



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**VIABİLİTESİ ŞÜPHELİ ERKEN GEBELİKLERİN SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDE SERUM PROGESTERON VE SERİ BETA-HCG
SEVİYELERİ**

Dr. Mustafa Yıldız

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**VIABİLİTESİ ŞÜPHELİ ERKEN GEBELİKLERİN SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDE SERUM PROGESTERON VE SERİ BETA-HCG
SEVİYELERİ**

Dr. Mustafa Yıldız

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Veli Mihmanlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, en iyi şekilde yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, mesleki hayatım boyunca her an yanımda olduğunu hissedeceğim değerli hocam, klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Veli MİHMANLI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İdari sorumlumuz ve engin bilgileriyle bize her zaman ders veren uzmanımız Ahmet KILIÇKAYA'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan eğitim görevlimiz sayın Tolga TAŞÇI'ya ve başasistanlarımız sayın F. Nur ÇETİNKAYA, Orhan ŞAHİN ve Başak CINGİLLİOĞLU'na, çok önemli tecrübeler edindiğim değerli uzmanlarımız Emine PAŞMAKOĞLU, Nazire ERASLAN, Turhan ÖZKAN, Simten GENÇ, Arman K. YERAMYAN, Gökhan DEMİRAYAK, Nedim TOKGÖZOĞLU, Erdoğan GENÇ, Aydın KILINÇ, Hüseyin ŞAHİN, Dilasa P. KÖSE, Betül B. ALPTEKİN, İlkbal T. YÜKSEL, Berk BULUT, Erhan AKTÜRK, Yelda ZİNDAR, Burak ARSLAN, Müjde ŞEKEROĞLU ve Neslihan BADEMLER'e,

Uzmanlık eğitimim sürecince birlikte çalıştığımız, kliniğimizden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarım; İsmet, Gizem, Aras, Tuğba, Nazlı, Aytaj, Orkan, Hamit, Yücel, Fatma, Damla, Murat, Buse, Esra, Ayça, Ömer, Emre, Ferhat, Aybek, Yeşim, Beste, Yağmur, M.Ali, Neçirvan ve Hale'ye, tüm diğer branşlara ait hekim arkadaşlarıma, hemşire, ebe, anestezi teknisyeni ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni her zaman ilerlemem için daha fazla teşvik eden başta sevgili annem ve babama ve canım kardeşime ve benim hayatıma en güzel şekilde dokunan, yaptığım her eser ve ilerlememde bana ümit veren hayat arkadaşım, eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Mustafa YILDIZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ	3
2.2. ERKEN GEBELİK TERMİNOLOJİSİ.....	4
2.2.1. Lokalizasyonu Bilinmeyen Gebelik (PUL: Pregnancy of Unknown Location).....	4
2.2.2. Canlılığı Şüpheli Gebelik (PUV: Pregnancy of Uncertain Viability)....	5
2.2.3. Erken Gebelik Kayıpları	7
2.3. ULTRASON.....	11
2.3.1. Ultrasonun Tarihi	11
2.3.2. Ultrason Cihazının Bölümleri	12
2.3.3. Ultrasonun Çalışma Prensipleri.....	13
2.3.4. Obstetrik Ultrasonun Kullanım Amaçları ve Yararları.....	14
2.3.5. Birinci Trimester Ultrasonografisi	16
2.4. βETA-HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (β-hCG)	24
2.4.1. Human Koryonik Gonadotropinin (hCG) Tanımı, Biyokimyası ve Metabolizasyonu.....	24

2.4.2.	β -hCG'nin Fonksiyonu ve Klinik	25
2.5.	PROGESTERON	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.	Çalışma Tasarımı.....	30
3.2.	Çalışma Popülasyonu	30
3.3.	Çalışma Protokolü	31
3.4.	İstatistiksel Analiz	32
4.	BULGULAR.....	33
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ.....	55
7.	KAYNAKLAR.....	57
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ACR: American College of Radiology

AFP: Alfa-Feto Protein

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

ASUM: Australasian Society for Ultrasound in Medicine

CPU: Central Processing Unit

CRL: Crown-Rump Length

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

D&C: Dilatasyon Küretaj

EAA: Eğri Altı Alan

EGK: Erken Gebelik Kaybı

EGS: Empty Gestational Sac

FKA: Fetal Kalp Atımı

GS: Gestational Sac

GTN: Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi

hCG: human Chorionic Gonadotropin

IDSS: Intradesidual Sac Sign

IOG: Institute of Obstetrics & Gynecology

ISUOG: The International Society of Ultrasound in Obstetrics&Gynecology

IUG: İntrauterin Gebelik

IVF: İn-Vitro Fertilizasyon

L/S: Laparoskopi

mGSD: mean Gestastional Sac Diameter

MHz: Mega Hertz

NSD: Normal Spontan Doğum

PUL: Pregnancy of Unknown Location

PUV: Pregnancy of Uncertain Viability

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCR: Royal Collage of Radiologists

RCPI: Royal Collage of Physicians of Ireland

ROC: The Society of Gynecologists of Canada

SAT: Son Adet Tarihi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SGOC: The Society of Gynecologists of Canada

SİY: Sağlık İstatistikleri Yıllığı

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TV-USG: Transvaginal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

YK: Yolk Kesesi

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

β-hCG: Beta-human Chorionic Gonadotropin

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Gebelik Başarısızlığı ve Viabilite Açısından Şüpheli Gebeliklerin Ultrason bulguları (24).....	6
Tablo 2 : Non-viable Gebelik Kriterleri (35)	10
Tablo 3 : Birinci Trimester Ultrason Değerlendirmesi	15
Tablo 4 : Ultrasonun Avantaj ve Dezavantajları	15
Tablo 5 : Anormal Yolk kesesi ve özellikleri	21
Tablo 6 : McLennan ve Schluther, Robinson ve Fleming, Sahota ve arkadaşları ve Verburg ve arkadaşlarının ortaya attığı CRL denklemleri ve CRL ölçümlerine göre (mm) gebelik haftaları (69)	22
Tablo 7 : Çalışmaya katılan hastaların Anamnez, Ultrason ve Laboratuvar bulguları	33
Tablo 8 : Fetal kalp atımı pozitif ve negatif olan hastaların demografik özelliklerinin ve semptomların karşılaştırılması	35
Tablo 9 : FKA +/- gruplar arasında seri β -hCG ve artış yüzdesi karşılaştırılması....	37
Tablo 10 : FKA +/- gruplar arasında serum Progesteron değerinin karşılaştırılması .	39
Tablo 11 : FKA+/- gruplarında TV-USG bulguları ve ölçümlerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : İnsan embriyo, Carnegie Evre: 1-23. (Kyoto koleksiyonu)	3
Şekil 2 : Dussik ve ultrason cihazı – 1946.....	11
Şekil 3 : Ultrason cihazının yapısı	12
Şekil 4 : 1- Farklı dokularda Ultrasonik dalgaların yayılımı; A) Kemik: beyaza yakın, B) Mesane: siyaha yakın, C) Karaciğer: gri renkte gözüktür. 2- Ultrasonik dalgaların dokulardan yansıma miktarlarına göre oluşan terminoloji.....	14
Şekil 5 : İntrauterin Gebelik Kesesi ve ölçümü	17
Şekil 6 : Baş-popo mesafesi (CRL [crown-rump lenght]) 1- 60 mm (12+3 hafta) olan fetusta CRL ölçüm tekniği. Boynun gövdeyle aynı düzlemde (nötral). 2- 7,6 mm (6+5 hafta) erken hafta CRL ölçümü.	23
Şekil 7 : Gebelik haftası ve hCG grafiği.....	26
Şekil 8 : Progesteron Molekülü	27
Şekil 9 : Gebelik haftası ile maternal serum Progesteron konsantrasyonu.....	29
Şekil 10 : Başvuru semptomları ve FKA +/- gruplardaki sıklıkları	36
Şekil 11 : FKA +/- gruplarında ilk başvuru ve 48 saat sonraki kontrol serum β -hCG oranları	37
Şekil 12 : Serum β -hCG artış oranları ile Fetal kalp atımı oluşma olasılığı grafiği ..	38
Şekil 13 : FKA +/- grubu öngermede β -hCG artış yüzdesinin ROC analizi	39
Şekil 14 : FKA +/- gruplardaki serum Progesteron değeri	40
Şekil 15 : Serum Progesteron başlangıç değeri ile Fetal kalp atışı oluşma oranı grafiği	40
Şekil 16 : FKA +/- grubu öngermede serum Progesteron düzeyi ROC analizi.....	41
Şekil 17 : A- FKA +/- gruplarında Gestasyonel kese ve Embriyo görülme oranı, B- FKA +/- grubundaki mGSD ve CRL ölçümleri (mm)	42

ÖZET

AMAÇ: Canlılığı tespit edilemeyen intrauterin gebelik saptanan kadınlarda, fetal canlılığı ultrasondan önce öngörmek için maternal serum seri β -hCG'nin ikiye katlanma oranı ve tek bir başlangıç serum progesteron seviyesini değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Mart-Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 336 gebe "Prospektif gözlemsel" olarak değerlendirildi. Sadece transvaginal ultrasonografi (TV-USG) ile fetal viabilitesi şüpheli intrauterin gebelik (IUG) saptanan baş-popo uzunluğu (CRL)< 7mm ve ortalama gestasyonel kese çapı (mGSD)< 25mm, dahil edilme kriterlerini sağlayan verileri eksiksiz 100 gebe ile çalışma tamamlandı. Sağlıklı ve semptomatik hastalardan oluşan gruptan rutin olarak ilk başvuruda serum β -hCG ve progesteron alındı. Hastalar 48 saat sonra kontrol serum β -hCG için çağrıldı ve artış oranları hesaplandı. Erken gebelik kaybı tanısı; uluslararası standartlarda 7,11 ve 14 gün sonra deneyimli operatörler tarafından yapılan TV-USG ile konuldu. Hastalar fetal kalp atışı (FKA) pozitif ve negatif olarak ikiye ayrıldı. Gebelik sonuçları, β -hCG oranları ve progesteron değeri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Fetal kalp atışı (+)/(-) grupları arasında; maternal yaş, önceki gebelik anamnezi, uyruk, başvuru semptomları ve ultrason bulgularında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi. Son adet tarihine göre gebelik yaşı FKA (+) grupta ortalama $45,1\pm14$ gündü ve negatif grupta ise $51,3\pm14$ gün olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. β -hCG'nin her artış oranında ve serum progesteronun her değerinde, hastalara viabilite açısından literatürden farklı olarak sadece bir cut-off değil, bir yüzde hesaplandı ve tahmin modalitesi geliştirildi. B-hCG artış oranı; %31 iken FKA oluşma oranı %70, %49 iken %80, %73 artışta %90, %97 artışta %95 ve %181 artışta %100 olarak tespit edildi. Progesteron için ise; değeri: 5,9 ng/ml olduğunda FKA oluşma oranı %49, 10,5 ng/ml'de %69, 13,4 ng/ml'de %80, 18,0 ng/ml'de %90, 21,7 ng/ml'de %95, 29,3 ng/ml'de %99 ve 37,5 ng/ml ve üstünde ise %100 olduğu izlendi.

SONUÇ: Erken gebelikte tek başına seri β -hCG oranı ve tek başına serum progesteron seviyesi gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabilir. Çalışmamızda %31 gibi düşük oranlı β -hCG artışında ve 3,71 ng/ml gibi çok düşük başlangıç progesteron değerinde dahi canlı gebelik elde edilmiştir. Bu nedenle hekimler, gebelik kaybı tanısını erken koymamalıdır ve erken müdahalelerden kaçınılmalıdır. TV-USG, ülkemiz için olmasa bile batı ülkeleri için pahalı bir muayene aracıdır. Bu nedenle benzer çalışmaların yaygınlaşmasıyla oluşturulan tahmin modelleri geliştirilebilir. Bu, TV-USG muayenelerini ve sonuçlar için beklenen süreleri kısaltılabilir ve dolayısıyla ailelerin anksiyeteleri, hastane başvuruları ve sağlık masraflarının da azaltılması sağlanabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Erken gebelik kaybı, viabilite, β -hCG, progesteron.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study is to evaluate the doubling ratio of maternal serum β -hCG and the single serum progesterone levels in the women to understand the fetal vitality before ultrasound examination in the conditions where an intrauterine pregnancy with no vitality evidence was detected.

METHODS: 336 patients who visited the Obstetrics and Gynecology Clinic in SBU Okmeydanı Training and Research Hospital between March-December 2018 was evaluated by a “Prospective Observation” method. From the women who was examined with transvaginal ultrasound and detected with intrauterine pregnancy with a doubtful viability, Crown-rump Length (CRL) < 7mm and mean Gestational Sac Diameter (mGSD) < 25mm, 100 women who fulfills the criteria for inclusion in the study and whose data were complete included to the study. Serum β -hCG and progesterone was taken from patients who were either healthy or symptomatic in their first routine visits. Patients were called back after 48 hours to get control serum β -hCG and the levels of increasement were calculated. Early pregnancy loss is diagnosed by the help of the TV-USG which was conducted according international standards after 7, 11 or 14 days by experienced operators. Patients were grouped as fetal heartbeat (FHB) positive or negative. Pregnancy results were compared with β -hCG levels and progesterone values. SPSS 22.0 was used for the statistical analysis and $P < 0,05$ was accepted as significant.

RESULTS: No statistical significant result was obtained between FHB (+)/(-) groups based on maternal age, previous pregnancy anamnesis, nationality, first symptoms and ultrasound findings. In the FHB (+) group, pregnancy age according to last menstrual cycle was 45 ± 14 days and 51.3 ± 14 days in the negative group and this difference was statistically significant. For the every raise level of β -hCG ratio and for the every value of serum progesterone, differently from the literature, not only a cut-off but also a percentage was calculated for the patients and a prediction modality was developed. It was detected that, when the β -hCG ratio increase level was 31% the FHB development level was 70%. For the other β -hCG ratios of 49%, %73, %97, %181 and upper levels the FHB development ratios were %80, %90, %95 and %100 respectively. For the progesterone values of 5,9 ng/ml, 10,5 ng/ml,

13,4 ng/ml, 18,0 ng/ml, 21,7 ng/ml, 29,3 ng/ml, 37,5 ng/ml and upper levels the FHB development ratios were 49%, 69%, 80%, 90%, 95%, 99% and 100% respectively.

CONCLUSION: Solely serial β -hCG ratio and/or solely serum progesterone levels can be used for see the results of pregnancy in early pregnancy conditions. In our study, a low rate of β -hCG increase of 31% and a very low initial progesterone level of 3.71 ng / ml resulted in live pregnancy. Therefore, physicians should not diagnose pregnancy loss early and avoid early interventions. TV-USG is an expensive examination tool for western countries even if not for our country. For this reason, by the help of dissemination of similar studies the prediction models can be improved. This can lessen the TV-USG clinic examinations and decrease the waiting periods for the results, and thus reduce the families' anxiety, lessen the clinic visits and decrease the health costs.

KEYWORDS: Early pregnancy loss, viability, serial β -hCG, progesterone.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken gebelik kayıpları kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif dönemin sık karşılaşılan ve gebeliğin en sık komplikasyonu olarak bildirilen bir problemdir. Klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin yaklaşık %10 ila 15'inde görülür ve her üç kadından birini etkiler (1). Tüm gebelik kaybı vakalarının yaklaşık %80'i ilk üç aylık dönemde meydana gelir (2).

