrial stromal hüceler değişime uğrar (desidualizasyon) ve trofoblast göçüne uygun bir ortam oluşturur [30]. Desidual makrofajlar, hasarlı hücelerin apoptozunu indükleyebilir. Maternal immün sisteme yabancı madde salınımına neden olarak fetal ölümcül immün yanıt oluşabilir [31]. İlk trimester kayıplarında çoğunlukla komplet abortus ile sonuçlanır. Desidua basalisteki kanama odakları sonucunda nekrotik değişiklikler meydana gelmektedir. Nekrozun komşu dokulara yayılmasıyla birlikte uterin kontraksiyonlar uyarılır [32]. Embriyo fetal kardiyak aktivitenin durmasından sonra düşük süreci başlamaktadır [33]. Progesteron erken gebelik döneminde overdeki korpus luteumdan üretilir. Korpus luteum ile ilgili sıkıntılar dolayısıyla azalmış progesteron düzeyi ile düşük ihtimalinin artabileceği tartışılmaktadır [34]. Progesteron, aynı zamanda implantasyonda da önemli rol oynamaktadır [35]. Öte yandan, gebenin lenfositleri tarafından üretilen progesteron kaynaklı bloke edici faktör (PIBF) ismiyle bilinen bir protein yoluyla embriyonun reddini önlemek için maternal bağışıklık yanıtını düzenler [36]. Bunlara ek olarak, uterin myometrial tabakayı stabilize ederek uterin kasılmayı önler bu da gebeliğin devamı ve erken doğum tehditini önleme hususunda son derece önemlidir [37], [38].

2.4. ETIYOLOJİ

2.4.1. Fetal Faktörler

Abortusların yarısından fazlası ilk trimesterde meydana gelir ve sonraki trimesterlerde bu oranda azalma izlenir. Erken abortusların yaklaşık %65'ine kromozomal anomaliler sebep olur [18]. Anöploidi (anormal kromozom sayısı) genetik anomaliler arasında en sık görülenidir ve abortusların %90'dan fazlasında görülmektedir. Bunun dışındakileri ise translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mozaizm oluşturur [39], [40]. Kromozom anomalisi yenidoğan her 200 bebekten birinde izlenmektedir. Bu oran sayıca daha fazla olmasına rağmen neredeyse tamamı spontan abortus ile sonuçlanmaktadır [41]. Gebelik kayıplarında yalnızca birinci kromozomda otozomal trizomiye rastlanmamıştır [42]. Her 1000 canlı doğumdan 1'inde görülen Trizomi 21 en sık rastlanan anöploidi çeşididir [43]. Trizomilerin neredeyse tamamında neden izole ayrılmama olsa da , tekrarlayan gebelik kaybı olan bireylerin %2 -%4'ünde herhangi bir partnerde dengeli translokasyonlar bulunmaktadır; bu da konsepsiyonda anöploidilere sebep olmaktadır [44]. Öploidi abortuslar; tüm abortuslarda %45-%55 oranında gözlenmektedir ve 46 XX veya 46 XY karyotipine sahiptirler. Anöploidi abortuslarda; otozomal trizomi %22- %32, monozomi X (45 X) %5-%20, triploidi %6-%8, tetraploidi %2-%4 ve yapısal anomali %2 oranında bulunmuştur [32].

2.4.2. Maternal Faktörler

2.4.2.1. Enfeksiyonlar

Gestasyonel sürecin ilk dönemlerinde en sık sistemik enfeksiyonlar gözlenmektedir ve bu enfeksiyonlar fetoplental yapılara kan yolu ile yayılmaktadır. Lokal enfeksiyon genelde genitoüriner sistemde görülmektedir [32]. Uterin duvarın enfekte olması durumunda koryoamniyonit gelişirse açığa çıkan prostaglandinlerden dolayı uterin kasılmalar sonucu gebelik düşük ile sonuçlanabilmektedir.

Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus agalactia, HSV, CMV, L. monocytogenes gibi patojenlerin abortusla

ilişkili olabileceği söylenmiştir. Erken gebelik kayıplarında bu etkenler saptansa da nedenine yönelik ilişki bulunamamıştır. Spontan abortus yapan bireylerin servikal ve vajinal kültürlerinde üreoplasma ürealiticum, mycoplasma hominis ve klamidya tespit edilmiştir [45]. Güncel yayınlara göre bakteriyel vajinozisin 20. haftadan büyük gebelik kayıplarını ve 34. haftadan önce gelişen preterm doğumları artırdığı açığa çıkmıştır [46].

2.4.2.2. Endokrin anormallikler

Hipotiroidi

Kronik otoimmün tiroiditten kaynaklanan tiroid disfonksiyonu gebelikte %2-3 oranında gözlenmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınların %5-15'ine tiroid otoimmünitesi tanısı alır ve bu bireyler olumsuz gebelik sonuçlarıyla karşı karşıyadır [47]. Yine de hipotiroidi ve erken gebelik kayıpları arasında artmış tiroid otoantikörleri ve korpus luteum disfonksiyonu dışında yeterli veri bulunmamaktadır [48], [49].

Diyabetes mellitus

Özellikle insülin bağımlı diyabeti olan bireylerde, metabolik kontrol ve kan şekeri regülasyonu ile hem malformasyon riski hem de spontan gebelik kaybı arasında ilişki mevcuttur. Kontrol sağlandığı takdirde risk oranında azalma görülmektedir [50]. Glisemik kontrol gebeliğin seyrini doğrudan etkilemektedir [46].

Luteal faz defekti

Bu tanım progesteron salınımındaki yetersizlik sonucu endometriumun desteklenememesini anlatmaktadır. 10. gebelik haftasına kadar trofoblastlara ek olarak overde korpus luteumdan salgılanan progesteron daha sonraki haftalarda plasentadan salınır. Bu da gebeliğin sağlıklı devam etmesi için gereklidir [50], [51].

2.4.2.3. Beslenme

Sağlığı tehdit edecek kadar ciddi beslenme eksikliği durumları veya morbid obezite gebelik kaybı riskini artırmaktadır. Ancak çok ciddi olgularda dahi bu duruma oldukça az rastlanılmaktadır [52].

2.4.2.4. İlaç kullanımı ve çevresel faktörler

Teratojen maddeler ve iyonize radyasyon abortus riskini artırabilecek en önemli faktörler arasındadır. Bunun yanısıra alkol, sigara ve diğer kimyasal ajanlara maruziyet de suçlanmaktadır.

2.4.2.5. İmmünolojik faktörler

İmmünolojik faktörler arasında en sık görülen %10-16 arasında değişen oranlarda plazmadaki bağlayıcı proteinlere karşı gelişen antifosfolipit antikorlarının varlığıdır [53].

2.4.2.6. Trombofilik faktörler

2013 ACOG (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği) guidelineına göre abortuslar ile trombofililer arasında güçlü ilişki gösterilememiştir [19].

2.4.2.7. Uterin anomaliler

Uterin anomalilerden unikornuat, bikornuat ve septat uteruslar doğrudan gebelik kaybı ile ilişkiliyken uterin sineşiler ve lokalizasyonuna bağlı olarak uterin myomlar ve endometrial polipler yine gebelik kaybı riski ile ilişkilidir [19], [21].

2.4.2.8. Servikal yetmezlik

ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) tanımına göre servikal yetmezlik, uterin serviksin 2.trimesterde klinik olarak kontraksiyon

ve/veya doğum olmaksızın gebeliği devam ettirememesi olarak tanımlamıştır. Servikal yetmezlik nedenleri arasında sıklıkla geçirilmiş uterin ve/veya servikal cerrahi daha az olmakla birlikte konjenital anomaliler yer almaktadır [54].

2.4.2.9. Cerrahi girişim

Tecrübeyle yapılmış ve komplikasyon görülmeyen cerrahi girişimlerde erken kaybı riski olmamakla beraber cerrahi işlemin hangi bölgede yapıldığı da son derece önemlidir. Over kaynaklı bir cerrahi işlem gerekliliği varsa mutlaka korpus luteum korunmalı ve işlem sonlandırıldığında progesteron ile destek sağlanmalıdır [32], [55].

2.4.3. Paternal Faktörler

Kromozomal translokasyonlar gibi kromozomal hatalanmalar ve ileri paternal yaşın abort riskini artırdığı kanıtlanmıştır [56], [57].

2.5. ABORTUS İMMINENS TANI VE TEDAVISI

Abortus imminens tanısını koyacağımız hasta grubu genellikle acil servise vajinal kanama veya lekelenme ile birlikte kasık ağrısı şikayetiyle başvurmaktadır. Bu grup hastada ektopik gebelik gibi durumların ayırıcı tanısı yapılmalı ve hastanın hemodinamik olarak stabil olduğundan emin olunmalıdır [58].

2.5.1. Anamnez

Hastanın gebelik ve medikal öyküsü başta olmak üzere detaylıca anamnezi alınmalıdır. Geldiği şikayet gözetilerek kanama ve diğer semptomların ne zaman başladığı, tetikleyecek bir durum olup olmadığı, risk faktörleri esas alınarak kanamanın miktarı ve diğer özellikleri detaylandırılmalı ve daha önce kanamalı bir durumla karşılaştığında herhangi bir özellikli durumla karşılaşmış mı sorgulanmalıdır [59], [60].

2.5.2. Pelvik Muayene

Pelvik muayeneye dış genital bölgenin inspeksiyonuyla başlanıp kanamanın vajinal bölge mi yoksa üretral veya anal bölgeden mi kaynaklandığının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunu izleyen süreçte spekulum muayenesine geçilir ve servikal os'un abortus imminenste kapalı olması beklenmektedir [61], [62].

2.5.3. Laboratuvar Tetkikleri

Sağlıklı bir gebelikte iki gün ara ile bakılan serum beta HCG değerlerinde en az %66'lık bir artış beklenmektedir. Bununla birlikte güncel çalışmalarla bu oran %53 olarak belirlenmiştir [63].