Kadınların erken gebeliklerinde tıbbi tavsiye almalarının en yaygın nedeni kanama ve ağrıdır. Bu durum kadınlar için önemli bir anksiyete nedenidir. β -hCG pozitifliği ile gebelik saptandığında, ilk olarak Transvaginal Ultrasonografi (TV-USG) ile gebeliğin lokalizasyonu yapılmalıdır. Pregnancy of Unknown Location'ların (PUL) yaklaşık üçte biri, ilk TV-USG'de görüntülenemeyecek kadar küçük olan intrauterin gebeliklerdir (IUG) (3). TV-USG ile IUG saptanması, heterotopik gebelik hariç, ektopik gebeliği dışlar ancak özellikle PUL'ların takibinde IUG'nin ilk saptandığı vizitte gebeliklerin canlılığı belirlenemez (3). Bir IUG saptandığında yapılması gereken en önemli ikinci adım canlılığın belirlenmesidir. Bu bir veya iki haftalık takip ziyaretleri kadınlar için uzun süreli kaygıya neden olabilir ayrıca bu ziyaretler, başvuru yapılan sağlık kuruluşunda maliyet ve iş yükünü arttırmaktadır (4).

Hasta yaşı, düşük öyküsü, semptomlar, gebelik yaşının Son adet tarihi (SAT) ile TV-USG arasındaki farkı, CRL, mGSD boyutu veya Yolk Kesesi (YK) boyutu, hematomun varlığını gibi belirteçler fetal canlılığı öngörebilir ancak tek başlarına teşhisi doğrulayamazlar (5). Pregnancy of Uncertain Viability (PUV) için gebelik canlılığı tanısı, ilk ultrason bulgusuna bağlı olarak, 7,11-14 gün sonra tekrar TV-USG muayenesi gerektirir. 7 ila 14 gün içinde kalp aktivitesi olan bir embriyo yokluğu erken gebelik kaybının teşhisini sağlar (6). Richardson ve ark. (7), erken gebeliklerde tanı belirsizliklerinin yüksek ve anlamlı derecede anksiyojenik olduğunu belirtmişlerdir.

Gebelik başarısızlığını tanımlamak için kullanılan cut-off değerlerinde mean Gestational Sac Diameter (mGSD) için 13 ila 25 mm ve Crown-Rump Length

(CRL) için 3 ila 8 mm arasında değişen, literatürde önemli farklılıklar vardır. Pexster ve ark. (8), CRL ve mGSD ölçüm doğruluğunda operatör arasında %20'ye varan varyasyonlar tespit etmiştir. Bu da erken gebelik kaybı teşhisinde ultrason ölçümlerinin subjektif olduğunu göstermektedir.

Abdallah ve ark. (9), fetal viabilitesi şüpheli erken gebeliklerde yaptıkları ve yanlış pozitiflik oranını en aza indirmek için belirledikleri “Gebelik başarısızlığı” kriterleri, (Fetal nod olmadan mGSD >25 mm, kardiyak aktivite olmadan CRL >7 mm) aynı zamanda, American College of Radiology’nin (ACR) 2012’de yayınlanan uygulama rehberinde ve ACOG’un 2015’te yayınladığı çalışma bülteninde de benimsenmiştir ve çalışmamızda da erken gebelik kaybı için, bu kriterler kullanılmıştır.

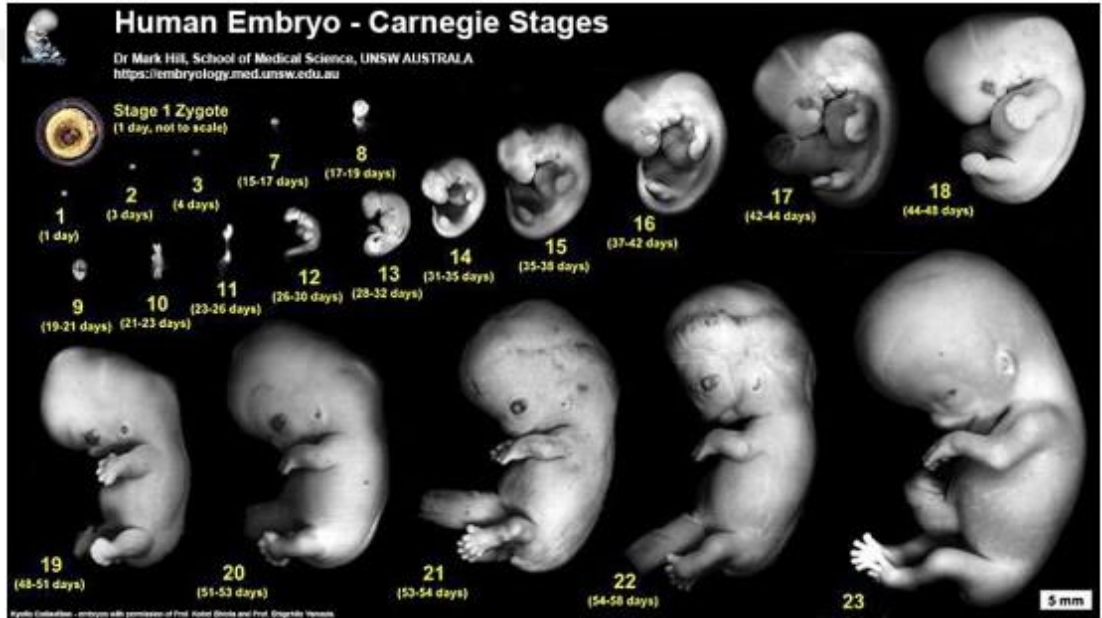
Erken gebeliklerde serum hCG’nin seri ölçümleri, artış yüzdeleri ile normal ve anormal gebeliklerin ayrımında önemli bir yere sahiptir. Ancak hCG değerleri için de literatürde önemli farklılıklar vardır (10). PUL ayrımında serum hCG ile aynı amaçla kullanılan serum progesteron ölçümünün de fetal viabilitenin öngörüsünde kullanılması önerilmiştir. Ancak bu belirteçlerin hiç birisinin IUG’lerde viabilitenin kesin teşhisi için bir cut-off değeri ya da tahmin gücü belirlenememiştir.

Bu çalışmanın amacı, intrauterin gebelik saptanan kadınlarda fetal canlılığı öngörmede maternal serum seri β -hCG ve tek bir serum Progesteron seviyesi ile TV-USG’yi karşılaştırmak ve sadece serum markerların viabilitenin öngörüsündeki rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Gebelik yaşı; konsepsiyonel yaştan 14 gün daha büyük olan menstrual veya gestasyonel yaştır. Embriyolojide, Streeter (1942) ve O’Rahilly ve Müller (1987) tarafından yapılan çalışmalara dayanan Carnegie evreleri, vertebralı embriyosunun gelişimsel kronolojisini açıklayan 23 aşamalı bir standart sistemdir ve ultrason ile görselleştirilen gelişim, bu sistemin “Gelişim Zaman Çizelgesi”ne yakın bir şekilde tanımlanır (Şekil-1) (11).



Şekil 1 : İnsan embriyo, Carnegie Evre: 1-23. (Kyoto koleksiyonu)

Fertilizasyon ile başlayan Evre-1’den, humerusta kemikleşme ile devam eden Evre-23’e kadar olan, “embriyo” isimlendirmesinin “fetus” olarak değiştiği, post ovulatuar yaklaşık 56-57 günü kapsar (11). Embriyo, ultrasonla tespit edilebildiğinde genellikle 1-2 mm’dir ve uzunluğu günde yaklaşık 1 mm artmaktadır. Sefalik ve kaudal uçlar, embriyo yaklaşık 12 mm (53 gün) olana dek ayırt edilemez (12).

Embriyonik dönem ilk 8 haftadır ve organogenezisin gerçekleştiği dönemdir (13,14). Embriyoda ilk fonksiyon görmeye başlayan organ kalptir (14). İlk kalp atışı

yaklaşık 6. haftada yani daha embriyo 1-2 mm iken izlenebilir (15). 4. haftada ayrıca Nöral plak oluşur ve nöral tüpü oluşturmak için katlanır (16). Nöral tüpün kranial ucu SAT'a göre 38. gün, kaudal ucu ise 40. gün kapanır (13,15). Normal gebelikte 10. haftada fetal idrar yapımı başlayana kadar amniyon, koryon ve CRL büyümesi paraleldir ancak bu tarihten sonra amniotik kavite hızla büyür (14). Embriyonik morfoloji 7-8. haftaya kadar ultrasonik olarak herhangi bir özellik göstermez (17). Sekizinci haftada kafaya ait kıvrım vücuttan ayrılabilir hale gelir ve 4 ekstremitte tomurcuğu izlenir. Gelişmekte olan arka beyin, rombensefalon, 8-10. haftalarda oldukça belirgindir ve kafada yuvarlak anekoik bir yapı olarak izlenir. Embriyo hareketleri 8-8,5 haftada izlenebilir (13,17,18).

2.2. ERKEN GEBELİK TERMİNOLOJİSİ

2.2.1. Lokalizasyonu Bilinmeyen Gebelik (PUL: Pregnancy of Unknown Location)

Lokalizasyonu bilinmeyen gebelik (PUL), gebelik testinin pozitif olduğu durum olarak tanımlanır ancak TV-USG ile IUG veya ektrauterin gebelik belirtileri yoktur (19). İlk ultrasonda uterin kavitede IUG saptanamaması ve adnekslerin normal olarak izlenmesi gerekir. Bu durumda ilk olarak henüz tespit edilemeyen ektopik gebelik ve çok düşük oranlarda görülse de son zamanlarda Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ile insidansı artan heterotopik gebelik dışlanmalıdır (20).

Ayırıcı tanıları arasında, literatürde çelişkili sonuçlar vardır. ABD'den gelen literatür verilerine göre PUL, nihai sonuçları 3 gruba ayrılır; en yüksek oranla henüz tespit edilemeyen çok erken intrauterin gebelik, henüz tespit edilemeyen ektopik gebelik ve komplet abortus. Birleşik Krallık ve Avrupa literatürü ise bunu 4 grup olarak sonuçlandırır; Ektopik gebelik, IUG, Başarısız PUL ve Kalıcı PUL (18). Çoğu çalışmanın ana amacı ektopik gebeliği tespit etmek ve dışlamaktır. Çalışmaların homojenliğini sağlamak için, Banhart ve ark. (21) hastaları ultrasonografik

bulgularına göre 5 gruba ayırmayı önermiştir; Kesin ektopik gebelik, Muhtemel ektopik gebelik, PUL, Muhtemel IUG ve Kesin IUG.

PUL'ların yaklaşık üçte biri, ilk TV-USG'de görüntülenemeyecek kadar küçük olan IUG'lerdir (22). PUL tanısı konulduğunda, bu şüpheli durum netleştirilmelidir. D&C ve L/S, PUL gebelik için hemodinamisi stabil hastada önerilmez (23). Bu hastalar için kesin bir tedavi algoritması yoktur. Amaç ektopik hamileliği geç teşhis etmemek ve iyi bir IUG'yi yanlışlıkla sonlandırmamaktır. Serum hCG ve progesteron seviyelerine dayalı beklenti yaklaşımı güvenilir bir yöntemdir ve yüksek başarı oranlarına sahiptir (22). 48 saat ara ile bakılan β -hCG artışının %66 ve daha fazla olması IUG'lerin iyi bir göstergesidir (22). Bu oran, Barnhart ve ark.'ları (10) tarafından ise %53'e çekilmiştir.

2.2.2. Canlılığı Şüpheli Gebelik (PUV: Pregnancy of Uncertain Viability)

Canlılığı şüpheli gebelik (PUV), fetal kardiyak aktivitesi saptanamayan ve dolayısıyla viable gebelik teşhisi konulamayan ancak başarısız bir gebelik olarak ta sınıflandırılmayan IUG'lere verilen bir isimdir (1,18,24)

TV-USG ile IUG saptanması, heterotopik gebelik hariç, ektopik gebeliği dışlar (20). Bir IUG saptandığında yapılması gereken en önemli 2.adım canlılığın belirlenmesidir (1). Yapılan bir TV-USG muayenesinde fetal kardiyak aktivitenin görülmesi canlılığı doğrular. Gebelik başarısızlığını tanımlamak için mGSD ve CRL ölçümleri kullanılır (25).

Hasta yaşı, düşük öyküsü, semptomlar, teorik ve ultrasonik gebelik yaşı arasındaki fark, yavaş CRL kinetiği, mGSD boyutu veya Yolk kesesi boyutu, hematomun varlığı gibi belirteçler öngörü de yardımcı olsa da tek başlarına teşhisi doğrulayamazlar veya bir skor oluşturamazlar (3,5). Richardson ve ark. (7), erken gebeliklerde tanı belirsizliklerinin yüksek ve anlamlı derecede anksiyojenik olduğunu belirtmişlerdir, bu nedenle bu süre olabildiğince kısaltılmalıdır.

Erken gebeliklerde serum hCG'nin seri ölçümleri normal ve anormal gebeliklerin ayırımında önemli bir yere sahiptir. Daha önce bahsedilen IUG'nin iyi bir bulgusu olan 48 saatlik serum hCG'nin %66'lık artış oranı, Barnhart ve ark.'ları (10) tarafından %53'e çekilmiştir. Aynı şekilde PUL ayırımında serum hCG ile aynı amaçla kullanılan serum progesteron ölçümünün de fetal viabilitenin öngörüsünde kullanılması önerilmiştir (1,17,21).

Tablo-1'de ACR'nin 2013'te yayınladığı ve ACOG'un 2015'te 'Erken Gebelik Kaybı Yönetimi' bülteninde atıfta bulunduğu "PUV Ultrason Kriterleri" verilmiştir (18,24,27). Buna göre viabilitesi şüpheli gebelik (PUV) kriterleri; kalp atışı olmayan CRL < 7 mm, embriyo olmayan 16-24 mm mGSD, yolk kesesi olmadan görülen bir GS'den 7-13 içinde yapılan ikinci bir ultrason muayenesinde kalp atışı olmayan bir embriyo görülmesi, yolk kesesi izlenen bir GS'den 7-10 içinde yapılan ikinci bir ultrasonda kalp atışı olmayan embriyo izlenmesi, boş amnion, genişlemiş yolk kesesi (>7mm), mGSD-CRL farkının 5 mm'den az olmasıdır. IVF hastalarında yapılan çok yeni tarihli bir çalışmada mGSD-CRL farkının 5 mm'den az olmasının 'Erken Gebelik Kaybı'nın iyi bir bulgusu olduğu vurgulanmıştır (28).

Tablo 1: Gebelik Başarısızlığı ve Viabilite Açısından Şüpheli Gebeliklerin Ultrason bulguları (24)

Gebelik Başarısızlığı Tanı Kriterleri	Gebelik Başarısızlığı için Şüpheli Kriterler
FKA Negatif CRL ≥ 7 mm	Kalp atışı izlenmeyen CRL ≤ 7 mm
Embriyo olmaksızın mGSD ≥ 25 mm	Embriyo izlenmeyen 16-24 mm arası mGSD
Yolk kesesi olmayan bir Gestasyonel kese görüldükten 2 hafta sonra yapılan TV-USG'de FKA pozitif bir embriyo görülmemesi	Yolk kesesi olmayan bir Gestasyonel kese görüldükten 7-13 gün içinde yapılan TV-USG'de FKA pozitif bir embriyo görülmemesi
Yolk kesesi olan bir Gestasyonel kese görüldükten 11 gün sonra yapılan TV-USG'de FKA pozitif bir embriyo görülmemesi	Yolk kesesi olan bir Gestasyonel kese görüldükten 7-10 gün içinde yapılan TV-USG'de FKA pozitif bir embriyo görülmemesi
	Son adet tarihinden 6 hafta ve daha fazla süre geçmesine rağmen embriyonun izlenmemesi
	Boş Amnion (Görünür bir embriyo olmadan yolk kesesine bitişik görünen amnion)
	Genişlemiş Yolk kesesi (≥ 7 mm)
	mGSD-CRL farkının < 5 mm olması

Gebelik başarısızlığının mutlak bir kesinlikle doğrulanması önemlidir ve bu nedenle takip ultrason muayeneleri ve / veya seri laboratuvar tetkikleri gerekir. Takip için en uygun zaman aralığı için literatürde son yıllarda çıkan ACR, ACOG ve RCOG önerileri mevcuttur (24,27,29). Preisler ve ark. (6), embriyo olmadan mGSD <12 mm ise; 14 gün içinde yeniden taramayı; mGSD iki katına çıkmadıysa ve hala embriyo yoksa başarısız gebelik teşhisi konulmasını, embriyosuz mGSD 12-25 mm ise; 7 gün içinde yeniden taramayı; kalp aktivitesi mevcut embriyo yoksa başarısız gebelik teşhisi konulmasını, kalp atışı olmadan CRL <7 mm ise; 7 gün içinde yeniden taramayı; hala herhangi bir boyutta CRL ile kalp atışı yoksa başarısız gebelik teşhisi konulmasını önermişlerdir.

2.2.3. Erken Gebelik Kayıpları

Erken gebelik kaybı; ultrasonografik ve serum biyokimyasal olarak başarısız gebelikleri tanımlar. Boş gestasyonel kese veya gestasyonun ilk 12+6/7 haftasında fetal kalp aktivitesi olmayan bir embriyo veya fetus içeren gestasyonel kesesi olan, canlı olmayan, IUG olarak tanımlanır (24). Literatürde 1.tirmester'da düşük, spontan abort ve erken gebelik kaybı terminolojileri iç içe geçmiştir.

Erken gebelik kaybı yaygındır, klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin %10'nunda görülür ve tüm gebelik kaybı vakalarının %80'i ilk 3 ayda meydana gelir (2,24). Tüm erken gebelik kaybı vakalarının yaklaşık %45-55'i fetal kromozomal anomalilere bağlıdır (30). Erken gebelik kaybı yaşayan kadınlar arasında en sık rastlanan risk faktörleri ileri anne yaşı ve önceki erken gebelik kaybı öyküsüdür (31). 20-30 yaş arası kadınlar için klinik olarak tanınan erken gebelik kaybı sıklığı % 9-17'dir ve bu oran 35 yaşında % 20'ye, 40 yaşta % 40'a ve 45 yaşlarında % 80'e kadar artmaktadır(24). Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada ise, implantasyon sonrası abortus oranı %31 olarak bildirilmiştir (31).

Erken gebelik kayıplarında hastalar başlıca vajinal kanama ve suprapubik, pelvik ağrı semptomlarıyla başvurmaktadır (32). IUG saptanmış bir hastada

laboratuvar tetkikleri ile viabilitenin belirlenmesi ile ilgili literatürde çok az çalışma vardır (1). Kesin bir cut-off belirlenemesine rağmen 'Erken Gebeliklik Kayıpları' teşhisinde serum hCG'nin seri ölçümleri (10,26) ve progesteron düzeyi ölçümleri faydalıdır (1,22). En önemli tanı aracı transvaginal ultrasonografidir (6,9,31).

Gebelik başarısızlığını tanımlamak için kullanılan cut-off değerlerinde mGSD (mean Gestastional Sac Diameter) için 13 ila 25 mm ve CRL (Crown-Rump Length) için 3 ila 8 mm arasında değişen, literatürde önemli farklılıklar vardır (9). Pexster ve arkadaşları (8), CRL ve mGSD ölçüm doğruluğunda operatör arasında %20'ye varan varyasyonlar tespit etmiştir.

Gestasyonel kese gelişimi için bazı kötü prognostik kriterler belirlenmiştir (27). Bunlar; 2 mm'den daha düşük bir endometrial kalınlık, 8 mm'nin üstünde bir mGSD'de yolk kesesi gözükmemesi, anormal derecede düşük kese pozisyonu ve irregüler gestasyonel kese şeklidir. Erken gebelik kaybı için diğer kötü prognostik faktörler; hidropik yolk kesesi, kalsifiye yolk kesesi, genişlemiş amniyon bulgusu, boş amniyon bulgusu, embriyonik bradikardi, gestasyonel kesenin embriyoya göre küçük olması (mGSD-CRL <5mm veya erken oligohidramniyoz), CRL < 7 mm embriyoda kardiyak aktivite izlenmemesidir. Bu bulgular prognostik olarak değerli olsa da 'Erken Gebelik Kaybı' için tanı koydurucu değildir ve takip TV-USG muayeneleri gerektirir (24).

Ortalama gestasyonel kese çapının (mGSD) 16-24 mm ve içinde fetal nod olmaması gebelik başarısızlığı için şüphelidir ancak kesin değildir (9,33). TV-USG'de mGSD'nin 8 mm ve üstünde ölçüldüğünde ve transabdominal yaklaşımda ise mGSD'nin 20 mm ve üstünde olması durumunda Yolk kesesinin görünür olması gerekir ancak Yolk kesesi, fetal canlılığı öngörmeye etkin değildir (9).

Ortalama gestasyonel kese çapı günde yaklaşık 1 mm artar, ancak literatürde büyüme oranında önemli farklılıklar vardır. mGSD'deki büyümeye bakan tek çalışma prospektif olarak 0,6 mm/gün'den daha az büyümenin düşük ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (33). Aralarında 7 günden fazla olan 2 taramada da boş bir gebelik kesesi bulunması, büyümeye bakılmaksızın abortusla ilişkilendirilir (24,33).

Tanı ve tanımlar için literatüre bakıldığında bir çok varyasyon ve cut-off değeri görmek mümkündür. Preisler ve ark. (6), çok merkezli bir çalışmada boş gestasyonel kese çapının 20 mm alındığındaki cut-off değerinde % 0,5 oranında viable gebelik tespit etmişlerdir. Bu çalışmada non-viable gebelik için embriyo ve yolk kesesi olmaksızın ortalama gestasyonel kese çapını; 20.3 mm olarak sunmuşlardır. Yolk kesesi olan ancak embriyo olmayan boş gestasyonel kese için ise non-viable gebelik sınırı 25,7 mm olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada; CRL'nin 5 mm alındığındaki cut-off değerinde % 3,6 oranında viable gebelik tespit edilmiştir. Bu çalışmada non-viable gebelik için embriyo uzunluğu sınırını 6,2 mm olarak hesaplanmıştır ancak gebelik başarısızlığı kriteri olarak 7 mm alınması önerilmiştir. İlk ultrason bulgusuna bağlı olarak, 7,11-14 gün sonra tekrar TV-USG muayenesi gerektirir. 7 ila 14 gün içinde kalp aktivitesi olan bir embriyo yokluğu erken gebelik kaybının teşhisini sağlar (6,24).

Abdallah ve ark. (9), fetal viabilitesi şüpheli erken gebeliklerde yaptıkları ve yanlış pozitiflik oranını en aza indirmek için belirledikleri “Gebelik başarısızlığı” kriterleri; Fetal nod olmadan mGSD >25 mm, kardiyak aktivite olmadan CRL >7 mm'dir. Rodgers ve ark. (18), Radyologların 2012'de düzenlediği “1. Trimester Ultrasonografi Panel”inde benimsenen “Erken Gebelik Kaybı” tanımlarını; embriyo olmadan ortalama gestasyonel kesenin 25 mm'in üstünde olması ve 7 mm üstünde embriyoda kalp atışı izlenmemesi olarak yayınlamışlardır. Spesifik olarak Amerikan Radyologlar Cemiyeti (ACR) tarafından 2012 yılında yayınlanan ve 2015 yılında bir konsensus panelinde (18) açıklanan, ‘Erken Gebelik Kaybı’ tanımları; embriyosuz mGSD $\geq$ 25 mm, fetal kalp atışı olmadan CRL $\geq$ 7 mm, bir gebelik kese tanımlandıktan $\geq$ 2 hafta sonra veya gebelik kese ve Yolk kesesi tanımlandıktan sonraki 11 gün içinde CRL oluşmamasıdır (27). Bu değerler prospektif çok merkezli gözlemsel birkaç çalışmada doğrulanmıştır (6,28).

Kolte ve ark. (25), 2015 ESHRE konsensus'unda; gebelik kaybını, spontan gebelik kaybı olarak özetlemiştir. Erken gebelik kaybı tanımını ise 10 haftanın altında, yani embriyonik spontan gebelik ölümü olarak belirtilmiştir. Aynı konsensusta Non-visualize gebelik kaybı, Biyokimyasal gebelik kaybı, Çözülüş

PUL, Kalıcı PUL, Abortus (ASRM-2013), Anembriyonik düşük, Yolk kesesi düşüğü, Embriyonik düşük, Fetal düşük ve Ektopik gebelik tanımları da yapılmıştır.

IVF hastalarında yapılan başka bir çalışmada (28), mGSD-CRL'nin ilk trimesterin ötesindeki olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmayacağı fakat mGSD-CRL farkının yalnızca gebelik kaybının tek başına mGSD veya CRL'den daha etkili olduğu, bu farkın <5mm olması durumunda iyi bir 'Erken gebelik kaybı' belirtici olduğu belirtilmiştir. Oh ve ark.'ları (34), normal ve anormal gebeliklerde son adet tarihinden (SAT) 28-35 gün sonra ölçülen mGSD'de bir fark olmadığını, bununla birlikte, SAT'tan 36-42 gün sonraki gebeliklerde beklenen kesenin çapından daha küçük olmasının, spontan abortusu öngördüğünü bildirilmiştir. Buna göre SAT'a göre <37 gün ve altındaki gebeliklerde ölçülen mGSD'nin, gebeliğin ilerleyen zamanlarında fetal outcome için prediktif bir değeri yoktur. Bickhaus ve arkadaşları (35) ve RCOG'a (29) göre; ortalama gestasyonel kesenin >25 mm büyük olması ve içinde yolk kesesi olmamasını ve CRL'nin 6 mm üstünde kalp atışı olmamasını 'Erken gebelik kaybı' olarak tanımlamışlardır.

SGOC (*The Society of Gynecologists of Canada*), ACR (*The American College of Radiology*), RCOG (*Royal Collage of Obs. and Gyn.*), RCR (*Royal Collage of Radiologists*), ASUM (*Australasian Society for Ultrasound in Medicine*), IOG (*Institute of Obs. & Gyn.*) ve RCPI'nin (*Royal Collage of Physicians of Ireland*) Non-viable gebelik kriterleri Tablo-2'de verilmiştir (35).

Tablo 2 : Non-viable Gebelik Kriterleri (35)

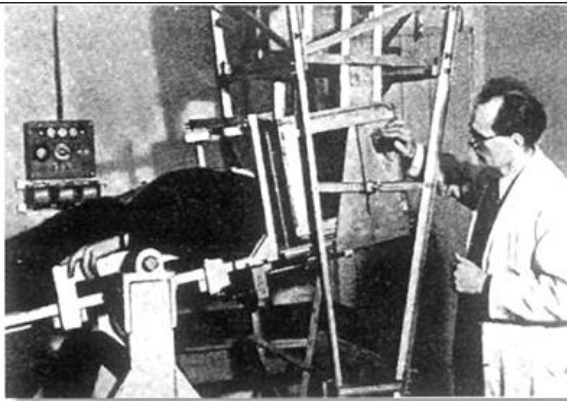
SGOC (<i>The Society of Gynecologists of Canada</i>)	*Embriyo >5 mm ve FKA negatif *İntrauterin mGSD >8 mm ve Yolk kesesi yok *İntrauterin mGSD >16 mm ve Embriyo yok
ACR (<i>The American College of Radiology</i>)	*CRL >5 mm ve Fetal kalp atışı yok
RCOG (<i>Royal Collage of Obs. and Gyn.</i>), RCR (<i>Royal Collage of Radiologists</i>)	*İntrauterin mGSD ≥20 mm ve Yolk kesesi yok *CRL ≥ 6 mm ve Fetal kalp atışı yok
ASUM (<i>Australasian Society for Ultrasound in Medicine</i>)	*mGSD ≥20 mm ve Fetal nod yok *CRL ≥6 mm ve Fetal kalp atışı yok
IOG (<i>Institute of Obs. & Gyn.</i>) ve RCPI (<i>Royal Collage of Physicians of Ireland</i>)	*mGSD ≥20 mm ve Fetal nod veya Yolk kesesi yok *CRL ≥7 mm ve Fetal kalp atışı yok

2.3. ULTRASON

Ultrasonografi, insan kulağının işitemeyeceği kadar yüksek frekanslı ses dalgalarının çeşitli dokularda, çeşitli hızlarla ilerlemesi ve yansımaları prensibine dayalı, yansımaların cihazda algılanması ile iç organların görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme teknolojisidir (36). İnsan kulağı, 20 ile 20000 Hertz frekanslar arasındaki sesleri duyabilir. Günümüzde kullanılan ultrason cihazları ise insan kulağının duyması olanaksız olan 1 ile 10 MegaHertz (MHz) arasındaki frekanslardaki ses dalgaları ile çalışır. Bu yüksek frekanslı ses dalgalarına ultrason denir (36).

2.3.1. Ultrasonun Tarihi

Ultrasonik dalgalar ilk kez 1794 yılında Lazzaro Spallanzani adlı bir İtalyan biyolog tarafından yarasalarda keşfetmiştir (37). 1880 yılında Fransa’da Pierre ve Jacques Curie kardeşlerin piezoelektrik kristalleri keşfetmeleriyle ultrasonik dalgalar ilk kez insanda uygulanabilir hale gelmiştir (36,38). Modern ultrasonik bilim, Paul Langévin ve Constantin Chilowsky’nin ilk kez I. Dünya Savaşı’nda bir denizaltı tespit yöntemi olarak geliştirilen, “hidrofon” isimli bir araç üretilmesiyle doğdu (37,38). 1947 yılında Avusturya’da Dr. K.Theo Dussik ve fizikçi kardeşi Friederich Dussik’in geliştirdiği ultrason (Şekil-2), insan hastalıklarında tanı amaçlı olarak ultrason dalgaları kullanılan ilk araç oldu (37).



Şekil 2 : Dussik ve ultrason cihazı – 1946

1949 yılında ABD’de fizikçi George Ludwig tarafından ultrason geliştirildi ve Greenwoodand General Precision Laboratories adlı ABD şirketi ilk ticari ultrason cihazı üretimine geçti (36). Ultrasonun; Kadın hastalıkları ve Doğum bölümünde ilk kullanımı Dr. Ian Donaldtarafından gerçekleştirilmiştir (36,37,38).Donald, Macvicar ve Brown tarafından yapılan ve 1958 yılında “The Lancet” dergisinde “Investigation of Abdominal Massesby Pulsed Ultrasound” başlığı altında yayınlanan makale ultrasonun ‘Obstetri ve Jinekoloji’ alanında kullanımının miladı niteliğindedir (37,38).

2.3.2. Ultrason Cihazının Bölümleri

Ultrason cihazları tıpkı bilgisayarlarda olduğu gibi farklı parçalardan oluşur (Şekil-3). Ultrason cihazı prob (Transducer, Dönüştürücü) yardımı ile yüksek frekanslı ses dalgalarını vücuda gönderir (39,40). Ses dalgaları, vücut içinde ilerlerken farklı yoğunluktaki dokulara çarparak ya emilir ve ısıya dönüşür, ya geri yansır ya da kırılıp yön değiştirdikten sonra yansıyacağı başka bir dokuya kadar ilerlemeye devam eder (41). Geri yansıyan dalgalar prob tarafından yakalanarak elektrik uyarısına dönüştürülür ve **Merkezi işleme ünitesine (CPU: Central Processing Unit)** aktarılır (39).