Transvajinal ultrason ile serum beta HCG değeri 1500-2000 IU / ml olduğu zaman gebelik kesesi gözlenebilmektedir. İntrauterin sağlıklı bir gebelikte %85 gibi bir oranla serum beta HCG 48 saatte ikiye katlanır. Ovulasyon sonrası 9-12 gün sonrasında beta HCG serumda saptanmaya başlar ve beklenen menstruasyon tarihinde 200 IU/mL civarına kadar çıkması beklenir [64]. Serum progesteron düzeyi gebeliğin ilk 10 haftasında kanda sabit düzeylerde seyrederek 25 ng/ ml ve üzerindeki değerler %97,5 sensitivite ile ektopik gebeliği ekarte etmektedir. Progesteron değeri 5 ng/ml'den az saptanan durumlarda ise sağlıklı bir gebelik beklenmemektedir. Bu değerler ile ektopik gebelik olup olmadığı hakkında fikir sahibi olunabilirken; ektopik gebelik ile nonviabl gebelik arasındaki ayırım yapılamamaktadır [65]. Gebelikte kanaması olan tüm bireylerden hemogram istenmelidir. Buna ek olarak herkese olası şiddetli kanama ve buna ek oluşabilecek komplikasyonları atlamamak adına kanama ped takibi önerilmektedir [66].

2.5.4. Ultrasonografi

Gebeliğin ilk haftalarında embriyolojik süreci izlemek ve gebeliğin sağlıklı devamını öngörmek için bazı değerlere hakim olmak gerekmektedir. Yapılan ultrasonografiler sonucunda baş-popo mesafesi (CRL) < 7mm ve kardiyak aktivite yoksa, gestasyonel kese ≥ 25 ve içinde embriyo ve ekleri gözlenemiyorsa,

transvajinal ultrason ile gestasyonel kese gözlenirken embriyo yoksa ve buna ek olarak ≥ 11 gün geçmesine rağmen yolk sac var ancak embriyo yoksa veya ≥ 2 hafta geçmesine rağmen gestasyonel kese var ancak hem yolk sac hem embriyo yoksa anembriyonik gebelik tanısı konulabilmektedir [10], [67]. Yapılan erken hafta ultrasonlarda fetal kardiyak aktivitenin bradikardik izlenmesi de abortus riskini artırmaktadır [68]. Son yıllarda yapılan meta analizlere göre ultrasonda saptanan subkoryonik kanama alanının olması da yine abortus lehinde artış ile karakterizedir [69].

Tablo 2.1’de abortus imminens tanısı alan gebelerde kötü prognostik faktörler yer almaktadır [70], [71].

Tablo 2.1 Abortus İmminenste Kötü Risk Faktörleri.

Anamnez	Ultrasonografi	Maternal Serum Belirteçleri
• Maternal yaş ≥ 35	• Fetal bradikardi	• Beta HCG artışı $< \% 53-66$
• Abortus öyküsü	• GA-CRL arasında uyumsuzluk	• Progesteron < 16 ng/ml
	• Boş gestasyonel kese ($> 15-17$ mm)	• İnhibin A $< 0,553$ MoM

2.5.5. Tedavi

Abortus imminens tanısı alan hastalara ne yazıkki bu durumun sonuçları kanıtlanmış kesin bir tedavisinin olmadığı bilgisi verilmelidir. Hastaya geldiğinde erken gebelik haftası dahil olmak üzere gebeliğin her haftasında lekelenme dahil tüm kanamaların bir düşük tehditi olduğu ve bunu engelleyecek kesin bir tedavinin olmadığı söylenmelidir. Ancak yine de destek tedavi olarak üzerinde en çok çalışılan ajanın progestinler olduğu bilinmektedir. Cochrane dataları incelendiğinde abortus imminens tedavi yaklaşımı olarak progestinler ve yatak istirahatinden bahsetmek gerekirse her ikisinde de önleyici sonuçlar elde edilemediği gösterilmiştir [72]–[74]. Luteal faz yetmezliği olan hasta gruplarında progestin takviyesi faydalı olabilmektedir ve abortus yapma oranı azalabilmektedir [75]–[77].

Doğal progesteron üç farklı yoldan uygulanabilmektedir bunlar: oral, intramusküler ve vajinal olarak sıralanabilmektedir. Oral yoldan verildiğinde enterohepatik dolaşıma bağlı olarak bireysel değişiklikler nedeniyle konsantrasyon değişiklikleri olabilmektedir. İntramusküler yoldan uygulamalarda ise yapılan yerde enjeksiyona bağlı gözlenebilecek kızarıklık, ısı artışı, apse gibi yan etkiler görülebilmekte ve hastalar bu uygulama yoluna daha negatif bakabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre 17 hidrokspirogesteron yapılan annelerin çocuklarında kolorektal maligniteler başta olmak üzere artmış malignensi riski mevcuttur. Dolayısıyla mutlaka lüzumu halinde yapılması gerekmektedir. Vajinal yoldan uygulamalarda uterus konsantrasyonları en yüksek anca plazmadaki konsantrasyonları sabit olmakla birlikte daha düşük bulunmaktadır [78]. Sonuç olarak vajinal yoldan uygulanan progesteron ile daha yüksek endometrial düzeylere ulaşmak mümkündür [79].

Abortus imminens tanısı almış hastalar en sık lekelenme dahil olmak üzere kanama şikayetiyle geldiğinden mutlaka anne kan grubu hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Rh uyumsuzluğu olan gebelerde Rh (D) immünoglobulin uygulanması unutulmaması gereken bir husustur. Farklı haftalarda farklı dozlar uygulanması gerekliliği bilinse de ACOG bu duruma üretim ve uygulanma farklılıklarının önüne geçilmesi için 300mcg doz ile standardizasyon getirmiştir [80].

2.6. ABORTUS İMMINENSLE İLİŞKİLİ OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN OBSTETRİK KOMPLİKASYONLAR

2.6.1. Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) gebelerin yaklaşık %3-7 kadarını etkilemektedir [81]. FGK tahmini fetal ağırlığın (TFA)veya abdominal çevrenin (AC) gestasyonel yaşa göre 10 percentil altında kalması olarak tanımlanmaktadır. Ciddi FGK ise TFA veya AC'nin gestasyonel yaşa göre 3 percentil altında olması olarak tanımlanmakta ve umbilikal arter doppleri gibi ek incelemelerle yakından takip edilmesi gerekmektedir. FGK beraberinde olası perinatal morbidite ve mortaliteleri de getirdiğinden daha kapsamlı bir tanıma ihtiyaç duyulmaktadır. FGK'ye neden olan en büyük etken

uteroplasental yetmezlikle birlikte yetersiz fetal nutrisyon ve bunun getirdiği hipoperfüzyondur [82], [83]. FGK görülen gebelerde gebelikle ilişkili hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, fetal veya maternal enfeksiyon, vaskülopatilerin eşlik ettiği diyabet ve fetal anöploidi de görülebilmektedir.

FGK'yı daha anlaşılır bir şekilde incelemek için aşağıdaki sınıflandırmadan faydalanılabilir:

2.6.1.1. Fetal biyometriye göre fetal gelişim kısıtlılıkları

Simetrik FGK

Görülme sıklığı %20-30 olmakla birlikte en sık eşlik eden durumlar genetik nedenler ve/veya fetal enfeksiyonlardır. Çoğunlukla erken başlangıçla seyrederler. Biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL), baş ve karın çevresi (HC ve AC) orantılı olarak azalır [84].

Asimetrik FGK

Görülme sıklığı %70-80 olmakla birlikte daha geç başlangıç göstermektedir. Asimetrik FGK uteroplasental yetmezlik ile yakın ilişkilidir. BPD, HC ve FL normal aralıktayken AC 10 persentil altında saptanır [84].

2.6.1.2. Tanı zamanına göre fetal gelişim kısıtlılıkları

Erken FGK (<32 hafta)

Yüksek perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yüksek hipoksiye bağlıdır ve kardiyovasküler adaptasyonlar görülmektedir [84].

Geç FGK (≥32 hafta)

Perinatal morbidite ve mortalite oranları daha azdır. Hipoksi daha az görülmektedir, dolayısıyla kardiyovasküler adaptasyonlar eşlik etmeyebilir. Fetal

gelişim kısıtlılığı tanısı konulduktan sonra arteriyel ve venöz doppler ile takip edilmelidir [84].

FGK tanısı sonrasında hipoksi, asidoz gibi ciddi durumlar söz konusu ise intrauterin ölümün önüne geçmek için iyatrojenik olarak doğum gerçekleştirilmelidir. Preterm doğum gerekirse yenidoğan komplikasyonları en aza indirmek amacıyla nöroprotektif etki sağlaması için magnezyum sülfat ve akciğer maturasyonu için kortikosteroid uygulaması yapılır [85].

2.6.2. Preterm eylem-Preterm doğum

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre; preterm eylem, son menstruasyon tarihine göre 37 hafta altında gerçekleşen doğum eylemidir [32].

Preterm eylem patofizyolojisi maternal veya fetal hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı etkileyerek neden olan stres, inflamasyon, enfeksiyon, desidual hemoraji, patolojik uterin distansiyon gibi multifaktöriyel durumlardan etkilenmektedir[86].

Preterm doğumun en sık klinik bulgusu uterin kontraksiyonlardır ancak menstruel ağrıya benzeyen kramp şeklinde ağrılar, orta şiddette ve irregüler kontraksiyonlar, bel ağrısı, vajina veya pelviste baskı hissi, lekelenme şeklinde kanama ve akıntıda artma gibi semptomlarla da kendini gösterebilmektedir. Preterm eylemde, servikal uzunluk ölçümü klinik pratikte sıklıkla yol gösterici olması nedeniyle kullanılmaktadır [87].