Ultrason Cihazının Yapısı

Şekil 3 : Ultrason cihazının yapısı

CPU, yansıyan ekoların uzaklığını ve yoğunluğunu işleyerek bunu ekranda görülebilen iki boyutlu bir görüntü haline dönüştürerek monitöre yansıtır (41,42). Elde edilen görüntünün kalitesi probun frekansına ve kalitesine bağlı olduğu kadar aynı zamanda CPU kapasitesi ile kullanılan yazılıma da bağlıdır (43). Ultrasonik dalgaların CPU’da işlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi ile elde edilen veriler çıktı ünitelerine aktarılır ve bu görüntüler disket ya da CD gibi depolama aygıtlarında saklanabilir, bağlı olan bir video ile kasede kaydedilebilir ya da termal bir yazıcı ile kağıda aktarılabilir (39,41,43).

Ultrason cihazının inceleme sırasında vücut ile temas eden en önemli kısmı olan Prob (Dönüştürücü, Transducer) ses dalgalarını üretir ve yansımalarını algılar (41,44). Kadın Hastalıkları ve doğum bölümünde en çok frekansı 1-10 MHz aralığında ses dalgası üretebilen vajinal ve konveks abdominal problemler kullanılır (40).

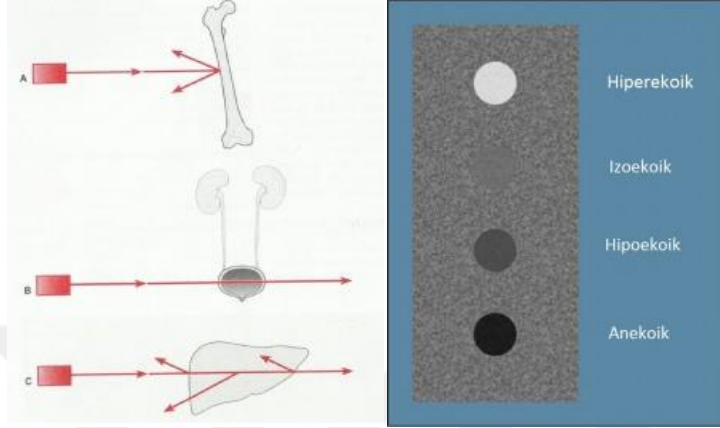
2.3.3. Ultrasonun Çalışma Prensibi

Ultrason cihazı ses dalgalarının değişik yoğunlukta dokular içinde farklı hızlarda ilerlemesi ve yansıması prensibine dayanan bir mekanizma ile çalışır (pulse-echo) (39,41). Yani bir ultrason darbesi gönderilir ve hedeften yansıyarak gelen eko geri alınır. Ultrason, farklı doku tiplerini lokalize etmek ve karakterize etmek için akustik fiziğin (sıkıştırma / seyreltme, yansıma, empedans, vb.) özelliklerine dayanır.

Problemlerin içinde çok sayıda piezoelektrik kristali adı verilen quartz kristalleri bulunur. Elektrik akımı uygulandığında kristaller hızla şekil değiştirirler. Bu şekil değişikliği titreşime ve sonuçta ses dalgası oluşmasına yol açar. Tam tersi olarak kristallere herhangi bir ses dalgası ya da basınç ulaştığında bu kez elektrik akımı üretirler. Bu sayede aynı kristaller hem ses üretmek hem de sesi algılamak amacıyla kullanılırlar (39,41).

Geri dönen ultrason dalgaları prob içindeki kristale ulaştığında cihaz içindeki yazılım iki bilgiyi hesaplar. Birincisi ultrason dalgasının geri dönüş zamanı, ikincisi ultrason dalgasının yansıma miktarı. Bu iki veri yardımıyla ultrason cihazı, içindeki donanım ve yazılım yardımıyla aşağıda verilen terminolojideki görüntüler oluşur (Şekil-4) (44). Bu durumda çok yansıma yaratan örneğin kemikler gibi dokular

ekranda açık renkli (Hiperekojen), yansıma yaratmayan mesane içindeki idrar gibi sıvılar koyu renkli (Hipoekojen) görüntü oluşturur. Her dokunun ses dalgasına karşı farklı direnci vardır (Şekil-4). Bu durum dokuların ekranda farklı tonlarda gözükmesi ile sonuçlanmaktadır (44).



Şekil 4 : 1- Farklı dokularda Ultrasonik dalgaların yayılımı; A) Kemik: beyaza yakın, B) Mesane: siyaha yakın, C) Karaciğer: gri renkte gözükür. 2- Ultrasonik dalgaların dokulardan yansıma miktarlarına göre oluşan terminoloji.

Ultrason incelemesinde bazen bir görüntüde istenmeyen veya hastanın anatomisi ile ilgili olmayan görüntüler oluşur, bunlara *Artefakt* denir (39,41,44). Artefaktlar, görüntünün yorumlanmasında yararlı olabilir, bazen de görüntüyü engelleyebilir. Akustik pencere, akustik gölgelenme, reverberasyon ve ayna artefaktı bunlardan bazılarıdır (39,42). Ultrason dalgalarının ultrason dönüştürücülerinden yayılma şekli ultrasonun modlarını oluşturur (39). Obstetri ve Jinekolojide en sık kullanılan mod, “Parlaklık” (B)-modudur (42). Kesintisiz, sürekli akım “Doppler” modunu oluştururken, zaman içinde bir satır görüntüleme, “Hareketli mod (M Modu)” olarak adlandırılır (39). Ultrasonun diğer modları; “Power doppler” ve “Spektral doppler”dir (40).

2.3.4. Obstetrik Ultrasonun Kullanım Amaçları ve Yararları

Ultrason doğum öncesi dönemde tarama ve tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); gestasyonel yaşı belirlemek, fetal anomalileri ve çoğul

gebelikleri saptamak aynı zamanda kadının gebelik deneyimini geliştirmek amacıyla 24. gebelik haftasından önce ilk USG taramasının yapılmasını önermektedir (41). Gebelikte yapılan USG (ultrasonografi) değerlendirmesi gebelik haftasına göre değişiklik göstermektedir (45,46). Tablo-3'te birinci trimester döneminde yapılan ultason değerlendirmeleri verilmektedir.

Tablo 3 : Birinci Trimester Ultrason Değerlendirmesi

Gestasyonel kesenin görülmesi ve gebelik teşhisi	Nazal kemik ölçümü (11.- 14. Hft)
Fetüs sayısı	Şüpheli bir ektopik gebeliğin değerlendirilmesi
Fetüsün genel sağlık durumu	Şüphe edilen bir mol gebeliğin değerlendirilmesi
Fetal kardiyak aktivitenin varlığı	Varsa vaginal kanamanın nedeninin tanımlanması
Üreme organlarının (uterus, serviks, adneksler) durumu ve değerlendirilmesi	Çoğul gebeliklerin tanısı veya değerlendirilmesi
Fetüsün baş-popo uzunluğu (CRL)	Varsa pelvik ağrının değerlendirilmesi
Fetal ense kalınlığı (NT; Nukal Kalınlık) tespiti (11.-14. Hft)	Koryonikvillus örnekleme vb. işlemlere yardımcı olarak görüntüleme

Ultrasonların kliniklerde yaygın kullanım şekilleri; Abdominal, Pelvik, İntraluminal, Obstetrik, Transfontanel, tiroid ve meme gibi dokular için Küçük parçalar ultrasonu ve Ekokardiyografidir. Ultrasonun bir çok avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır (41,43). Bunlar da tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo 4 : Ultrasonun Avantaj ve Dezavantajları

AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
Non-invaziv	Subjektif
İyonize olmayan ses dalgaları, non-kanseröz	Yüksek akustik empedanslı dokuları değerlendirme yeteneği az
Kolay bulunur ve ucuz	Obez hastalarda değerlendirme; suboptimal
Metal nesnelerden etkilenim; az/yok	Mikro seviyede termal etki
Gerçek zamanlı görüntüleme teknolojisi	Artefaktlar

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 (TNSA) verilerine bakıldığında ülkemizde en az dört veya daha fazla doğum öncesi bakım alma oranının %88,90 olduğu ve doğum öncesi ziyaretlerin en az birinde USG yaptırma oranının %98,00 olduğu görülmüştür (47). Sağlık İstatistikleri Yıllığı (SİY) 2015 verilerine göre, ülkemizde yataklı tedavi kurumlarındaki USG cihazlarının sayısının 5518 olduğu bildirilmiştir (48). Kliniğimizde 1'i doğumhane, 1'i acil kadın doğum polikliniği, 1'i servis ve 10'u kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerimizde olmak üzere 13 adet USG cihazı mevcuttur. Yıllık ortalama 100.000 jinekoloji ve obstetri hastası muayene edilmektedir.

2.3.5. Birinci Trimester Ultrasonografisi

Gebelikte ultrasonografi (USG) tarama ve tanı amaçlı yapılmaktadır. Taramada amaç kromozomal anomaliler açısından riskin belirlenmesidir, tanısal USG ise majör yapısal anomalilerin tespitine yönelik yapılır (49). Tablo-3'te özetlenen 1.trimester USG, gebeliğin prognozunun belirlenmesinde gestasyonel kese, yolk kesesi, amniyon, embriyo, embriyonik kardiyak aktivite ve desiduaı içeren tüm gebelik bileşenlerinin morfolojik değerlendirmesinde kritik öneme sahiptir (34). 1.trimester USG'de sadece gestasyonel kese ve içeriğine odaklanmamalı, uterus, serviks, adneks ve cul de-sac bölgesi de ayrıca incelenmelidir (17,50).

Birinci trimester fetal ultrason taramasının amacı, özellikle gebelik tespit edilmiş semptomatik hastalarda gebeliğin yerinin tespiti ve 1.trimester anne ölümlerinin en sık sebebi olan ektopik gebeliğin dışlanması olmalıdır. Ektopik gebeliğin erken teşhisi ek olarak, cerrahi tedaviden ziyade hastaya tıbbi tedavi şansı verebilir veya en azından açık cerrahiden ziyade 'minimal invaziv' seçeneğin değerlendirilmesine imkan sağlar (51). 1.trimester USG'sinin bir diğer önemli amacı "Erken Gebelik Kayıpları"nın tespitidir (6). Çoklu gebelikler, tekil gebeliklere kıyasla artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (52). Koryonisitenin belirlenmesi, ikiz gebeliklerin tedavisinde ve risk sınıflandırmasında önemlidir.

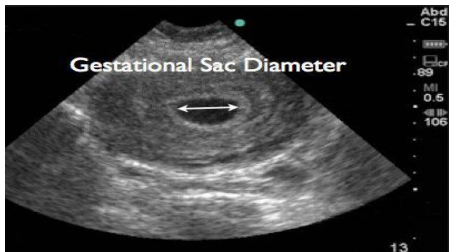
Son adet geçmişinden alınan gebelik yaşı tahminlerinin % 11 ila % 42'sinin yanlış olduğu bildirilmiştir (53). Menstrüel öykü veya SAT bilinmiyorsa gestasyonel yaşı belirlemenin en güvenilir yolu 1. trimesterde CRL ölçümüdür, 5

günlük bir sapma ile olguların % 95’inde gebelik yaşını doğru belirler (54). Ölçülebilir embriyonik pol yoksa yaş tayininde mGSD kullanılır. Fetal anomali ve maternal serum taramasının doğru zamanlanması için gebelik yaşının güvenilir tahmini gereklidir (52,53,55). Ayrıca surmaturasyon tanısının doğru konulması ve hatta doğum indiksyonuna başlama kararını etkilediği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52).

ISUOG (The International Society of Ultrasound in Obs&Gyn) dahil olmak üzere pek çok uluslararası meslek kuruluşu, sınırlı akustik çıkışı nedeniyle B-modu ve M-modu ile prenatal USG kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir (17,50,56). Pulse Doppler USG’nin rutin kullanımı, fetal kardiyak aktiviteyi belgelemek dışında “dinlemek” için kullanılmamalıdır (57). Operatörlere, ALARA prensibini (makul derecede düşük enerji için gereklilik halinde ve minimal kullanım), uygulamaları ve belirli bir hedef üzerinde 'kalma' süresi de dahil olmak üzere bir inceleme için harcanan süreyi minimize etmeleri önerilir (43,52,56). 11-12. haftadan önce inceleme transvajinal, 12. haftadan sonra transabdominal olarak yapılabilir, gerekli durumlarda TV-USG’den yararlanılır.

2.3.5.1. Ortalama Gebelik Kесе (mGSD; Mean Gestasyonel Sac Diameter)

Beklenen gebelik kesesi, SAT’tan itibaren 35 günden sonraki gebeliklerinde gösterilmiştir (34,58). GS; ekojen halka ile çevrili sonolüsen bir yapıdır. Fundus veya mid-uterusta yerleşir. Ekojen koryonik villus ve desidual doku tarafından oluşturulur, sıvı ise koryonik kavitedir. 4,5-5. haftada, TV-USG’de mGSD 2-3 mm iken görünür hale gelir (59) (Şekil-5).



Şekil 5 : İntrauterin Gebelik Kesesi ve ölçümü

Gestasyonel kese, kavite içinde değil, ekojen alanda kaviteye ait çizginin hemen yanında eksantrik olarak izlenir (Şekil-5). Yaklaşık 7. haftada koryonik kavitenin genişlemesi ve uterin kaviteyi distorsiyone etmesine sekonder, arada endometriyal kavite yer alacak şekilde desiduanın iki tabakası (desidua kapsularis ve desidua parietalis) birbirine yaklaşır, bu görünüme “çift desidual halka bulgusu” (kese bulgusu) adı verilir ve intrauterin kistik yapının gerçek gestasyonel kese olduğunun iyi bir göstergesidir (18,60). Bu bulgu olmadan intrauterin kistik yapının gestasyonel keseye ait olma olasılığı %99,5, yalancı kese olma olasılığı %0,5’tir (27). Ektopik gebeliklerde yalancı kese izlenme oranı %10’dur (18,51).

Gerçek gebelik kesesi, eksantrik yerleşimi, çift desidual halka ve yolk kesesi varlığı ile yalancı gebelik kesesinden ayırt edilebilir (61). İntrauterin sıvı toplanması yada kistik yapı izlendiğinde gebelik, serum β -hCG ile teyit edilmelidir (51,55)

İntradesidual kese işareti (IDSS), erken intrauterin gebeliğin (IUG) 25. Güne kadar erken tanımlanmasında yararlı bir özelliktir (62,63). Eşik seviyesi (en erken işaretin görülmesi) 24 günlük gebelik haftasıdır ve ayırıcı seviye (uygulayıcının her zaman keseyi gördüğü zaman) 47. Gündür (60,62). Ortalama Gebelik Kesesi Çapı, gestasyonel kese ölçümünün standartize hale getirilmesi amacıyla 3 ortogonal plan ölçülerek hesaplanır: “mGSD = (Uzunluk+Yükseklik+Genişlik) / 3”

2.3.5.1.1. İntrauterin Gestasyonel Kesenin Görülebileceği β -hCG Düzeyi (Ayırt Edici Zon)

Beta-hCG’nin intrauterin gestasyonel kesenin kesin izlenmesi gereken eşik düzeyi “ayırt edici zon” olarak adlandırılır. Canlı/canlı olmayan intrauterin gebelik ve ektopik gebelikte β -hCG değerleri çakıştığı için tek bir β -hCG ölçümü ile bu üç durumu ayırt edilemeyebilir (51,55). Ayrıca çoğul gebelik ve heterotopik gebelik durumunda hCG seviyeleri yüksek olduğu halde intrauterin gebelik bulguları geç ortaya çıkabilir (61).

TV-USG için beta-hCG 2000-3000 mIU/mL ve üzerinde ise intrauterin kese izlenmesi beklenir (59). Bir çalışmada (55), beta-hCG 2000-3000 mIU/ mL

arasındayken uterus boşsa her 1 canlı gebeliğe karşı 19 ektopik gebelik, 38 canlı olmayan IUG ve %2 oranında canlı IUG izlenmiştir. Beta-hCG > 3000 mIU/mL iken boş uterus varlığında canlı IUG olasılığı daha da düşerken (%0,5), ektopik gebelik ihtimali artar ve adneksiyel alanların detaylı bir şekilde incelenmesi gerekir (51). Dolayısıyla stabil hastada kesin tanıya varana kadar beta hCG ve USG izlemi yapılmalıdır. Sonuç olarak kesin bir cut-off değeri henüz belirlenememiştir.

2.3.5.1.2. Pseudogestastional-sacs (Psödosak, Yalancı Gebelik Kesesi)

Gebeliğin erken dönemindeki normal kese, ekojenik merkezi şeritli, bitişik çift desidual halkadan oluşan, desiduya eksantrik olarak yerleşmiş görülür (Şekil-5). Bu bulgu *intradecidual işaret* olarak adlandırılır. Bir psödosak veya intra-kaviter sıvı olarak da bilinen bir psödogestasyonel kese, pozitif gebelik testi ve karın ağrısı durumunda az miktarda bir intrauterin sıvının, ektopik gebelikte gerçek bir gebelik kesesi olarak yanlış yorumlanabileceği kavramıdır (51,60).

Richardson ve arkadaşlarının yüksek çözünürlüklü ultrason kullanarak 2016 yılında yaptıkları çalışmada (63), bir intrauterin gebeliğin tanımlanmasında çift desidual halka için tanısal duyarlılığın % 94 ve spesifikliğin %100 olduğunu bildirmişlerdir. Benson ve Doubilet (60), erken dairesel intrauterin keseye kıyasla, yalancı keselerin sagittal görünümünde uzadığı bulunmuştur.

2.3.5.1.3. Boş Gebelik Kesesi (EGS; Empty Gestastional Sac, The Blighted Ovum, Anembriyonik Gebelik)

Boş gebelik kesesi “Anembriyonik gebelik” olarak da bilinir. Anembriyonik gebelikte döllenmiş bir yumurtadan bir blastosist oluşur, ancak histolojik olarak çoğu fetal materyal gösterilse de fetal nod / embriyo asla gelişmez (33,62). Etyolojide; genellikle %50 oranında kromozom anomalisi izlenir. Anormal hücre bölünmesi, düşük kaliteli sperm veya yumurta başka nedenleridir (33). İlk trimester düşüklerinin

%50'sinin nedendir (64). Hasta asemptomatik olabilir veya bu durum vajinal kanama ile kendini gösterebilir. TV-USG'de gestasyonel kesede ortalama kese çapı (mGSD) ≥ 25 mm ve embriyo görülmemesi tanıyı doğrular (64). Takip transvajinal ultrason taramasında embriyonun olmaması durumu, yine anebriyonik gebeliği tanımlar (27). Yolk kesesi izlenmemesi, düşük kese pozisyonu ve düzensiz şekil, kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir (33).

2.3.5.1.4. Anormal Eksantrik Yerleşimli Gebelik Kesesi

Uterusun fundusuna doğru eksantrik olarak yerleştirilmiş bir gebelik kesesi normal sonografik görünümüdür; bununla birlikte ultrasonda anormal olarak eksantrik bir gebelik kesesi birkaç nedene bağlı olarak görülebilir; interstisyel ektopik gebelik, uterin anomaliler, bir uterin leiomyom veya başka bir myometrial kitle ile yer değiştirme, tarama sırasında fokal myometrial kasılma ve uzak lateral IUG (62,65).

2.3.5.1.5. Küçük Gebelik Kesesi

Erken ilk trimesterde küçük bir gebelik kesesi, kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilir. Bazı yazarlar, normal ve doğru ölçüm için ortalama kese çapını önerir. mGSD-CRL farkının < 5 mm olması abortus için güçlü prediktif bir bulgudur (28). Fark; < 5 mm ise gebelik kaybı oranı %80-95'tir. Fark 5-8 mm ise gebelik kaybı oranı %25'tir (66). İki değer arasındaki fark 9 haftadan büyük embriyolarda kullanılmamalıdır. 5 haftadan önce ise beklenenden daha küçük GS'nin prognostik önemi yoktur (34).

2.3.5.2. Yolk Kesesi (YS; Yolk Sac)

Gestasyonel kese ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra yolk kesesi (yolk sac) adı verilen oluşum ortaya çıkar. Yolk sac gestasyonel kese içinde ikinci ve daha

küçük bir kese olarak gebeliğin yaklaşık 5. haftasında ve gebelik kesesinin ortalama çapı 10 mm'ye ulaştığında izlenir (67). Yolk kesesi, gebelik kesesi içinde ancak amniyon zarının dışında, anekoik bir merkezi bulunan, düzgün dairesel, kalın duvarlı ekojenik bir yapı olarak ortaya çıkar. Bazen 5.0-5.5 hafta arası ayrı bir halka yerine iki paralel çizgi olarak görülebilir, buna “Double bleb Sign” (Çift Kabarcık işareti) işareti denir ve fetal outcome’ın iyi bir bulgusudur (67).

Transvajinal USG’de mGSD>20 mm ve yolk kesesi izlenmiyorsa gebelik anembriyoniktir (18). Gebelik kesesi 13 mm’den büyük olduğu halde yolk kesesinin görülmemesi olumsuz bir bulgudur ve erken gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (67). Gebelik ilerledikçe, yolk kesesi, 5. gebelik haftasından 10. gebelik haftasının sonuna kadar artar, ardından yolk kesesi yavaş yavaş kaybolur ve genellikle 14-20 hafta sonra sonografik olarak saptanamaz hale gelir (67).

Anormal Yolk kesesi şekilleri ve özellikleri Tablo-5’te verilmiştir (68);

Tablo 5 : Anormal Yolk kesesi ve özellikleri

Absent Yolk Sac	Embriyo varlığında anormal bir bulgudur ve takiben embriyonal kayıp ile ilişkilidir.
İrregüler Yolk Sac	Erken gebelik ultrason taramasında yaklaşık %17 oranında görülür. Anormal şekilli gebelik kesesinin aksine, tek başına anormal gebelik bulgusu değildir.
Kalsifiye Yolk Sac	Kalsifiye bir Yolk kesesi muhtemel embriyonik ex ile ilişkilidir.
Ekojenik Yolk Sac	Önemi belirsiz bir bulgudur.
Küçük Yolk Sac	8-12. hafta gebelikte ≤ 2 mm Yolk kesesi; erken gebelik başarısızlığı ile ilişkilidir. Yolk kesesi zamanla azaldığından boyutunun değerlendirilirken gebelik haftasının dikkate alınması gerekir.
Büyük Yolk Sac	5-10. hafta gebelikte $> 5-6$ mm Yolk kesesi anormal kabul edilir ve fetal outcome için kötü prognostik faktördür.

2.3.5.3. Baş-Popo Uzunluğu (CRL; *Crown-Rump Length, Taç-kıç Uzunluğu*)

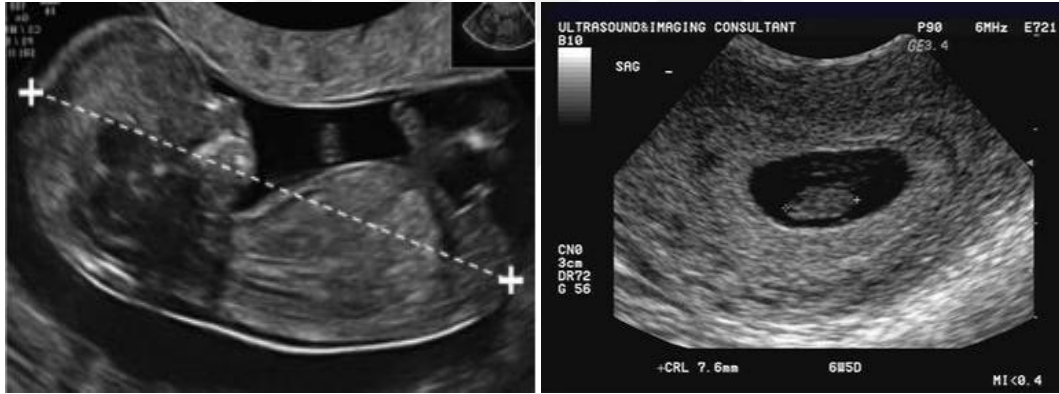
Kadınların % 30'unda belirsiz veya güvenilmez adet tarihine sahip olması nedeniyle gebelik yaşının belirlenmesi önemlidir (69). Yolk kesesinin izlenmesinden kısa bir süre sonra, bu kesenin altında bir kalınlaşma şeklinde embriyo görülmeye başlar, buna fetal kutup (fetal pol, fetal pole) adı verilir (70). 5.7-6.1 gebelik haftasına denk gelir (70). mGSD 16-18 mm'ye ulaştığında embriyo görülebilir hale gelir (71). Gebelik kesesi >20mm olduğu halde embriyonun görülmemesi olumsuz bir bulgudur ve erken gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33).

CRL, ilk trimesterde en sık kullanılan fetal ölçümdür. CRL'yi gebelik yaşı ile ilişkilendiren ilk denklem 1975'te Robinson ve Fleming tarafından bildirilmiştir (70). Litaratürde bugüne kadar 29 farklı denklem bildirilmiştir ancak en sık kullanılan Robinson denklemidir (69,73). Farklı formüllerin kullanılması, birkaç günlük tutarsızlığa yol açabilir (69,72,73). Napolitano ve ark.'larının yaptığı sistematik literatür incelemesinde (69), CRL ölçümleri ve farklı denklemler uygulandığında ortaya çıkan gebelik yaşı Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 6 : McLennan ve Schluter, Robinson ve Fleming, Sahota ve arkadaşları ve Verburg ve arkadaşlarının ortaya attığı CRL denklemleri ve CRL ölçümlerine göre (mm) gebelik haftaları (69)

Fetal crown-rump length (mm)	Gestational age (weeks + days)			
	McLennan and Schluter	Robinson and Fleming*	Sahota et al.**	Verburg et al.
5	6 + 0	6 + 0	6 + 2	6 + 2
10	7 + 0	7 + 1	7 + 2	7 + 4
15	7 + 6	7 + 6	8 + 1	8 + 2
20	8 + 4	8 + 4	8 + 6	9 + 0
25	9 + 1	9 + 2	9 + 3	9 + 4
30	9 + 5	9 + 6	9 + 6	10 + 0
35	10 + 2	10 + 2	10 + 3	10 + 3
40	10 + 5	10 + 6	10 + 6	10 + 6
45	11 + 1	11 + 2	11 + 2	11 + 2
50	11 + 4	11 + 5	11 + 5	11 + 5
55	12 + 0	12 + 1	12 + 1	12 + 0
60	12 + 2	12 + 3	12 + 3	12 + 3
65	12 + 5	12 + 6	12 + 6	12 + 5
70	13 + 0	13 + 1	13 + 1	13 + 0
75	13 + 2	13 + 4	13 + 3	13 + 3
80	13 + 3	13 + 6	13 + 6	13 + 5
85	—	14 + 1	14 + 1	14 + 0
Formula	GA (days) = 32.61967 + (2.62975 × CRL) - [0.42399 × log(CRL) × CRL]	GA (days) = 8.052 × (CRL × 1.037) ^{1/2} + 23.73**	GA (days) = 26.643 + 7.822 × CRL ^{1/2}	GA (weeks) = exp[1.4653 + 0.001737 × CRL + 0.2313 × log(CRL)]
*Derived from formula reported.				
**Includes correction of 3.7%.				

CRL ölçümü transabdominal ya da transvajinal yolla yapılabilir (69). Ölçümü Şekil-6'da verilmiştir ve ölçümün özellikleri şu şekildedir (74,75); Fetus, ekranı kaplayacak şekilde orta hatta olmalı, tercihen ekranda yatay (horizontal) şekilde görülmeli, görüntü, ekranın büyük kısmını kapsayacak kadar büyütülmeli ve baş-popo arasındaki ölçüm çizgisi ses dalgalarına yaklaşık 90° olmalıdır. Elektronik çizgisel ölçüm, fetus düz yatarken kullanılmalıdır (Ör: Ne fleksiyonda ne de hiperekstansiyonda). Bebeğin baş ve son kısımları bariz bir şekilde görülüyor olmalıdır. Yolk kesesi gibi yapıların bu ölçümde yer almamasına özen gösterilmelidir. Çok erken gebelik haftalarında baş ve son kısımları birbirlerinden ayırt etmek sıklıkla mümkün değildir ve ölçülen sadece en uzun mesafedir (73).



Şekil 6 : Baş-popo mesafesi (CRL) 1- 60 mm (12+3 hafta) olan fetusta CRL ölçüm tekniği. Boynun gövdeyle aynı düzlemde (nötral). 2- 7,6 mm (6+5 hafta) erken hafta CRL ölçümü.

Embriyonun ilk tespitinden (6-7.hafta) itibaren fetus 14 hafta (85 mm) olana dek, CRL ölçülebilir (70,75). CRL; gebelik yaşının belirlenmesinde GS'den ve YK ölçümünden daha değerlidir (69). CRL; 12 mm olduğunda embriyonun sefalik ve kaudal kısmı ayırt edilebilir (73). 2 mm'den sonra FKA görülebilir. 2-4 mm arasında % 10-15 oranında FKA görülemeyebilir (74). Hem CRL hem de mGSD'nin günde yaklaşık 1 mm arttığı düşünülmüştü ancak daha yeni çalışmalar mGSD ve CRL'nin değişken oranlarda büyüdüğünü göstermiştir (33). Embriyo büyümesinin sabit olmadığı, anne yaşı ve etnik köken gibi faktörlerden etkilendiği vurgulanmıştır (76).

≥ 0.2 mm/gün'lük bir CRL büyümesi hemen her zaman abortus ile ilişkilendirilmiştir (33). 7 mm ve altında kalp atışı izlenmeyen bir CRL ölçümü alındığında, FKA için 1 hafta sonra yine bir USG muayenesi önerilir (24,50,75). Bu süre gereksiz müdahalelerden kaçınmayı sağlarken gereksiz yere uzun süre ve tekrar takiplerine neden olur (33). Bu da sağlık kurumlarında ekstra maliyet ve annelerde anksiyete yaratır (4,43).

Çok merkezli ve geniş katılımlı bir çalışmada (33), bir uygulayıcı tarafından ölçülen 20 mm'lik bir mGSD ölçümünün, ikinci bir denetleyici tarafından 16,8 ile 24,5 mm arasında herhangi bir yerde ölçülebildiği ve 6 mm'lik bir CRL ölçümünün ise yine ikinci bir uygulayıcı tarafından 5.4 ile 6.7 mm arasında ölçüldüğü tespit edilmiştir. Pexters ve ark. (8), operatörler arasındaki varyasyon oranını %20 olarak belirlemişlerdir. Bu ciddi varyasyon bulguları 'başarısız gebelik' tanısı için ölçümlerin subjektif olduğunu göstermektedir. mGSD-CRL farkının yalnızca gebelik kaybının tek başına mGSD veya CRL'den daha etkili bir tahmincisi olduğunu, bu farkın < 5 mm olması durumunda iyi bir 'Erken gebelik kaybı' belirteci olduğu bir çok çalışmada ortaya konmuştur (28).