Preterm doğum üç şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Membran rüptürü olmaksızın spontan preterm doğum, preterm prematüre membran rüptürü (PPROM) ve maternal (preeklampsi vs.) veya fetal (çoğul gebelik vs.) endikasyonlarla gerçekleşen doğumlar olarak bahsetmek mümkündür.

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 [88].

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 saptanması olarak tanımlanmaktadır [89].

2.6.3.1. Gestasyonel hipertansiyon

Preeklampsi veya kronik hipertansiyon kriterlerini karşılamayan gebelere geçici konulan terime gestasyonel hipertansiyon denilmektedir [90].

2.6.3.2. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (Preeklampsi/ Eklampsi)

Preeklampsi, proteinüri şartı aranmaksızın çoklu organ-sistem tutulumuyla karakterize yeni başlangıçlı hipertansif bir hastalıktır [91]. Tipik olarak 20.gebelik haftasından sonra veya postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır [92]. Bu gebelerde baş ağrısı, görme bulanıklığı, epigastrik ağrı veya hassasiyet gibi semptomlar izlenmektedir.

Preeklampsi bir hastada tonik-klonik nöbetlerin olmasına eklampsi denir. Eklamptik nöbetler antepartum dönemde, gebeliğin 20. haftasında sonra, intrapartum veya doğum sonrası ortaya çıkabilir [93].

2.6.3.3. Kronik hipertansiyon

Gebeliğin öncesinde veya gebeliğin ilk 20 haftasında ortaya çıkan hipertansiyona kronik hipertansiyon denir [94]. Gebelik boyunca yaklaşık olarak %1-2 oranda izlenir [95].

2.6.3.4. Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsi-eklampsi

Kronik hipertansiyonu olan gebelerin son trimesterde proteinüri ile karakterize preeklampsi tablosunun gelişmesi durumudur. Yaklaşık %30 oranda

görülmektedir. Ortaya çıkan proteinüri seviyesinin artması, trombosit seviyesinin azalarak <100.000 hücre / mm olması veya alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz değerlerinde anormal artış ile tanı konulmaktadır [96].

2.6.4. Oligohidramnioz ve Polihidramnioz

Oligohidramnioz, gebelik haftasına kıyasla beklenenden az amniyotik volüm olarak tanımlanmaktadır. Amniyotik sıvı hacmi gebelik boyunca değişmekle birlikte terme kadar artar ve 36. haftadan sonra yaklaşık 500 mL kadar azaldıktan sonra sabitlenir [97]. Renal agenezi, displastik böbrek gibi genitouriner sistemdeki patolojiler 16-20 gebelik haftasından sonra oligohidramnioz ile sonuçlanabilmektedir [98]. Tanısı ultrasonografik olarak konulmakta; amniyotik sıvı indeksi (AFI) 5cm'den az veya tek derin cep ölçümü 2cm'den az ise oligohidramnioz tanısı konulmaktadır [7].

Polihidramnioz, gebelik yaşına göre beklenenden fazla saptanan amniyotik sıvı hacmi olarak tanımlanmaktadır. Maternal, fetal veya plasental nedenler de bulunmakla birlikte %70'e varan oranlarla idiyopattir [99]. Ultrasonografik olarak AFI 25cm'den fazla veya tek derin cep 8cm'den daha fazla ise polihidramnioz tanısı konulmaktadır [7].

2.6.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Daha önceden bilinen diyabeti olmayan kadınlarda gebelik esnasında hipergliseminin görülmesiyle karakterize bir gebelik komplikasyonudur [100]. GDM kısa ve dönem komplikasyonları olan bir hastalıktır. Kısa dönem sonuçları: Makrozomi, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon, polihidramnioz, stillbirth, neonatal morbiditeler (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, kardiyomyopatiler vb.) olarak sıralabilir.

Uzun dönem sonuçları: GDM ileride özellikle tip 2 diyabet olmak üzere diyabetes mellitus gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca metabolik sendrom,

kardiyovasküler hastalıklar ve bunların getirdiği nörolojik hasarlanmalara sebebiyet verebilmektedir [101], [102].

Dünya Sağlık Örgütü (2013) önerilerine göre 24-28.gebelik haftalarında oral glukoz tolerans testi (OGTT) taraması yapılması her gebeye önerilmelidir. Açlık kanı verdikten sonra kesin tanı için 75 gr OGTT yapılır. Ardından 1. ve 2. saat glukoz ölçümleri değerleri kaydedilir. Sırayla 92mg/dL, 180 mg/dL, 153 mg/dL cut-off sayıları baz alınarak bu değerlerden en az bir değer ölçüm fazlalığında gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulur [103]. Çıkan sonuçlara göre hasta bazında değerlendirme yapıp dahiliye ve diyetisyen kontrolüne hasta yönlendirilmelidir.

Uygun glisemik hedeflere ulaşılamayan durumlarda medikal tedavide altın standart insülin kullanımımızdır [104].

2.6.6. Erken Membran Ruptürü

37-42. gebelik haftası arasında fetal zarların yırtılmasına erken membran ruptürü (EMR), 37. gestasyonel haftadan önce yırtılmasına da preterm erken membran ruptürü (PPROM) denilmektedir [105]. Gebeliklerin %3-5'inde görülmekte yaklaşık % 40-50 kadarı ise erken doğum ile sonuçlanmaktadır [106], [107].

2.6.7. Ablasyo Plasenta

Özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde hayatı tehdit edebilecek vajinal kanamalarda plasentanın erken ayrılması olarak bilinen ablasyo plasenta en sık karşılaşılan nedenler arasındadır. %0,5-1 oranında görülmektedir [108], [109]. Hayati risklere yol açabilecek bu durum yüksek sezaryen oranları, transfüzyon gereksinimlerinde artış, postpartum histerektomi, relaparotomi vb. gibi maternal; asidoz, nekrotizan enterekolit, resusitasyon ihtiyacı ve yenidoğan ölümü gibi perinatal sonuçları da beraberinde getirmektedir [110].

2.6.8. Plasenta Previa

Plasentanın internal servikal os'da sonlanması veya kapatmasına plasenta previa adı verilmektedir [111]. Plasenta previa ciddi antepartum, intrapartum ve/veya postpartum kanamaya neden olarak erken doğum riski ve beraberinde maternal, fetal/neonatal morbiditelere yol açmaktadır. Bu durum artmış sezaryen doğum ile ilişkilidir. Ayrıca plasenta akreata riskinde de artış ile karakterizedir [112], [113].

2.8. İNFLAMATUAR PARAMETRELER: SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ VE DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Tam kan sayımı gebelikte rutin olarak alınan ve kan hücreleri hakkında bilgi veren ucuz,kolay bir inceleme yöntemidir. Literatürde Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit (PLO) oranlarının enfeksiyon ve sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kullanılması önerilmiştir [114], [115].

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak bilinen antimikrobiyal savunmada ilk olarak nötrofil sayısının artması ve dolaşımda da lökositoz ile karakterize olan bu durum NLO oranı ile gösterilebilmektedir. Tam tersi lenfositopeni ise lenfositlerin lenfatik sistemde apoptozu ile sonuçlanan bir patofizyolojik mekanizmadır [116]. NLO birçok onkolojik ve kardiyovasküler hastalığın prognozunu öngörmeye kullanılan yeni bir belirteçtir [117]. Son yıllarda yapılan çalışmalar NLO oranının kronik düşük dereceli inflamasyonu göstermesi nedeniyle DM, obezite, metabolik sendrom, endotel disfonksiyonu gibi durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [118], [119]. Kanda beyaz küre sayımının normal aralıkta saptanması durumunda dahi NLO, aterosklerotik olayları gösterip karotis arter hastalığında belirteç olarak kullanılmaktadır [120], [121]. İnme hastalarında prognoz ve mortaliteyi öngörmeye kullanılmakta, retina ven tıkanıklığı olanlarda ise kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmakta ve bu durumlarda da belirteç olarak kullanılmaktadır [122], [123]. Hastalıkların yanısıra NLO anjiyografi gibi bazı tıbbi girişimlerde morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında kullanılmaktadır [124], [125].

PLO, NLO gibi sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren diğer bir belirteçtir. Bu oranın da özofagus, rektal ve hepatoselüler karsinom gibi hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [126]. Operasyon öncesi dönemde yüksek PLO değerleri saptanan operabl kolorektal ve pankreas kanserli hastalarda düşük PLO saptanan hasta grubuna göre kötü seyir saptanmıştır[127]. Non-ST elevasyon miyokard enfarktüsü saptanan hastalarla yapılan bir çalışmada, yüksek PLO değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu ve PLO >176 olan hastalara farklı tedavi rejimleriyle yaklaşımın mortaliteyi azalttığı saptanmıştır[128]. Son dönem renal yetmezliği hastalarında da PLO oranının önemli bir inflamasyon belirteci olduğu belirlenmiştir [129].

PLO değerinin yüksek saptanması myokard infarktüsülü hastalarda uzun dönemde yüksek mortalite ile ilişkili ve başka bir çalışmaya göre de PLO ile venöz tromboembolizm riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [130], [128].

Over kanseri saptanan hastalarda PLO değerleri incelenerek yapılan bir çalışmada PLO >200 saptanan hasta grubunda hastaların beklenen yaşam süresinin daha az olduğu saptanmış, yüksek PLO değerlerinin epitelyal over kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [131]. Birçok çalışmada NLO ve PLO değerlerinin inflamasyonu göstermede son derece etkin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle inflamasyonla seyreden ve aydınlatılmaya ihtiyaç duyulan hastalıklarda bu ve benzeri parametrelerden yararlanılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Temmuz 2019 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında 12 hafta ve altında abortus imminens tanısı alan gebelerde sistemik inflamasyon indeks değerinin (SIRI) gebelik prognozunu predikte etmede bir belirteç olarak rolünü araştırmak amacıyla yapılmış olan retrospektif tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır. Hastanemiz üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları polikliniğine başvuran 1 Temmuz 2019- 31 Aralık 2022 yılları arasında abortus imminens ön tanısıyla başvuru yapmış tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

12 hafta altında abortus imminens tanısı alıp abort eden gebeler çalışma grubunu (n=83), 12 hafta altında abortus imminens tanısı alıp gebeliği sağlıklı devam eden gebeler kontrol grubunu oluşturmuştur (n=120).

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- İlk gebelikler

- 12 hafta ve altında abortus imminens ön tanısı alıp abort eden gebeler
- 12 hafta ve altında abortus imminens ön tanısı alıp gebeliği devam eden bireyler
- 20-40 yaş arası gebeler
- Tekil gebeler

3.5. ÇALIŞMADA HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ

- Daha önceden gebelik ve doğum öyküsü olan gebeler
- Fetal anomalisi olan gebeler
- İntrauterin enfeksiyonu olan gebeler
- Kronik sistemik hastalığı olan (Diyabetes mellitus, hipertansiyon, guatr, malign hastalıklar vb.) gebeler
- Çoğul gebelikler
- IVF (Invitro fertilizasyon) gebelikleri
- Uterin anomalisi olan gebeler
- 20 yaş altı/40 yaş üstü gebeler

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

H0: Abortus imminens tanısı almış hastalarda sistemik inflamasyon indeks değerinin abortus imminens prognozunu öngörmeye etkisi yoktur.

H1: Abortus imminens tanısı almış hastalarda sistemik inflamasyon indeks değerinin abortus imminens prognozunu öngörmeye etkisi vardır.

3.7. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.7.1. Bağımlı Değişkenler

- Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeks sonuçları

3.7.2. Bağımsız Değişkenler

- Demografik bilgileri (yaş, eğitim ve çalışma durumu, eş eğitim durumu, gelir seviyesi)
- Obstetrik sonuçlar (abort/doğum yaptığı hafta, doğum şekli)

3.8. VERİLERİN TOPLANMASI

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Kliniği'ne, 1 Temmuz 2019- 31 Aralık 2022 yılları arasında abortus imminens ön tanısıyla başvuru yapmış tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine hastanemiz elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri, obstetrik sonuçları (abort/doğum yaptığı hafta, doğum şekli), hastaneye başvurusundaki gebelik haftası ve alınan hemogramdan nötrofil, monosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan SIRI değeri bir excel dosyasına kaydedilmiştir.

3.8.1. Hemogram Parametreleri

Hastanemiz polikliniklerine başvuran hastalardan anormal uterin kanama, gebelik takibi vb. gibi çeşitli nedenler dolayısıyla hemogram tetkiki istenmektedir. Periferik kan örnekleri etile diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınıp biyokimya laboratuvarında Sysmex XN 1000 serisi hematoloji analizörü adlı cihazda çalışılmıştır.

Çalışmaya abortus imminens ön tanısı ile hemogram tetkiki almış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Hemogram sonucuna göre nötrofil, monosit ve lenfosit parametreleri kullanılarak SIRI indeksi nötrofilxmonosit/lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; abortus imminens ön tanısıyla başvurup abort eden ve gebeliği sağlıklı miada ulaşan kadınlarda SIRI indeksi hesaplanarak bu parametrenin

abortus imminensi öngörmede kullanılabilecek bir parametre olup olmayacağını belirlemektir.

3.9. VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı:

Sistemik İnflamasyon İndeks Değerinin Abortus İmmiens Prognozunu Öngörmedeki Rolü.

Yaş	
Eğitim Durumu	
Çalışma Durumu	
Eş Eğitim Durumu	
Gelir seviyesi	
Abortus imminens ile başvurduğu hafta	
Abort ettiği hafta	
Doğum yaptığı hafta	
Nötrofil değeri	
Monosit değeri	
Lenfosit değeri	
SIRI sonucu	

Şekil 3.1. Veri Toplama Formu.

3.10. ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler; parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesi “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılarak yapılmıştır. Abort risk durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde “Binary Lojistik Regresyon analizi: Backward LR” yöntemi uygulanmıştır. Abort durumunu ayırt etmede kullanılacak olan cut-off SİRİ değerinin belirlenmesinde ROC eğrisi kullanılmıştır. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunulmuş, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.11. İZİNLER-ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 21.06.2023 tarihinde 2012-KAEK-15/2737 sayı numarasıyla etik kuruldan onaylanmıştır.

3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ

Araştırma Haziran 2023- Eylül 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya abortus imminens tanısı alıp abort eden (çalışma grubu, n=83) ve gebeliği terme kadar ulaşan (kontrol grubu, n=120) dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan toplamda 203 hasta dahil edilmiştir.

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT İSTATİSTİKSEL VERİLER

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Değişken	Abort (n=83)		Kontrol (n=120)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	X ± S. S.	Medyan [IQR]	X ± S. S.	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	30,72±6,17	30,0 [9,0]	30,19±5,97	29,0 [11,0]	Z=-0,661 p=0,509

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 30,72±6,17, kontrol grubunun yaş ortalaması 30,19±5,97 olup, gruplar arasında fark izlenmemiştir (Z=-0,661, p=0,509).

Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması.

Değişken	Abort (n=83)		Kontrol (n=120)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Eğitim düzeyi					
İlköğretim	15	18,1	19	15,8	$\chi^2=0,376$
Lise	32	38,6	44	36,7	$p=0,829$
Üniversite	36	43,4	57	47,5	
Çalışma durumu					
Çalışıyor	46	55,4	48	40	$\chi^2=4,693$
Çalışmıyor	37	44,6	72	60	$p=0,030$
Eş eğitim düzeyi					
Eğitimi yok	32	38,6	52	43,3	
İlköğretim	6	7,2	7	5,8	$\chi^2=1,707$
Lise	28	33,7	44	36,7	$p=0,635$
Üniversite	17	20,5	17	14,2	
Gelir düzeyi					
Asgari ücret altında	27	32,5	34	28,3	$\chi^2=1,787$
Asgari ücret	23	27,7	27	22,5	$p=0,409$
Asgari ücret üzerinde	33	39,8	59	49,2	
Sigara kullanma					
Yok	78	94	112	93,3	$\chi^2=0,034$
Var	5	6	8	6,7	$p=0,854$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 4.2'de verilmiştir. Gruplar arasında çalışma durumu, eğitim ve eş eğitimi düzeyi, gelir seviyesi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Geliş Şikayetlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Abort (n=83)		Kontrol (n=120)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Lekelenme					
Yok	16	19,3	22	18,3	$\chi^2=0,029$
Var	67	80,7	98	81,7	$p=0,865$
Belirgin kanama					
Yok	49	59,0	103	85,8	$\chi^2=18,729$
Var	34	41,0	17	14,2	$p<0,001$
Pelvik ağrı					
Yok	45	54,2	102	85,0	$\chi^2=23,274$
Var	38	45,8	18	15,0	$p<0,001$
Abdominal ağrı					
Yok	78	94,0	116	96,7	$\chi^2=0,838$
Var	5	6,0	4	3,3	$p=0,360$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Grupların başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3’de verilmiş olup, lekelenme şeklinde kanama ile abdominal ağrı şikayetleri arasında fark bulunmamışken ($p>0,05$), çalışma grubunda belirgin kanama ve pelvik ağrı şikayetlerinin daha fazla olduğu izlenmiştir ($\chi^2=18,729$, $p<0,001$; $\chi^2=23,274$; $p<0,001$). Gebeliği abortla sonuçlanan grupta belirgin kanama %41,0 oranında görülmüşken, bu oran kontrol grubunda %14,2; pelvik ağrı çalışma grubunda %45,8 iken, kontrol grubunda %15,0 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişken	Abort (n=83)		Kontrol (n=120)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	X ± S. S.	Medyan [IQR]	X ± S. S.	Medyan [IQR]	
Hb	12,87±1,27	13,0 [1,8]	12,59±1,37	12,8 [1,7]	Z=-1,028 p=0,304
PLT	279,72±71,65	266,0 [101,0]	253,43±66,18	253,0 [91,0]	Z=-2,396 p=0,017
Nötrofil	7,33±2,77	6,7 [3,4]	5,92±2,66	5,4 [1,9]	Z=-4,279 p<0,001
Monosit	0,60±0,27	0,56 [0,3]	0,61±0,46	0,51 [0,2]	Z=-1,258 p=0,208
Lenfosit	1,97±0,73	1,9 [0,8]	2,07±0,63	2,1 [0,8]	Z=-1,385 p=0,166
Lenfosit/Monosit	3,63±1,41	3,38 [1,8]	3,91±1,35	3,67 [1,5]	Z=-1,880 p=0,060
Nötrofil/Lenfosit	4,36±3,12	3,4 [2,1]	3,36±2,89	2,78 [1,5]	Z=-3,768 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar arasında, Hb, monosit, lenfosit, ve lenfosit/monosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Platelet ve nötrofil değerleri arasında fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, çalışma grubundakilerin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ($Z=-2,396$, $p=0,017$; $Z=-4,279$, $p<0,001$). Benzer şekilde gruplar arasında nötrofil/lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup ($Z=-3,768$; $p<0,001$) çalışma grubundakilerin nötrofil/lenfosit oranlarının kontrol grubundakilere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ortalama SİRİ Değerlerinin Karşılaştırılması.

Değişken	Abort (n=83)		Kontrol (n=120)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	X ± S.S.	Medyan [IQR]	X ± S.S.	Medyan [IQR]	
SİRİ	2,73±3,26	2,10 [1,5]	2,18±3,26	1,40 [1,1]	Z=-4,178 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubunun ortalama SİRİ değeri 2,73±3,26, kontrol grubunun 2,18±3,26 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup, çalışma grubundakilerin SİRİ ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ((Z=-4,178; p<0,001).