2.4. β ETA-HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (β -hCG)

2.4.1. Human Koryonik Gonadotropinin (hCG) Tanımı, Biyokimyası ve Metabolizasyonu

Human Koryonik Gonadotropin, 36.000-40.000 dalton ağırlığında insanda en fazla karbonhidrat içeriğine sahip (%30) glikoprotein yapıda bir hormondur (77). Glikoproteinlerin karbonhidrat bileşenleri fruktoz, galaktoz, mannoz, galaktosamin, glukozamin ve sialik asitten oluşur. Diğer şekerler hormonal fonksiyon için gerekli olsa da, sialik asit biyolojik yarı ömrün kritik belirleyicisidir (77).

Human Chorionik Gonadotropin, birbirine non-kovalent bağlarla bağlanmış iki alt üniteden oluşur. 92 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 14.000 dalton olan alfa alt ünitesi, LH, FSH ve TSH alfa subüniteleri ile benzerdir, 145 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı yaklaşık 22.000-24.000 dalton arasında olan beta subünitesi ise farkı oluşturan ünitelerdir ve hormona özgü antijenik özellik taşır (77). β -hCG'nin α ve β zincirlerinin sentezi ayrı ayrı düzenlenmektedir (77); 6.kromozom üzerinde bulunan tek bir gen; hCG, TSH, FSH, ve LH hormonlarının α -subünitelerini kodlamaktadır. hCG'nin β -subüniti ise 19.kromozomun üzerindeki 6 farklı bölge tarafından kodlanmaktadır.

Normal gebelik süreci sırasında hCG üretimi büyük oranda plasental GnRH uyarısıyla plasentada sentezlenir (61). Gebeliğin 5. haftasından önce hem sitotrofoblastlarda hem de sinsityo trofoblastlarda sentezlenen hCG; bu tarihten sonra sinsityotrofoblast hücreleri tarafından sentezlenir (77). β -hCG'nin plasenta dışında fetal karaciğerde, erkekte ve gebe olmayan kadınlarda da hipofiz bezinde çok az miktarda üretildiği saptanmıştır. Ayrıca testis ve over tümörlerinde, trofoblastik hastalıklarda ve bazı non-trofoblastik tümörlerde de (meme, serviks, mide, pankreas, akciğer, karaciğer) hCG üretimi olabilir (26,61).

Maternal kanda hCG düzeyini artıranlar; çoğul gebelik, Down sendromlu fetus, Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) ve fetal hemolitik aneminin eşlik ettiği eritroblastozis fetalis'tir. Ektopik gebelikte ve gebelik başarısızlığında / kayıplarında ise seviyesi azalmaktadır (55,78). Dolaşımdaki hCG'nin çoğu karaciğer tarafından metabolize edilirken yaklaşık %30'u ise böbreklerce atılır (77).

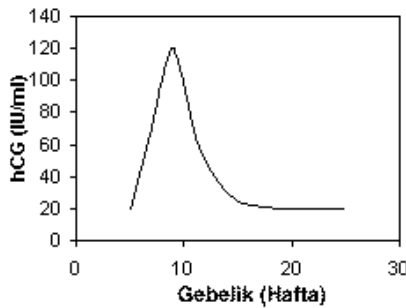
2.4.2. β -hCG'nin Fonksiyonu ve Klinik

β -hCG'nin gebeliğin devamlılığı için çok önemli fonksiyonları vardır (77): En iyi bilinen biyolojik aktivitesi plasental progesteron sentezi başlayıncaya kadar progesteronun esas üretim yeri olan korpus luteumu uyarmasıdır, böylece luteolizise engel olur. Korpus luteumdan relaksin salınımını artırır. Fetusun testislerinde Leydig hücrelerini direkt olarak uyarak testesteron salınımını artırır, erkek fenotipin

gelişimine katkıda bulunur. Uterusta vazorelaksasyon ve düz kasların relaksasyonu sağlar. Maternal troidte TSH reseptörlerine bağlanarak, tirotroptik etki oluşturur.

Sitotrofoblastlar invaziv özellikler gösterdiklerinden ve erken gebelik döneminde hCG'nin esas üretiminden sorumlu olduklarından dolayı hCG'ye aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen (ITA) de denilmektedir (77). Bazı çalışmalar bize hCG'nin prolaktin üretimini de stimüle ettiği gösterilmiştir (77).

Gebelik teşhisinde kullanılan β -hCG, maternal kanda LH pikinden sonraki 8. günde en erken olarak saptanır (10,26). Son adet tarihinden 60-70.güne (10. haftaya) kadar 1,4-2 günde bir 2 katına çıkararak bu haftada tepe noktası olan 100.000 mIU/mL'ye varan ve hatta geçen konsantrasyonlara ulaşır (61). β -hCG artışının 48 saatte %66 ve üstünde olması IUG'nin iyi bir göstergesidir (22). Gebelik ilerledikçe 18-20. hafta dolaylarında seviyesi 10.000-20.000 mIU/mL'ye kadar düşmektedir ve gebeliğin sonuna kadar yaklaşık bu seviyede devam eder (Şekil-7). Doğumdan sonraki 10-14.günde maternal serumda 5 mIU/mL'nin altına düşer (77).



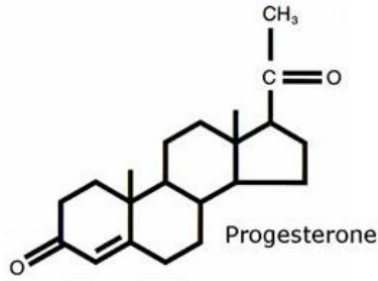
Şekil 7 : Gebelik haftası ve hCG grafiği

Serbest β -hCG'nin maternal düzeyi, gebelikte PAPP-A ile 1. trimester'da, Alfa fetoprotein (AFP), inhibin-A ve estriol ile ise 2. trimester'da tarama testi olarak kullanılır (79). β -hCG ayrıca, seri ölçümleri ile ektopik gebelik teşhisi sağlar (55,61,78). Ayrıca Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi'lerde (GTN), >100.000 mIU/mL'nin üzerindeki değerlerde transvaginal USG ile tanı koydurucudur (80). Bu anormal gebeliklerin teşhisinin yanı sıra; takip ve tedavi izlemlerinde de kullanılır (55,61,80).

Serum hCG, Alfa-fetoprotein ile birlikte kullanıldığında overlerin ve testislerin germ hücreli tümörlerinin teşhisine, tedaviye alınan cevabın izlenmesine ve nükslerin erken belirlenmesine yardımcı olur (77).

2.5. PROGESTERON

Progesteron, bir endojen steroid olup menstruasyonda, gebelikte ve tüm türlerin embriyogenezinde rol alan bir progestojen seks hormonudur (Şekil-8) (77).



Şekil 8 : Progesteron Molekülü

Progesteron sentezi için gerekli, kolesterol ve pregnenolon maternal kan dolaşımından elde edilir (77). Progesteron, büyük ölçüde yaklaşık 10 haftalık bir gebeliğe kadar Corpus Luteum tarafından üretilir. 7-10. haftalar arası progesteron üretim yeri Corpus Luteum'dan Plasentaya geçer ve plasenta progesteron sentezinin ana kaynağı olarak ortaya çıktıktan sonra, giderek artar. Termde, progesteron seviyeleri 100 ila 200 ng / mL arasında değişmektedir ve plasenta yaklaşık 250 mg / gün üretmektedir (77).

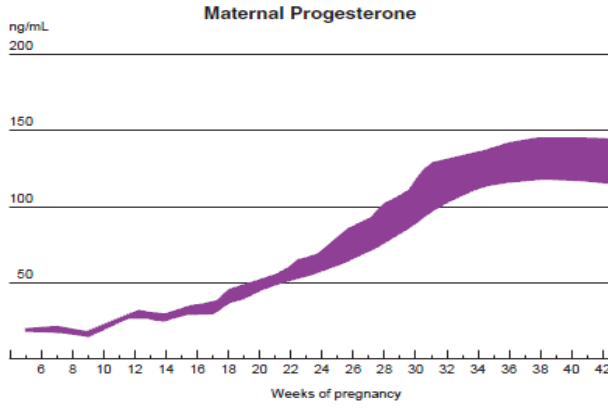
Progesteron sentezi için kullanılan kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) olarak maternal kandan temin edilir ve trofoblasta geçer. Östrojen, progesteron üretimi ve gebeliğin devamı için önemlidir ve progesteronun hemen öncüsü olan pregnenolona dönüştüren plasental P450scc enzim aktivitesini artırır (77).

Gebelikteki Progesteronun etkileri řu şekildedir (77);

- Uterusu implantasyona hazırlamak için endometriumu sekretuar faza geçirir. Aynı zamanda sperm geçişini engellemek amacıyla vajinal epitel ve servikal mukusun yapısında değişikliklere yol açar.
- Endometral epitel hücrelerinde anti-mitojenik ve myometriumda anti-östrojenik etki gösterir, böylece östrojenin tropik etkilerini dengeler ve myometrial kasılmaları engeller.
- İmplantasyon ve gebelik durumunda; progesteron, annenin immün sistemini baskılayarak, gebeliğe karşı doğabilecek bir maternal immün cevabı baskılar.
- Gebelik süresince laktasyonu inhibe eder. Gebelik sonrası süt gelmesi progesteronun düşmesi ile tetiklenir.

Foliküler fazda genelde < 1 ng/ml olan Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş i ile hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur ve bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder, menstruasyondan hemen önce ise azalmaya başlar (77,81). 3 ng/ml üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstruasyondan bir hafta öncesidir (Yaklaşık 21.gün) (81). Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir (1,77,81).

Gebeliğin ilk 5-6 haftasında, Corpus Luteum; hCG uyarımı ile, günlük yaklaşık 25 mg progesteron ve 0.5 mg estradiol salgılanmasına yol açar. Plasental sekresyon nedeniyle östrojen seviyeleri 4-5. haftada artmaya başlasa da, plasentanın progesteron üretimi ovulasyondan yaklaşık 10-11. haftaya kadar önemli ölçüde artmaz (77). Şekil-9'da gebelik boyunca maternal serum progesteron konsantrasyonu verilmiştir (77).



Şekil 9 : Gebelik haftası ile maternal serum Progesteron konsantrasyonu

Progesteron ölçümü ayrıca; ovulasyonun tespiti, Corpus Luteum fonksiyonlarının değerlendirilmesi, plasental fonsiyonların değerlendirilmesi, induksiyon takibi, progesteron tedavisi takibi ve PUL'da gebeliğin yerinin tahmini ile PUV'da viabilitenin tahmininde kullanılır (1,22). Konjenital Adrenal hiperplazi, lipoidoverien tümör, teka lutein kisti, mol gebelik ve overin koryoepiteliyomalarında serum progesteron düzeyi artarken, abortus riski veya sekonder hipogonadizm ve kısa luteal faz sendromunda progesteron düzeyi düşer (77). Ektopik gebeliği olan hastaların serum progesteron düzeyi, sağlıklı IUG olanlara göre daha düşüktür (1,22). Serum progesteron seviyesi başarısız gebeliği gösterebilir ve ektopik gebelik için riskli hastaları saptayabilir, ancak diagnostik değildir. Erken dönemde IUG'lerin %98' inde serum progesteron değeri 25 ng/ml' nin üzerindeyken; ektopik gebeliklerin %50' sinde, spontan düşüklerin %20' sinde, viable gebeliklerin %70' inde bu değer 5-20 ng/ml arasındadır (1,22). Progesteron seviyesi 5 ng/ml'nin altındaysa, gebeliğin canlı ve intrauterin yerleşimli olmadığı kabul edilir (1,51).

Gebelik oluşmadığında progesteron seviyeleri düşer ve menstrüasyon oluşur (81). Normal mens kanaması progesteron çekilme kanamasıdır. Gebelikte önemli derecede artış gösteren progesteronun iki aktif metaboliti vardır (77); 5 α indirgenmiş metaboliti olan “5 α -pregnan-3-20-dion”da yaklaşık 10 kat bir artış vardır. Diğer metaboliti; Deoksikortikosteron'un maternal kan konsantrasyonu gebe olmayan seviyelerin 1.200 katıdır. Progesteronun önemli bir miktarı böbreklerde, 21-hidroksilasyona uğrayarak metabolize olmaktadır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Tasarımı

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye’de, tek merkezli “Prospektif gözlemsel” olarak Mart 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya SBÜ Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13/03/2018 tarihinde 841 sayılı protokol numarası ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Dahil edilme kriterlerini sağlayan her hastaya çalışma hakkında sözel ve yazılı bilgi verildi ve yazılı onam alındı.

3.2.Çalışma Popülasyonu

SBÜ Okmeydanı Sağlık Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine belirtilen tarih aralıklarında başvuran 336 hasta değerlendirildi. Dahil edilme kriterleri; çalışmayı kabul etme, 18 yaşından büyük olma, TV-USG ile intrauterin gebelik tespit edilmesi ve kalp atışı tespit edilmemiş / şüpheli erken gebeliğe (CRL < 7 mm, GS < 25 mm) sahip olma, olarak belirlendi.

İlk muayenede; kişilerin yaşları, uyrukları, başvuru nedenleri / varsa semptomları, önceki gebelik öyküleri, önceki gebeliklerindeki doğum şekilleri, son adet tarihleri, ilk başvuru serum β -hCG ve progesteron değerleri ve ilk ultrason muayeneleri (gebelik ölçümleri) not edildi. Kişiler, gebelik başarısızlığı yada viabilitenin belirlenmesi için rutin olarak uygulanan 48 saat sonra ikinci bir serum β -hCG değeri için çağrıldı. Ayrıca viabilitenin kesin kararı için Uluslararası belirlenmiş standartlar eşliğinde ilk USG muayenesine göre 7, 11 ve/veya 14. gün kontrol USG muayeneleri yapıldı. Fetal viabilitenin olumlu ya da olumsuz olarak belirlendiği, dahil edilme kriterlerini sağlayan ve verilerin eksiksiz olduğu, 100 gebe ile çalışma tamamlandı.

3.3.Çalışma Protokolü

Etik kurulu onayı alındıktan sonra SBÜ Okmeydanı Sağlık Araştırmaları ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin acil veya gebe polikliniğine, 18 yaş üstü, erken gebeliğe sahip, semptomatik veya kontrol amacıyla başvuran kişilerin gebelikleri, serum β -hCG ve/veya transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile kesinleştirildi. Tüm kadınlara, deneyimli Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları tarafından, kliniğimizin sahip olduğu, B-mod görüntüleme için 6–12 MHz transvajinal transdüseri olan; Toshiba (FAMİO-8, Japonya), Esaote (MyLab Seven, eHD, CrystaLine, İtalya) ve Siemens (ACUSON X300, ABD) marka makineler kullanılarak ultrason değerlendirmesi yapıldı.