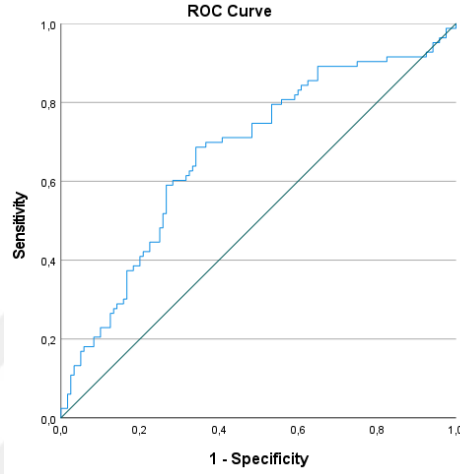
Tablo 4.6. Abort Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli.

Değişken	B	SE	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
SİRİ	0,229	0,068	8,493	1	0,003	1,254	1,076	1,465
NLR	1,126	0,063	16,684	1	0,045	1,124	1,084	1,347
Sabit	0,502	0,325	2,383	1	0,123			
*Referans kategori: Yok		CCR=70,4%		$\chi^2_{(8)}=6,361$; p=0,607				

Abort durumu baz alınarak ve tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bütün parametreler kullanılarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; SİRİ değerlerinin, abort durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit

edilmiştir ($p<0,05$). SIRİ değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %25,4 oranında artacağı saptanmıştır ($OR=1,254$). NLR değerlerinin, abort durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). NLR değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %12,4 oranında artacağı saptanmıştır ($OR=1,124$).

Tablo 4.7. Abort Durumuna Göre SIRİ Değerine İlişkin ROC Eğrisi



Değişken	Alan	Standart hata	p	95% Güven Aralığı (OR)		Cut-off değeri
				Alt	Üst	
SİRİ	0,673	0,039	<0,001	0,596	0,749	$\geq 2,111$

Abort durumuna göre SIRİ değerine ilişkin ROC eğrisi incelendiğinde; %68,7 sensitivite ve %65,8 spesifite ile optimal SIRİ cut-off değeri $\geq 2,111$ olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde inflamatuvar markerlerden SIRI'nin abortus imminens tanısı alan hastalarda gebelik prognozunu öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, SIRI'nin abortus imminens tanısı almış hastalarda abortusu öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, çalışma grubunun ortalama platelet ve nötrofil değerleri, nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama SIRI değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($Z=-2,396$, $p=0,017$; $Z=-4,279$, $p<0,001$; $Z=-3,768$; $p<0,001$; $Z=-4,178$; $p<0,001$).

Retrospektif, kesitsel tipteki bu çalışmaya toplam 203 hasta dahil edilmiş olup, 12 hafta altında abortus imminens tanısı alıp abort eden gebeler çalışma grubunu ($n=83$), 12 hafta altında abortus imminens tanısı alıp gebeliği sağlıklı devam eden gebeler kontrol grubunu oluşturmuştur ($n=120$).

Çalışmaya alınan gruplar arasında, çalışma durumu, eğitim ve eş eğitimi düzeyi, gelir seviyesi ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Gebeliğin erken haftalarında vajinal lekelenme ve/veya kanama çok sık karşılaşılan bir komplikasyondur ve spontan abortus ile ilişkili olma ihtimali oldukça yüksektir. Literatürde lekelenme dahil kanamayla başvuran ve abortus imminens tanısı almış gebelerde bu gebeliğin spontan abortus ile sonuçlanma ihtimali %15-50 oranında bulunmaktadır [132], [133]. Ata ve arkadaşları, pelvik ağrı ve abdominal krampın abortus imminens tanısı almış gebelerde kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü saptamışlar ve gebeliğin hangi haftası olursa olsun artmış inflamatuvar yanıtın servikal efasman ve dilatasyonu arttırdığı ve gebelik haftasına göre abortus veya doğum ile sonuçlandığını bulmuşlardır [136]. Çalışmamızda gebeliği abortla sonuçlanan grupta belirgin kanama %41,0, pelvik ağrı çalışma %45,8 iken oranında görülmüş olup literatürde verilen yüzdeler ile uyumludur.

Genetik hastalıklar, artmış maternal yaş ve BMI, daha önceden spontan abortus öyküsü, anormal plasental gelişim, enfeksiyöz ve immünolojik faktörler gibi birçok maternal ve fetal nedenler AI tanısı almış gebelerde spontan abortus gelişimi için risk faktörüdür [134]. Neden ne olursa olsun devam eden vajinal kanama AI vakalarında plasental disfonksiyon ve abortusa ilerlemenin bir göstergesidir. Bu duruma plasental disfonksiyon ve perfüzyon hasarı sonucunda ortaya çıkan plasental iskemi ve oksidatif stressin yol açtığı düşünülmektedir. Jauniaux ve arkadaşları, maternal fetal oksijen transferini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, serbest oksijen radikallerinin fetal dokular için bir tehdit oluşturduğunu, abort eden hastalarda belirgin şekilde yükseldiğini ve bu hastalarda intervillöz damarlardaki kan akımı değişikliklerinin dikkat çekici olduğunu saptamışlardır [135]. Bu duruma oksidatif hasarlanma ile endotel hücreler ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin aktiflenmesinin neden olduğu gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, inflamatuvar hücre yanıtının sadece hipertansiyon, romatolojik hastalıklar gibi kronik hastalıklarda değil, malignite prognozunu belirlemede de son derece önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Pankreas, özofagus, mide, nazofarenks, over ve endometrial kanser dahil birçok kanser türünde SİRİ'nin prognozu öngörmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [5], [137], [138].

Benzer şekilde, gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlar ile inflamatuvar yanıt üzerinde de giderek artan bir şekilde durulmaktadır. Son yıllarda pek çok çalışmada inflamatuvar belirteçlerdeki artış ile erken gebelik kaybının ilişkili olduğu gösterilmiştir [6], [136]. Normal bir gebelikte 3.trimestera doğru ilerledikçe sistemik inflamatuvar yanıt artmakta; bunun yanında nötrofil, lenfosit monosit gibi beyaz kan hücrelerinde de artış izlenmektedir [139]. Bununla birlikte özellikle erken gebelikte, AI tanısı almış veya abort etmiş hasta grubunda da normal gebelikten daha fazla artmış inflamatuvar yanıt görüldüğü üzerinde durulmaktadır. Bas ve arkadaşları inflamasyon ve abortus arasındaki ilişkiyi 570 gebenin dahil edildiği bir çalışmayla incelemiş; NLO, PLO ve WBC değerlerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır [136]. Feng ve arkadaşları AI tanısı almış 630 gebeden oluşan çalışmalarında lenfosit/monosit oranı dışında diğer inflamatuvar markerlar ile abortus prognozu

hakkında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır [140]. Bas ve ark, tam kan sayımı inflamasyon belirteçlerinin spontan düşük üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarına, 325 düşük tehditi olan hasta, 245 kontrol hastası olmak üzere toplam 570 hastayı dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda, nötrofil, lenfosit ve NLR oranlarının abort grubunda belirgin yüksek olduğunu saptamışlar ve invaziv ve zor birçok test yerine kolay ulaşılabilir bir parametre olan hemogram tahlilinin spontan düşük riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğu sonucuna varmışlardır [136], benzer şekilde Ata ve ark, 300 gebe ile yaptıkları çalışmalarında PLR'nin ilk trimesterdeki düşüklerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve ekonomik, kolayca ölçülebilen trombosit indekslerinin fetal kayıpları tahmin etmek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir [138]. Çalışma sonuçlarımız da bu çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda, çalışma grubundakilerin PLT ve nötrofil değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş NLR değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %12,4 oranında artacağı saptanmıştır.

Inflamatuvar markerlar ile abortus prognozu üzerinde yayınlar olmasına rağmen, inflamatuvar markerlardan SIRI'nin abortuslar da dahil gebelik komplikasyonları ile ilişkisi üzerindeki çalışmalar henüz literatürde sınırlıdır. Çalışmamızda, çalışma grubundakilerin SIRI ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu olduğu saptanmıştır. Literatürde SIRI ile abortus arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür kısıtlı olmakla birlikte, Sert ve Bülbül missed abortusları öngörmede Sistemik immün inflamatuvar indeksin (SII) (trombosit sayısı × nötrofil sayısı)/ lenfosit) etkinliğini araştırmışlar ve çalışmalarına 142 missed abortus, 142 normal gebeliği olan hastayı dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda SIRI'nin missed abort grubunda belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlar ve missed abortusları öngörmede etkili bir marker olabileceğini belirtmişlerdir [141].

Çalışmamızın retrospektif, tek merkezli bir çalışma olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısını azlığı, grubun homojen olması kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bununla birlikte, çalışmamızın abortus tehditi yaşayan hastalarda kolay ulaşılır, ucuz bir parametre olan, gebeliğin her trimesterinde rutin olarak yapılan tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanabilen ve henüz literatürde yeterince yer bulmamış

olan SIRI deęerinin abortus prognozunu tahin etmede etkili olabileceęini gstermiř olmasının önemli olduęu kanaatindeyiz. Bu konunun geniř kapsamlı, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalıřmalar ile desteklenmesinin önemli olduęu dūřüncesindeyiz.



6. SONUÇLAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları polikliniğine başvuran 1 Temmuz 2019- 31 Aralık 2022 yılları arasında abortus imminens ön tanısıyla başvuru yapmış olup takip sürecinde abort eden 83 hasta (çalışma grubu) ile gebeliği sağlıklı olarak devam eden 120 (kontrol grubu) hastanın Sistemik İnflamatuvar İndeks Değeri'nin karşılaştırıldığı bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- Çalışma grubunun yaş ortalaması $30,72\pm 6,17$, kontrol grubunun yaş ortalaması $30,19\pm 5,97$ olup, gruplar arasında yaş ortalamaları açısından fark izlenmemiştir ($Z=-0,661$, $p=0,509$).
- Gruplar arasında çalışma durumu, eğitim ve eş eğitimi düzeyi, gelir seviyesi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu saptanmıştır.
- Grupların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında, lekelenme şeklinde kanama ile abdominal ağrı şikayetleri arasında fark bulunmamışken ($p>0,05$), çalışma grubunda belirgin kanama ve pelvik ağrı şikayetlerinin daha fazla olduğu izlenmiştir ($\chi^2=18,729$, $p<0,001$; $\chi^2=23,274$; $p<0,001$). Gebeliği abortla sonuçlanan grupta belirgin kanama %41,0 oranında görülmüşken, bu oran kontrol grubunda %14,2; pelvik ağrı çalışma grubunda %45,8 iken, kontrol grubunda %15,0 olarak saptanmıştır.
- Gruplar arasında Hb, monosit, lenfosit, ALT, AST ve lenfosit/monosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Gruplar arasında PLT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,396$; $p=0,017$). Çalışma grubundakilerin PLT değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

- Gruplar arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($Z=-4,279$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin nötrofil değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.
- Gruplar arasında nötrofil/lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir ($Z=-3,768$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin nötrofil/lenfosit oranı değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
- Gruplar arasında ortalama SIRİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,178$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin SIRİ ortalamalarının, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
- Abort durumu baz alınarak ve tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bütün parametreler kullanılarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; NLR ve SIRİ değerlerinin, abort durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). SIRİ değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %25,4 oranında artacağı saptanmıştır ($OR=1,254$). NLR değeri 1 birim arttığında, abort riskinin %12,4 oranında artacağı saptanmıştır ($OR=1,124$).
- Abort durumuna göre SIRİ değerine ilişkin ROC eğrisi incelendiğinde; %68,7 sensitivite ve %65,8 spesifite ile optimal SIRİ cut-off değeri $\geq 2,111$ olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Abortus imminens tanısı alıp abort eden gebelerle abortus imminens tanısı alıp gebeliği miada kadar sağlıklı ulaşan gebeler inflamasyon markeleri açısından karşılaştırıldığında, başta SIRİ olmak üzere inflamasyon markerlarının abort eden grupta yüksek saptanması gebeliğin prognozunu öngörmede etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürde inflamatuvar belirteçlerin abortus imminens tanısı almış gebelerde gebelik prognozunu öngörmedeki rolü ile ilgili

alışmalar kısıtlı olup SIRI bu konuda yeni yeni incelenmeye başlanmış bir markerdir. Çalışma sonuçlarımız da baz alınarak, bu konunun çok merkezli, prospektif, geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin önemli olacağı görüşünde yiz.



KAYNAKLAR

- [1] C. Katar-Yildirim, A. Tokmak, C. Yildirim, O. Erel, and A. T. Caglar, "Investigation of serum thiol/disulphide homeostasis in patients with abortus imminens.," *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 31, no. 18, pp. 2457–2462, Sep. 2018, doi: 10.1080/14767058.2017.1344962.
- [2] P. Kaufmann, S. Black, and B. Huppertz, "Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia." *Biol Reprod*, vol. 69, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2003, doi: 10.1095/biolreprod.102.014977.
- [3] M. Pawelec *et al.*, "Initiation of preterm labor.," *Adv Clin Exp Med*, vol. 22, no. 2, pp. 283–8, 2013.
- [4] J. L. Weiss *et al.*, "Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, no. 3, pp. 745–50, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.
- [5] M. Zhu *et al.*, "Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer.," *Clin Chim Acta*, vol. 483, pp. 296–302, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.cca.2018.05.025.
- [6] B. Chao, X. Ju, L. Zhang, X. Xu, and Y. Zhao, "A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 766, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00766.
- [7] "Cunningham, F., et al., Chapter 6. 24 ed. Obstetrics Williams. 2014: Mc Graw–Hill Companies. 350-376. "
- [8] "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. "
- [9] A. J. Wilcox *et al.*, "Incidence of early loss of pregnancy.," *N Engl J Med*, vol. 319, no. 4, pp. 189–94, Jul. 1988, doi: 10.1056/NEJM198807283190401.
- [10] S. K. Rodgers, C. Chang, J. T. DeBardleben, and M. M. Horrow, "Normal and Abnormal US Findings in Early First-Trimester Pregnancy: Review of the Society of Radiologists in Ultrasound 2012 Consensus Panel Recommendations.," *Radiographics*, vol. 35, no. 7, pp. 2135–48, 2015, doi: 10.1148/rg.2015150092.
- [11] K. T. Barnhart, "Clinical practice. Ectopic pregnancy.," *N Engl J Med*, vol. 361, no. 4, pp. 379–87, Jul. 2009, doi: 10.1056/NEJMcp0810384.
- [12] "ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 121, no. 6, pp. 1394–1406, Jun. 2013, doi: 10.1097/01.AOG.0000431056.79334.cc.

- [13] M. D. Creinin, J. L. Schwartz, R. S. Guido, and H. C. Pymar, "Early pregnancy failure--current management concepts.," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 56, no. 2, pp. 105–13, Feb. 2001, doi: 10.1097/00006254-200102000-00024.
- [14] "Aksu, F., et al., Terapötik abortus. Cerrahpaşa j med, 1998. 29(4): p. 175-179. "
- [15] A. Kavanagh, S. Wielding, R. Cochrane, J. Sim, A. Johnstone, and S. Cameron, "'Abortion' or 'termination of pregnancy'? Views from abortion care providers in Scotland, UK.," *BMJ Sex Reprod Health*, vol. 44, no. 2, pp. 122–127, Apr. 2018, doi: 10.1136/bmjsexrh-2017-101925.
- [16] "Gazete, R., Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük. 1983. "
- [17] H. Carp, "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage.," *Gynecol Endocrinol*, vol. 31, no. 6, pp. 422–30, Jun. 2015, doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
- [18] "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. "
- [19] "Hoffman, B., et al., Chapter 1. 2 ed. Williams Gynecology. 2015. "
- [20] E. Jauniaux, B. Gulbis, A. Jamil, and D. Jurkovic, "Evaluation of the role of maternal serum high-sensitivity C-reactive protein in predicting early pregnancy failure.," *Reprod Biomed Online*, vol. 30, no. 3, pp. 268–74, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.009.
- [21] "Hoffman, B., et al., Chapter 18. Anatomic disorders. Williams gynecology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2012."
- [22] H.-L. Wu, S. Marwah, P. Wang, Q.-M. Wang, and X.-W. Chen, "Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis.," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 1664, May 2017, doi: 10.1038/s41598-017-01892-0.
- [23] "Koltan, S.O., Habitüel Abortusun Araştırılması ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 2007. 3(5): p. 32-38. "
- [24] A. Udoh, E. E. Effa, O. Oduwale, B. O. Okusanya, and O. Okafo, "Antibiotics for treating septic abortion.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 7, no. 7, p. CD011528, Jul. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD011528.pub2.
- [25] J. E. Warren and R. M. Silver, "Genetics of pregnancy loss.," *Clin Obstet Gynecol*, vol. 51, no. 1, pp. 84–95, Mar. 2008, doi: 10.1097/GRF.0b013e318161719c.
- [26] "Ayhan, A., et al., Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008. "
- [27] P. R. Wyatt, T. Owolabi, C. Meier, and T. Huang, "Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, no. 1, pp. 240–6, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.099.

- [28] B. Gellersen, I. A. Brosens, and J. J. Brosens, "Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives.," *Semin Reprod Med*, vol. 25, no. 6, pp. 445–53, Nov. 2007, doi: 10.1055/s-2007-991042.
- [29] L. E. Glover *et al.*, "Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility.," *Am J Reprod Immunol*, vol. 79, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1111/aji.12817.
- [30] J. S. Hunt, "Stranger in a strange land.," *Immunol Rev*, vol. 213, pp. 36–47, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00436.x.
- [31] V. M. Abrahams, Y. M. Kim, S. L. Straszewski, R. Romero, and G. Mor, "Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy.," *Am J Reprod Immunol*, vol. 51, no. 4, pp. 275–82, Apr. 2004, doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x.
- [32] "Cunningham, F., et al., Chapter 11. 24 ed. Williams obstetrics. 2014: Mcgraw-hill. 829-861.36".
- [33] "Porter, T., et al., Danforth's Obstetrics and Gynecology. 2008. ".
- [34] M. D. Stephenson, K. A. Awartani, and W. P. Robinson, "Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study.," *Hum Reprod*, vol. 17, no. 2, pp. 446–51, Feb. 2002, doi: 10.1093/humrep/17.2.446.
- [35] S. Jin, S. Li, J. Long, L. Li, and Z. Tan, "[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*, vol. 37, no. 3, pp. 399–403, May 2006.
- [36] J. Szekeres-Bartho and B. Polgar, "PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor.," *Am J Reprod Immunol*, vol. 64, no. 2, pp. 77–86, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00833.x.
- [37] L. Duan, D. Yan, W. Zeng, X. Yang, and Q. Wei, "Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes.," *Early Hum Dev*, vol. 86, no. 1, pp. 41–3, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.12.007.
- [38] "Bazer, F.W., Endocrinology of pregnancy. Vol. 9. 2012: Springer Science & Business Media. ".
- [39] K. J. Ward, "Genetic factors in recurrent pregnancy loss.," *Semin Reprod Med*, vol. 18, no. 4, pp. 425–32, 2000, doi: 10.1055/s-2000-13732.
- [40] T. Philipp, K. Philipp, A. Reiner, F. Beer, and D. K. Kalousek, "Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies.," *Hum Reprod*, vol. 18, no. 8, pp. 1724–32, Aug. 2003, doi: 10.1093/humrep/deg309.
- [41] S. Sierra and M. Stephenson, "Genetics of recurrent pregnancy loss.," *Semin Reprod Med*, vol. 24, no. 1, pp. 17–24, Feb. 2006, doi: 10.1055/s-2006-931797.

- [42] K. Bianco, A. B. Caughey, B. L. Shaffer, R. Davis, and M. E. Norton, "History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 107, no. 5, pp. 1098–102, May 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000215560.86673.22.
- [43] "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. ".
- [44] American College of Obstetricians and Gynecologists, "ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists.," *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 78, no. 2, pp. 179–90, Aug. 2002, doi: 10.1016/s0020-7292(02)00197-2.
- [45] M. Penta *et al.*, "Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy.," *New Microbiol*, vol. 26, no. 4, pp. 329–37, Oct. 2003.
- [46] R. Castañeda, D. Lechuga, R. I. Ramos, C. Magos, M. Orozco, and H. Martínez, "Endemic goiter in pregnant women: utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests.," *BJOG*, vol. 109, no. 12, pp. 1366–72, Dec. 2002.
- [47] E. van den Boogaard *et al.*, "Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review.," *Hum Reprod Update*, vol. 17, no. 5, pp. 605–19, 2011, doi: 10.1093/humupd/dmr024.
- [48] K. Poppe, B. Velkeniers, and D. Glinde, "The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy.," *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, vol. 4, no. 7, pp. 394–405, Jul. 2008, doi: 10.1038/ncpendmet0846.
- [49] J. Abramson and A. Stagnaro-Green, "Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story.," *Thyroid*, vol. 11, no. 1, pp. 57–63, Jan. 2001, doi: 10.1089/10507250150500676.
- [50] R. Rai and L. Regan, "Recurrent miscarriage.," *Lancet*, vol. 368, no. 9535, pp. 601–11, Aug. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)9204-0.
- [51] O. B. Christiansen *et al.*, "Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss.," *Fertil Steril*, vol. 83, no. 4, pp. 821–39, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.018.
- [52] N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior, and R. Simmons, "Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study.," *BJOG*, vol. 114, no. 2, pp. 170–86, Feb. 2007, doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.
- [53] G. Ruiz-Irastorza *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*, vol. 20, no. 2, pp. 206–18, Feb. 2011, doi: 10.1177/0961203310395803.

- [54] S. Dukhovny, P. Zutshi, and J. F. Abbott, "Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management.," *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 16, no. 6, pp. 451–8, Dec. 2009, doi: 10.1097/MED.0b013e328332b808.
- [55] R. I. Mazze and B. Källén, "Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 161, no. 5, pp. 1178–85, Nov. 1989, doi: 10.1016/0002-9378(89)90659-5.
- [56] K. Kleinhaus, M. Perrin, Y. Friedlander, O. Paltiel, D. Malaspina, and S. Harlap, "Paternal age and spontaneous abortion.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 108, no. 2, pp. 369–77, Aug. 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000224606.26514.3a.
- [57] D. T. Carrell *et al.*, "Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss.," *Arch Androl*, vol. 49, no. 1, pp. 49–55, 2003, doi: 10.1080/01485010290099390.
- [58] C. Breeze, "Early pregnancy bleeding.," *Aust Fam Physician*, vol. 45, no. 5, pp. 283–6, May 2016.
- [59] E. Hendriks, H. MacNaughton, and M. C. MacKenzie, "First Trimester Bleeding: Evaluation and Management.," *Am Fam Physician*, vol. 99, no. 3, pp. 166–174, Feb. 2019.
- [60] A. Storey, K. White, K. Treder, E. Woodhams, S. Bell, and R. Cannon, "First-Trimester Abortion Complications: Simulation Cases for OB/GYN Residents in Sepsis and Hemorrhage.," *MedEdPORTAL*, vol. 16, p. 10995, Oct. 2020, doi: 10.15766/mep_2374-8265.10995.
- [61] "Alves, C. and A. Rapp, Spontaneous Abortion, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).".
- [62] "T, A. and Ş. Ş, Jinekoloji. 2 ed. Abortus. 2001, İstanbul: Nobel. 533-545. ".
- [63] K. T. Barnhart, M. D. Sammel, P. F. Rinaudo, L. Zhou, A. C. Hummel, and W. Guo, "Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 104, no. 1, pp. 50–5, Jul. 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12.
- [64] P. P. Pereira, F. R. Cabar, Ú. T. Gomez, and R. P. V. Francisco, "Pregnancy of unknown location.," *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 74, p. e1111, 2019, doi: 10.6061/clinics/2019/e1111.
- [65] "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. ".
- [66] "The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 125, no. 5, pp. 1258–1267, May 2015, doi: 10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25.

- [67] P. M. Doubilet *et al.*, “Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester.” *N Engl J Med*, vol. 369, no. 15, pp. 1443–51, Oct. 2013, doi: 10.1056/NEJMra1302417.
- [68] P. M. Doubilet 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*, vol. 236, no. 2, pp. 643–6, Aug. 2005, doi: 10.1148/radiol.2362040880.
- [69] M. G. Tuuli, S. M. Norman, A. O. Odibo, G. A. Macones, and A. G. Cahill, “Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis.” *Obstetrics and gynecology*, vol. 117, no. 5, pp. 1205–1212, May 2011, doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.
- [70] A. Sotiriadis, S. Papatheodorou, and G. Makrydimas, “Threatened miscarriage: evaluation and management.” *BMJ*, vol. 329, no. 7458, pp. 152–5, Jul. 2004, doi: 10.1136/bmj.329.7458.152.
- [71] P. Florio, S. Luisi, D. D’Antona, F. M. Severi, G. Rago, and F. Petraglia, “Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion.” *Fertil Steril*, vol. 81, no. 2, pp. 468–70, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.008.
- [72] A. Aleman, F. Althabe, J. Belizán, and E. Bergel, “Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage.” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2005, no. 2, p. CD003576, Apr. 2005, doi: 10.1002/14651858.CD003576.pub2.
- [73] D. M. Haas and P. S. Ramsey, “Progestogen for preventing miscarriage.” *Cochrane Database Syst Rev*, no. 10, p. CD003511, Oct. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub3.
- [74] J. Kalinka and J. Szekeres-Bartho, “The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion.” *Am J Reprod Immunol*, vol. 53, no. 4, pp. 166–71, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1600-0897.2005.00261.x.
- [75] L. Costabile, S. Gerli, C. Manna, D. Rossetti, G. C. Di Renzo, and V. Unfer, “A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles.” *Fertil Steril*, vol. 76, no. 2, pp. 394–6, Aug. 2001, doi: 10.1016/s0015-0282(01)01901-x.
- [76] J. Zhou *et al.*, “The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment.” *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 30, no. 4, pp. 406–410, Feb. 2017, doi: 10.1080/14767058.2016.1174682.
- [77] A. N. Evrenos, A. N. Cakir Gungor, C. Gulerman, and E. Cosar, “Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester.” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 289, no. 3, pp. 499–504, Mar. 2014, doi: 10.1007/s00404-013-2979-5.

- [78] W. E. Gibbons, J. P. Toner, P. Hamacher, and P. Kolm, "Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program.," *Fertil Steril*, vol. 69, no. 1, pp. 96–101, Jan. 1998, doi: 10.1016/s0015-0282(97)00457-3.
- [79] G. C. Di Renzo, I. Giardina, G. Clerici, E. Brillo, and S. Gerli, "Progesterone in normal and pathological pregnancy.," *Horm Mol Biol Clin Investig*, vol. 27, no. 1, pp. 35–48, Jul. 2016, doi: 10.1515/hmbci-2016-0038.
- [80] A. L. Yoham and D. Casadesus, *Rho(D) Immune Globulin*. 2023.
- [81] A. Romo, R. Carceller, and J. Tobajas, "Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology.," *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 6 Suppl 3, pp. 332–6, Feb. 2009.
- [82] H. Vorherr, "Factors influencing fetal growth.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 142, no. 5, pp. 577–88, Mar. 1982, doi: 10.1016/0002-9378(82)90765-7.
- [83] J. A. Owens, "Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors.," *Reprod Fertil Dev*, vol. 3, no. 5, pp. 501–17, 1991, doi: 10.1071/rd9910501.
- [84] D. Sharma, S. Shastri, and P. Sharma, "Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects.," *Clin Med Insights Pediatr*, vol. 10, pp. 67–83, 2016, doi: 10.4137/CMPed.S40070.
- [85] K. M. Groom and A. L. David, "The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 218, no. 2S, pp. S829–S840, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.
- [86] R. Romero *et al.*, "The preterm parturition syndrome.," *BJOG*, vol. 113 Suppl 3, no. Suppl 3, pp. 17–42, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
- [87] B. Jacobsson, S. Saltvedt, A.-K. Wikström, N.-H. Morken, Å. Leijonhufvud, and H. Hagberg, "[Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment].," *Lakartidningen*, vol. 116, Oct. 2019.
- [88] R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, and R. Romero, "Epidemiology and causes of preterm birth.," *Lancet*, vol. 371, no. 9606, pp. 75–84, Jan. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- [89] "Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, no. 1, pp. S1–S22, Jul. 2000.
- [90] B. M. Sibai, "Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 102, no. 1, pp. 181–92, Jul. 2003, doi: 10.1016/s0029-7844(03)00475-7.
- [91] "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 122, no. 5, pp. 1122–1131, Nov. 2013, doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