Hastalar, TV-USG ile, ACR, ACOG ve RCOG'un son yıllarda belirlediği; PUL (Pregnancy of Unknown Location) ve PUV (Pregnancy of Uncertain Viability) gebelikler olarak ayrıldı. Ayrıca semptomatik olmayan, kontrol amaçlı başvuran intrauterin gebeliğe (IUG) sahip ancak fetal viabilitesi şüpheli gönüllü hasta grubu da alındı. PUL'lu hastalar seri β -hCG ve TV-USG ile deneyimli uzmanlar tarafından takip edildi ve IUG tespit edilmeyenler tedavi için servise yönlendirilirken, bu kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

İntrauterin PUV tespit edilen semptomatik veya semptomatik olmayan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onamı açıklandı ve kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. IUG'leri TV-USG ile kesinleştirilen hastalarda PUV kriterleri olarak; CRL <7 mm altında kalp atışı olmaması ve/veya mGSD<25 mm (üç ortogonal ölçümün ortalaması) altında kalp atışı olan veya olmayan bir embriyo bulunmaması olarak alındı. Hastaların ilk başvuru muayenesinde; yaşları, uyrukları, başvuru nedenleri / varsa semptomları, önceki gebelik öyküleri, önceki gebeliklerindeki doğum şekilleri, son adet tarihleri gibi anamnez bilgileri not edildi. İlk başvurularındaki USG bulguları gebelik haftası ölçümleri şeklinde; ortalama gestasyonel kese (mGSD) veya baş-popo uzunluğu (CRL) olarak not edildi. Bu ilk USG bulgularına göre, fetal viabilitesi tespit edilemeyen hastalar, Uluslararası belirlenmiş standartlara göre fetal kalp atışı tayini için kontrol USG muayenelerine (7, 11 ve 14. gün) çağrıldı.

Gebeliklerin lokalizasyon ve viabilite, teşhis ve takibinde kullanılan, serum β -hCG ve progesteron değerleri ilk muayenede hastalardan istendi. Takip amacıyla ikinci bir serum β -hCG için hastalar 48 saat sonra çağrıldı ve bu değer artış yüzdesi hesaplanmak için not edildi. Serum hCG ve progesteron düzeyi, Roche hCG ve Progesteron II Electrochemiluminescence İmmunassay (ECLIA) ile sırasıyla bir Roche Cobas e411 ve e602 analyzer'da ölçüldü.

Sonuçta, fetal kalp atışı olan ve olmayan (Erken gebelik kaybı) gebelikler olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Bu sonuçlar, serum β -hCG artış yüzdesi ve ilk başvuru Progesteron değeri ile literatür eşliğinde yorumlandı.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın başında yapılan Power Analiz’inde G*Power programı kullanıldı. Yapılan Power analizi sonucunda hCG artış yüzdesi ve ilk başvuru serum Progesteron’un fetal viabiliteyi belirleme parametresi için etki büyüklüğü: (effect size) 0.1806 ve SD: 17538 aldığında Power: 0.80 ve α : 0.05 için tespit edilen örneklem sayısı n : 100 olarak saptandı. Çalışmamız 336 hastada başlamış ve verilerin eksiksiz olduğu, çalışmayı tamamlayan 100 hastada tamamlanmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde “Ortalama, Standart sapma, Medyan, En düşük, En yüksek, Frekans ve Oran” değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise sayı ve değerleri verilmiştir. Değişkenlerin dağılımı ‘Kolmogorov-Smirnov normality test’ ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde, bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde, ki-kare test (*Chi-Square test*), ki-kare test koşulları sağlanmadığında *Fisher's Exact test* kullanıldı. Sayısal parametrelerin tahminleri, etki düzeyi ve cutoff değerleri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile araştırıldı. Kesme noktası, ROC eğrisi altında kalan alan (EAA) etkinlik düzeyine bağlı olarak belirlenlendi. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 (Chicago, IL, ABD) programı kullanılmış ve $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalara ait yaş, gebelik öyküsü, SAT, uyruk, başvuru semptomu, önceki gebelik şekli, fetal kalp atışı, β -hCG (ilk başvuru ve 48 saat sonraki kontrol) değerleri ve artış yüzdesi, ilk başvuru serum progesteron değeri, TV-USG bulguları ve ölçümleri Tablo-7’de verilmiştir.

Tablo 7 : Çalışmaya katılan hastaların Anamnez, Ultrason ve Laboratuar bulguları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Hasta Yaşı	18,0 - 42,0	29,0	28,8 ± 5,7	
Gravida	1,0 - 8,0	2,0	2,6 ± 1,3	
Parite	0,0 - 3,0	1,0	1,0 ± 0,9	
Abortus	0,0 - 5,0	0,0	0,5 ± 0,8	
Kuretaj	0,0 - 2,0	0,0	0,1 ± 0,3	
Ektopik	(-)		98	98,0%
	(+)		2	2,0%
Son Adet Tarihi (Gün)	21,0 - 116,0	44,0	46,4 ± 14,1	
Uyruk	TC		97	97,0%
	Yabancı		3	3,0%
Başvuru Semptom				
Yok			43	43,0%
Adet Rötarı / Gebelik Şüphesi			19	19,0%
Kanama/Lekelenme			21	21,0%
Bel/Kasık Ağrısı			15	15,0%
Diğer			2	2,0%
Önceki Gebelik	Nulipar		32	32,0%
	NSD		34	34,0%
	C/S		31	31,0%
	NSD+C/S		3	3,0%
Fetal Kalp Atımı	(-)		22	22,0%
	(+)		78	78,0%
BHCG				
İlk Başvuru	302 - 200727	18430	25880 ± 30951	
Kontrol	848 - 235654	28817	35962 ± 38268	
Artış Yüzdesi (%)	0,8 - 181,3	52,5	54,3 ± 36,2	
Grup İçi Değişim p				
Progesteron	3,3 - 50,0	13,7	15,5 ± 8,3	
USG	mGSD		81	81,0%
	CRL		19	19,0%
USG Ölçü (Mm)				
mGSD	3,0 - 24,0	10,8	11,5 ± 4,9	
CRL	2,0 - 6,0	3,3	3,5 ± 1,3	

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın yaşları 18-42 arasında değişmekteydi. Tüm hastaların yaş ortalaması $28,8 \pm 5,7$ ve medyan değeri 29,0 olarak hesaplandı. Önceki gebelik anamnezinde tüm hastaların gravida sayılarının 1-8 arasında değiştiği, ortalamasının $2,6 \pm 1,3$ olduğu görüldü. Tüm hastaların parite sayısı 0-3 arasında ve ortalaması $1,0 \pm 0,9$ idi. Tüm hastaların önceki gebeliklerindeki abortus oranları 0-5 arasında değişmekteydi, ortalaması $0,5 \pm 0,8$ 'di. Önceki gebeliklerinde isteğe bağlı küretaj oranları tüm hastalarda 0-2 arasında değişmekteydi ve ortalaması $0,1 \pm 0,3$ olarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan 2 hastanın nihai sonucunun ektopik gebelik olduğu görüldü. Çalışmaya katılan kadınlardan 97'sinin (%97) uyruğu Türkiye Cumhuriyeti iken, 2 hastanın Suriye ve 1 hastanın Azerbaycan'dı. Kadınların son adet tarihleri (SAT); 21 ile 116 gün arasında değişmekteydi ve ortalaması $46,4 \pm 14,1$ gün olarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan hastaların %43 (n:43), daha önce gebelik tespit edilmiş ve kontrol amacıyla başvuran hastalardan oluşmakta idi. En sık başvuru semptomu ise %21 (n:21) ile "Kanama/Lekelenme" olarak saptandı. Bunu %19 (n:19) ile "Adet rötarı/Gebelik şüphesi" ve %15 (n:15) ile "Bel/Kasık ağrısı" takip etti. 2 hasta (%2) ise gebelik semptomları dışında şikayetler ile başvurdu (Bir hasta rektal kanama/kabızlık, diğer hasta ise sol yan ağrısı).

Kadınların %32'si (n:32), nullipar ve %68'i (n:68) ise multiparlardan oluşmaktaydı. Multiparlardan sadece normal spontan doğumu (NSD) olanlar; %34 (n:34), sadece sezaryeni olanlar; %31 (n:31) ve önceki gebeliğinde hem sezaryeni hem de NSD'si olan kadınlar %3 (n:3) olarak hesaplandı.

β -hCG ilk başvuru değerlerinin 302 ile 200727 mIU/mL arasında değişmekteydi. Ortalaması 25880 ± 30951 mIU/mL ve medyan değeri 18430 mIU/mL olarak hesaplandı. 48 saat sonraki kontrol β -hCG değerleri ise 848 ile 235654 mIU/mL arasındaydı. Ortalaması 35962 ± 38268 mIU/mL ve medyan değeri 28817 mIU/mL olarak hesaplandı. 2 beta değeri arasındaki artış yüzdesinin minimum %0,8 ve maksimum %181,3 olduğu görüldü. Ortalama $54,3 \pm 36,2$ ve medyan değer olarak ta %52,5 olarak hesaplandı. İlk başvuru Progesteron değerleri 3,3 ile 50,0

ng/ml arasında değişmekteydi. Ortalaması $15 \pm 8,3$ ve medyan değeri 13,7 ng/ml olarak hesaplandı.

81 hastada (%81) gestasyonel kese izlenirken, 19 hastada (%19) CRL görüldü. Gestasyonel kese izlenen hastalarda ortalama gestasyonel kese çapı (mGSD) 3,0-24,0 mm arasında değişmekteydi. Ortalaması $11,5 \pm 4,9$ mm ve medyan değeri 10,8 mm olarak ölçüldü. Embriyo izlenen hastalardaki embriyo boyu (CRL); 2,0-6,0 mm arasında değiştiği görüldü. Ortalaması $3,5 \pm 1,3$ mm ve medyan değeri 3,3 mm olarak ölçüldü. Kadınların %78'inde (n:78) fetal kalp atımı pozitif olarak izlendi, %22'si (n:22) ise negatif idi.

Tablo-8'de erken gebelik sonucu canlı/canlı olmayan (FKA pozitif/negatif) olarak ikiye ayrılan hastaların yaş, gebelik öyküsü, SAT, uyruk ve başvuru semptomlarının oranları ve karşılaştırılması verilmiştir.

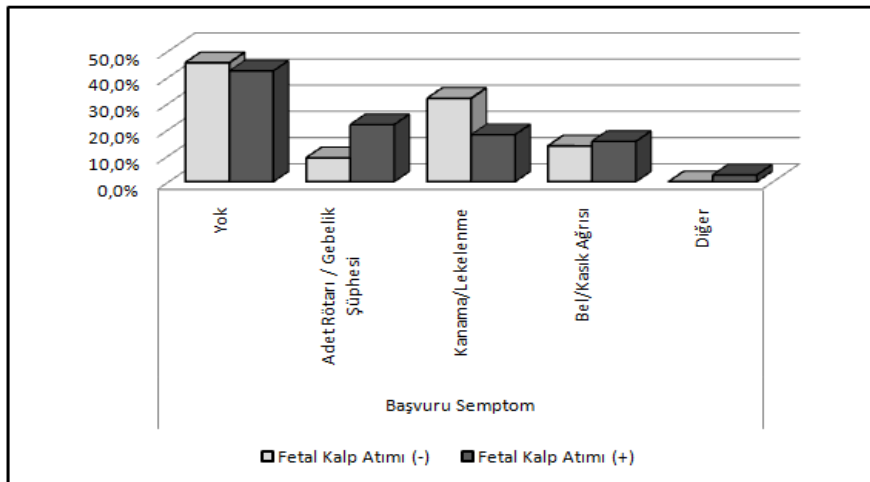
Tablo 8 : Fetal kalp atımı pozitif ve negatif olan hastaların demografik özelliklerinin ve semptomların karşılaştırılması

		Fetal Kalp Atımı (-)		Fetal Kalp Atımı (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medya	
Hasta Yaşı		29,7 ± 5,0	30,0	28,5 ± 6,0	28,0	0,408 ^t
Gravida		3,1 ± 1,7	3,0	2,4 ± 1,2	2,0	0,144 ^m
Parite		1,2 ± 1,1	1,0	1,0 ± 0,9	1,0	0,610 ^m
Abortus		0,8 ± 1,0	0,0	0,4 ± 0,7	0,0	0,079 ^m
Kuretaj		0,1 ± 0,4	0,0	0,1 ± 0,3	0,0	0,864 ^m
Ektopik	(-)	21	95,5%	77	98,7%	0,393 ^{x²}
	(+)	1	4,5%	1	1,3%	
Son Adet Tarihi (Gün)		51,3 ± 14,0	49,0	45,1 ± 14,0	44,0	0,040 ^m
Uyruk	TC	21	95,5%	76	97,4%	0,530 ^{x²}
	Yabancı	1	4,5%	2	2,6%	
Başvuru Semptom						
Yok		10	45,5%	33	42,3%	0,984 ^{x²}
Adet Rötarı / Gebelik		2	9,1%	17	21,8%	
Kanama/Lekelenme		7	31,8%	14	17,9%	
Bel/Kasık Ağrısı		3	13,6%	12	15,4%	
Diğer		0	0,0%	2	2,6%	

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo-8'deki fetal kalp atımı pozitif grup ile fetal kalp atımı negatif grup arasındaki demografik karşılaştırmada hastaların yaş ortalamaları, gebelik öyküleri, uyrukları ve başvuru semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece iki grup arasında son adet tarihleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P: 0,040).

Fetal kalp atışı negatif grupta yaş ortalaması $29,7 \pm 5,0$ 'dı. Pozitif grupta ise ortalama $28,5 \pm 6,0$ olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (P: 0,408). Negatif grupta gravida ortalaması $3,1 \pm 1,7$ pozitif grupta $2,4 \pm 1,2$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P: 0,144). Parite ortalaması negatif grupta; $1,2 \pm 1,1$ pozitif grupta; $1,0 \pm 0,9$ 'du ve fark anlamlı bulunmadı (P:0,610). Fetal kalp atımı negatif grup; %95,5 (n:21) TC vatandaşı ve %4,5 (n:1) yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktaydı. Pozitif grup ise; %97,4 (n:76) TC vatandaşı ve %2,6 (n:2) yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktaydı. Uyruk karşılaştırılmasında anlamlı istatistik elde edilmedi (P:0,530). Fetal kalp atımı negatif grupta, başvuru semptomlarından; kontrol/Semptom yok, adet rötari/gebelik şüphesi, kanama/lekelenme, bel/kasık ağrısı ve diğer olmak üzere sırasıyla görülme oranları; %45,5 (n:10), %9,1 (n:2), %31,8 (n:7), %13,6 (n:3) ve %0 (n:0) olarak izlendi. Pozitif grupta ise başvuru semptomlarının aynı sırayla görülme sıklıkları; %42,3 (n:33), %21,8 (n:17), %17,9 (n:14), %15,4 (n:12) ve %2,6 (n:2) olarak izlendi ve bu semptomların her iki grup arasındaki karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi (P:0,984). Şekil-10'da bu oranlar karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 10 : Başvuru semptomları ve FKA +/- gruplardaki sıklıkları

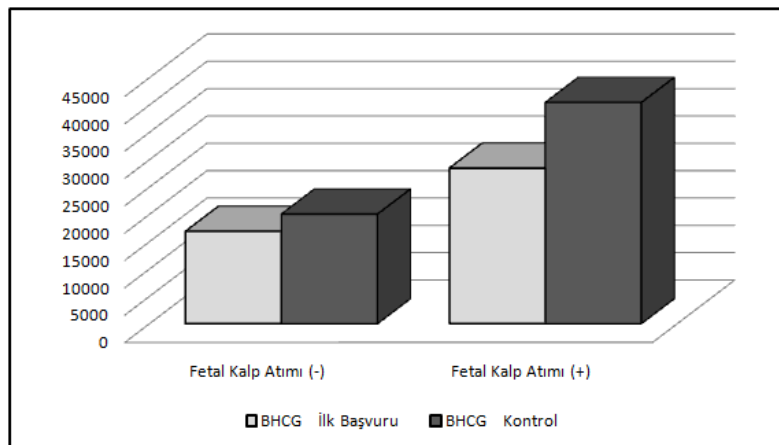
Tablo-9’da Fetal kalp atımı pozitif grup ile negatif grup arasındaki serum β -hCG’nin ilk, 48 saat sonraki ve artış yüzdeleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9 : FKA +/- gruplar arasında seri β -hCG ve artış yüzdesi karşılaştırılması