- [92] B. M. Sibai and C. L. Stella, "Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 200, no. 5, pp. 481.e1–7, May 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.
- [93] L. Leeman, L. T. Dresang, and P. Fontaine, "Hypertensive Disorders of Pregnancy.," *Am Fam Physician*, vol. 93, no. 2, pp. 121–7, Jan. 2016.
- [94] "ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 133, no. 1, p. 1, Jan. 2019, doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
- [95] C. V Ananth, C. M. Duzyj, S. Yadava, M. Schwebel, A. T. N. Tita, and K. S. Joseph, "Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010.," *Hypertension*, vol. 74, no. 5, pp. 1089–1095, Nov. 2019, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968.
- [96] L. A. Magee *et al.*, "Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy.," *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 5, pp. 407–417, Jan. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1404595.
- [97] N. Rabie, E. Magann, S. Steelman, and S. Ounpraseuth, "Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis.," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 49, no. 4, pp. 442–449, Apr. 2017, doi: 10.1002/uog.15929.
- [98] J. F. Peipert and A. E. Donnerfeld, "Oligohydramnios: a review.," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 46, no. 6, pp. 325–39, Jun. 1991, doi: 10.1097/00006254-199106000-00002.
- [99] A. Hamza, D. Herr, E. F. Solomayer, and G. Meyberg-Solomayer, "Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy.," *Geburtshilfe Frauenheilkd*, vol. 73, no. 12, pp. 1241–1246, Dec. 2013, doi: 10.1055/s-0033-1360163.
- [100] American Diabetes Association, "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018.," *Diabetes Care*, vol. 41, no. Suppl 1, pp. S13–S27, Jan. 2018, doi: 10.2337/dc18-S002.
- [101] L. Bellamy, J.-P. Casas, A. D. Hingorani, and D. Williams, "Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.," *Lancet*, vol. 373, no. 9677, pp. 1773–9, May 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
- [102] HAPO Study Cooperative Research Group *et al.*, "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.," *N Engl J Med*, vol. 358, no. 19, pp. 1991–2002, May 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
- [103] "Organization, W.H., Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013, World Health Organization. ".
- [104] E. D. Szmuiłowicz, J. L. Josefson, and B. E. Metzger, "Gestational Diabetes Mellitus.," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 48, no. 3, pp. 479–493, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001.

- [105] A. B. Caughey, J. N. Robinson, and E. R. Norwitz, "Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes.," *Rev Obstet Gynecol*, vol. 1, no. 1, pp. 11–22, 2008.
- [106] B. M. Mercer *et al.*, "The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 206, no. 2, pp. 145.e1–9, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ajog.2011.08.028.
- [107] R. L. Naeye and E. C. Peters, "Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes.," *Lancet*, vol. 1, no. 8161, pp. 192–4, Jan. 1980, doi: 10.1016/s0140-6736(80)90674-1.
- [108] R. M. Nilsen, S. E. Vollset, S. A. Rasmussen, P. M. Ueland, and A. K. Daltveit, "Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study.," *Am J Epidemiol*, vol. 167, no. 7, pp. 867–74, Apr. 2008, doi: 10.1093/aje/kwm373.
- [109] P. Baumann, S. C. Blackwell, C. Schild, S. M. Berry, and H. J. Friedrich, "Mathematic modeling to predict abruptio placentae.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, no. 4, pp. 815–22, Oct. 2000, doi: 10.1067/mob.2000.108847.
- [110] K. L. Downes, K. L. Grantz, and E. D. Shenassa, "Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review.," *Am J Perinatol*, vol. 34, no. 10, pp. 935–957, Aug. 2017, doi: 10.1055/s-0037-1599149.
- [111] Y. Wang, C. Hu, N. Pan, C. Chen, and R. Wu, "Prophylactic uterine artery embolization in second-trimester pregnancy termination with complete placenta previa.," *J Int Med Res*, vol. 47, no. 1, pp. 345–352, Jan. 2019, doi: 10.1177/0300060518801455.
- [112] J. M. Crane, M. C. Van den Hof, L. Dodds, B. A. Armson, and R. Liston, "Maternal complications with placenta previa.," *Am J Perinatol*, vol. 17, no. 2, pp. 101–5, 2000, doi: 10.1055/s-2000-9269.
- [113] R. M. Silver and D. W. Branch, "Placenta Accreta Spectrum.," *N Engl J Med*, vol. 378, no. 16, pp. 1529–1536, Apr. 2018, doi: 10.1056/NEJMcp1709324.
- [114] N.-D. Pantzaris, C. Platanaki, C. Pierrako, V. Karamouzos, and D. Velissaris, "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*, vol. 6, no. 1, pp. 43–46, Mar. 2018, doi: 10.2478/jtim-2018-0009.
- [115] Y. Huang *et al.*, "Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis.," *Int Immunopharmacol*, vol. 57, pp. 43–46, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.008.
- [116] V. D. Joshi, D. V Kalvakolanu, and A. S. Cross, "Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis.," *FEBS Lett*, vol. 555, no. 2, pp. 180–4, Dec. 2003, doi: 10.1016/s0014-5793(03)01271-7.

- [117] B. E. Kurtul and P. A. Ozer, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review.," *Int J Ophthalmol*, vol. 12, no. 12, pp. 1951–1958, 2019, doi: 10.18240/ijo.2019.12.18.
- [118] M. Karaman *et al.*, "The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension.," *Clin Exp Hypertens*, vol. 35, no. 7, pp. 516–22, 2013, doi: 10.3109/10641963.2012.758734.
- [119] S. Balta, E. Kurtoglu, U. Kucuk, S. Demirkol, and C. Ozturk, "Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool.," *Expert Rev Cardiovasc Ther*, vol. 12, no. 5, pp. 537–8, May 2014, doi: 10.1586/14779072.2014.902309.
- [120] S. Gökhan, A. Ozhasenekler, H. Mansur Durgun, E. Akil, M. Ustündag, and M. Orak, "Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack.," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 17, no. 5, pp. 653–7, Mar. 2013.
- [121] B. D. Horne *et al.*, "Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?," *J Am Coll Cardiol*, vol. 45, no. 10, pp. 1638–43, May 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054.
- [122] S. Tokgoz, M. Kayrak, Z. Akpınar, A. Seyithanoğlu, F. Güney, and B. Yürüten, "Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke.," *J Stroke Cerebrovasc Dis*, vol. 22, no. 7, pp. 1169–74, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011.
- [123] T. M. Bhat, M. E. Afari, and L. A. Garcia, "Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review.," *Expert Rev Cardiovasc Ther*, vol. 14, no. 7, pp. 871–5, Jul. 2016, doi: 10.1586/14779072.2016.1165091.
- [124] A. Tsujimura, N. Kawamura, T. Ichimura, K.-I. Honda, O. Ishiko, and S. Ogita, "Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas.," *Int J Oncol*, vol. 20, no. 2, pp. 361–5, Feb. 2002.
- [125] B. K. Duffy, H. S. Gurm, V. Rajagopal, R. Gupta, S. G. Ellis, and D. L. Bhatt, "Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention.," *Am J Cardiol*, vol. 97, no. 7, pp. 993–6, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.10.034.
- [126] V. Asher, J. Lee, A. Innamaa, and A. Bali, "Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer.," *Clin Transl Oncol*, vol. 13, no. 7, pp. 499–503, Jul. 2011, doi: 10.1007/s12094-011-0687-9.
- [127] R. A. Smith *et al.*, "Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma.," *Am J Surg*, vol. 197, no. 4, pp. 466–72, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.057.
- [128] B. Azab, N. Shah, M. Akerman, and J. T. McGinn, "Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction.," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 34, no. 3, pp. 326–34, Oct. 2012, doi: 10.1007/s11239-012-0718-6.

- [129] K. Turkmen, "Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients.," *Hemodial Int*, vol. 17, no. 4, p. 670, Oct. 2013, doi: 10.1111/hdi.12095.
- [130] P. Ferroni *et al.*, "Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio," *Int J Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. 1234–1240, Mar. 2015, doi: 10.1002/ijc.29076.
- [131] S. Raungkaewmanee, S. Tangjitgamol, S. Manusirivithaya, S. Srijaipracharoen, and T. Thavaramara, "Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer.," *J Gynecol Oncol*, vol. 23, no. 4, pp. 265–73, Oct. 2012, doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.265.
- [132] F. M. S. Basama and F. Crosfill, "The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage.," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 270, no. 2, pp. 86–90, Sep. 2004, doi: 10.1007/s00404-003-0475-z.
- [133] R. Hasan, D. D. Baird, A. H. Herring, A. F. Olshan, M. L. Jonsson Funk, and K. E. Hartmann, "Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 114, no. 4, pp. 860–867, Oct. 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b79796.
- [134] N. A. du Fossé, M.-L. P. van der Hoorn, J. M. M. van Lith, S. le Cessie, and E. E. L. O. Lashley, "Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis.," *Hum Reprod Update*, vol. 26, no. 5, pp. 650–669, Sep. 2020, doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
- [135] E. Jauniaux, B. Gulbis, and G. J. Burton, "The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus--a review.," *Placenta*, vol. 24 Suppl A, pp. S86-93, Apr. 2003, doi: 10.1053/plac.2002.0932.
- [136] F. Y. Bas, E. N. Tola, S. Sak, and B. A. Cankaya, "The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion.," *Pak J Med Sci*, vol. 34, no. 6, pp. 1381–1385, 2018, doi: 10.12669/pjms.346.15939.
- [137] B. Chao, X. Ju, L. Zhang, X. Xu, and Y. Zhao, "A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 766, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00766.
- [138] H. Cho *et al.*, "Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment.," *Cancer Immunol Immunother*, vol. 58, no. 1, pp. 15–23, Jan. 2009, doi: 10.1007/s00262-008-0516-3.
- [139] M. A. MacLean, R. Wilson, J. A. Thomson, S. Krishnamurthy, and J. J. Walker, "Changes in immunologic parameters in normal pregnancy and spontaneous abortion.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 165, no. 4 Pt 1, pp. 890–5, Oct. 1991, doi: 10.1016/0002-9378(91)90434-s.

- [140] Q.-T. Feng *et al.*, “The benefits of higher LMR for early threatened abortion: A retrospective cohort study.,” *PLoS One*, vol. 15, no. 4, p. e0231642, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0231642.
- [141] Sert Z.S. , Bülül R. Can the systemic Immune-Inflammation Index Be a Useful Marker for the Prediction of a Missed Abortion in the First Trimester of Pregnancy?. *Dubai Med J*,2022.DOI: 10.1159/000527888