	Fetal Kalp Atımı (-)		Fetal Kalp Atımı (+)		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Medya n	Ort. $\pm$ s.s.	Medya n	
BHCG					
İlk Başvuru	16874 $\pm$ 16029	9853	28420 $\pm$ 33644	21304	0,090 ^m
Kontrol	20031 $\pm$ 16602	15112	40455 $\pm$ 41409	31664	0,012 ^m
Artış Yüzdesi (%)	32,5 $\pm$ 32,7	25,8	60,4 $\pm$ 34,9	56,4	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p	0,000 ^w		0,000 ^w		

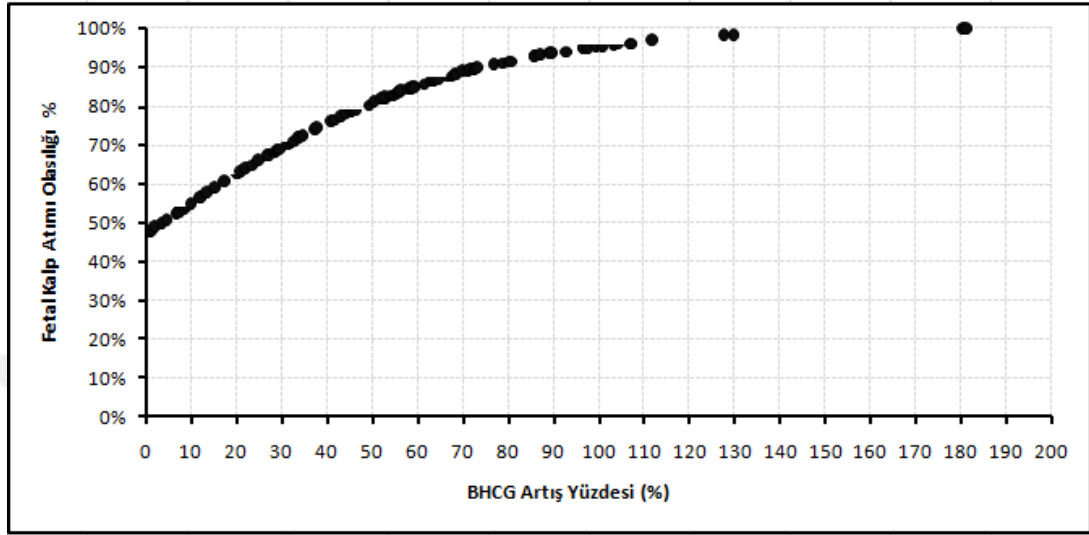
^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Fetal kalp atımı olan ve olmayan grupta ilk başvuru serum β -hCG değeri istatistiksel olarak anlamlı ($P>0.05$) farklılık göstermemiştir. Fetal kalp atımı olan grupta, 48 saat sonra alınan kontrol β -hCG değeri fetal kalp atımı olmayan gruptan anlamlı ($P<0.05$) olarak daha yüksek saptandı. Fetal kalp atımı olmayan grupta, 48 saat sonraki kontrol β -hCG değeri ilk başvuruya göre anlamlı ($P<0.05$) artış göstermiştir. Aynı şekilde, fetal kalp atımı olan grupta, kontrol β -hCG değeri ilk başvuruya göre anlamlı ($P<0.05$) artış göstermiştir. Fetal kalp atımı olan grupta, 48 saat aralar ile alınan iki β -hCG değeri arasındaki artış oranı, fetal kalp atımı olmayan gruptan anlamlı ($P<0.05$) olarak daha yüksek saptandı. Şekil-11’de bu oranlar sunulmuştur.



Şekil 11 : FKA +/- gruplarında ilk başvuru ve 48 saat sonraki kontrol serum β -hCG oranları

Şekil-12’de 48 saat ara ile alınan serum β -hCG artış oranlarının, fetal kalp atışı oluşma olasılığındaki tahmin gücü grafiği sunulmuştur.

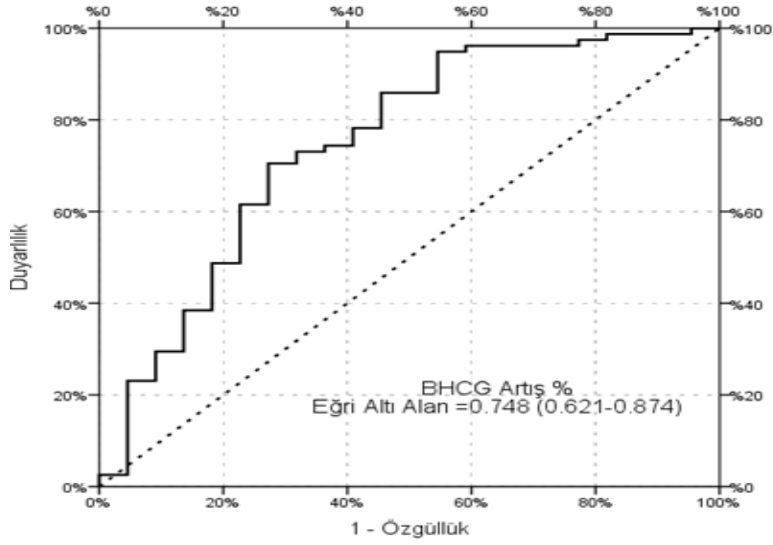


Şekil 12 : Serum β -hCG artış oranları ile Fetal kalp atımı oluşma olasılığı grafiği

48 saat ara ile alınan iki β -hCG değerinin artış oranı, belli oranlarda fetal kalp atımı oluşma olasılığı yüzdesi verir. Bu grafiğe göre β -hCG değerinin artış oranı %31 ve üstünde olduğunda fetal kalp atışının %70 oranında olduğu izlenmiştir. %49 ve üstündeki artışta %80, %73 ve üstündeki artışlarda %90, %97 ve üstündeki artışlarda %95, %181’lik bir β -hCG artış oranında ise %100 kalp atışı izlenmiştir.

Şekil-13’te ise fetal kalp atımı olan ve olmayan grubu öngörmeye β -hCG artış oranının tahmin gücü, etki düzeyi ve cutoff değeri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile araştırıldı.

Fetal Kalp Atımı olan ve olmayan grubu öngörmeye β -hCG artışının anlamlı ($p=0.000$) [0.748 (0.621-0.874)] etkinliği gözlenmiştir.



Şekil 13 : FKA +/- grubu öngermeye β -hCG artış yüzdesinin ROC analizi

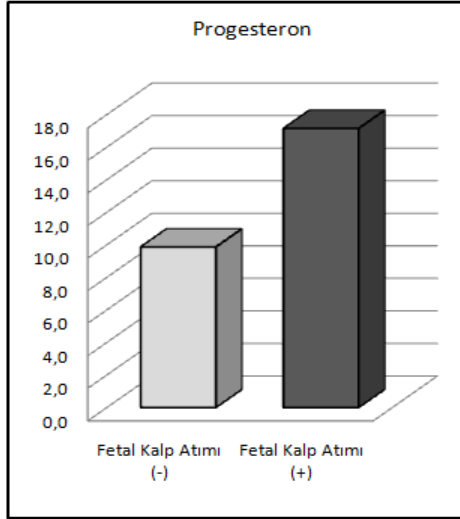
Tablo-10’da Fetal kalp atımı pozitif grup ile negatif grup arasındaki ilk başvuru serum progesteron değerinin Mann-Whitney u test kullanılarak karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 10 : FKA +/- gruplar arsında serum Progesteron değerinin karşılaştırılması

	Fetal Kalp Atımı (-)		Fetal Kalp Atımı (+)		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Medya	Ort. $\pm$ s.s.	Medya	
Progesteron	9,9 $\pm$ 6,5	9,2	17,1 $\pm$ 8,1	15,7	0,000^m

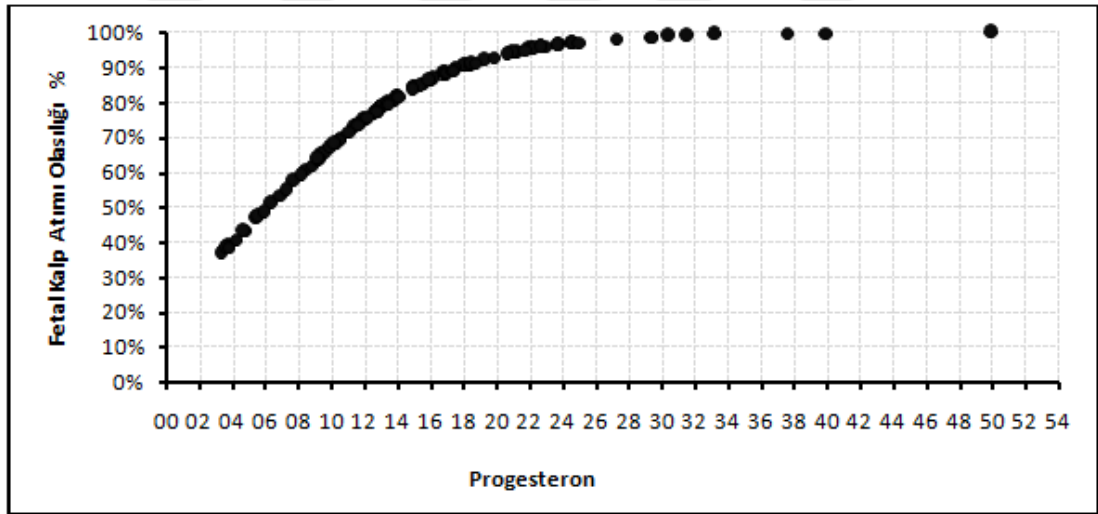
^m Mann-whitney u test /

Fetal kalp atışı olmayan grupta serum progesteron başlangıç değeri ortalaması 9,9 $\pm$ 6,5 ng/ml, fetal kalp atımı pozitif olan grupta serum progesteron başlangıç değeri ortalaması 17,1 $\pm$ 8,1 ng/ml olarak hesaplandı. Fetal kalp atımı olan gruptakiserum progesteron değeri fetal kalp atımı olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı (P:0,000) fark saptandı. FKA pozitif grup negatif gruptan anlamlı olarak (P<0.05) daha yüksek saptandı. Şekil-14’te bu oranların grafiği sunulmuştur.



Şekil 14 : FKA +/- gruplardaki serum Progesteron değeri

Şekil-15’de serum Progesteron değerinin, fetal kalp atışı oluşma olasılığındaki tahmin gücü grafiği sunulmuştur.

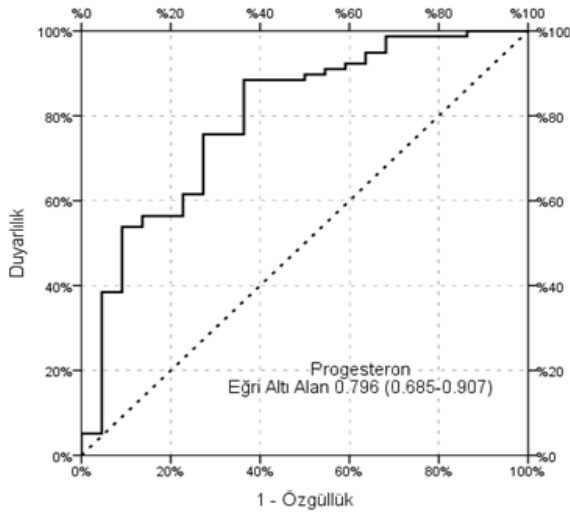


Şekil 15 : Serum Progesteron başlangıç değeri ile Fetal kalp atışı oluşma oranı grafiği

Serum Progesteron başlangıç değeri, belli oranlarda fetal kalp atımı oluşma olasılığı yüzdesi verir. Bu grafiğe göre; serum progesteron değeri 5,9 ng/ml ve üstünde olduğunda fetal kalp atışının %49 oranında oluştuğu izlenmiştir. 10,5 ng/ml ve üstünde %69, 12 ng/ml ve üstünde %75, 13,4 ng/ml ve üstünde %80, 18,0 ng/ml

ve üstünde %90, 21,7 ng/ml ve üstünde %95, 29,3 ng/ml ve üstünde %99 ve 37,5 ng/ml ve üstünde ise fetal kalp atışının %100 olduğu izlenmiştir.

Şekil-16'da ise fetal kalp atımı olan ve olmayan grubu öngörmeye serum Progesteron başlangıç değerini tahmin gücü, etki düzeyi ve cutoff değeri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile araştırıldı. Fetal Kalp Atımı olan ve olmayan grubu öngörmeye progesteron değerinin anlamlı ($p=0.000$) [0.796 (0.685-0.907)] etkinliği gözlemlenmiştir.



Şekil 16 : FKA +/- grubu öngörmeye serum Progesteron düzeyi ROC analizi

Tablo-11'de hastalardaki USG bulguları FKA (+)/(-) grup olarak ayrılmış ve oranlanmıştır. Ayrıca ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 11 : FKA +/- gruplarında TV-USG bulguları ve ölçümlerinin karşılaştırılması

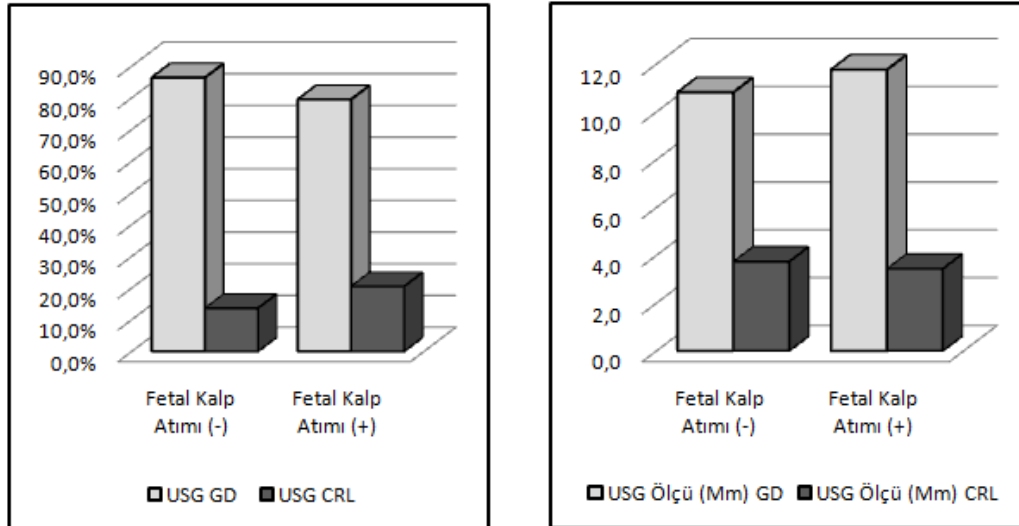
		Fetal Kalp Atımı (-)		Fetal Kalp Atımı (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medya	
USG	mGSD	19	86,4%	62	79,5%	0,468 x
	CRL	3	13,6%	16	20,5%	
<i>USG Ölçü (Mm)</i>						
mGSD		10,8 ± 4,7	10,0	11,8 ± 4,9	12,0	0,419 n
CRL		3,7 ± 2,1	3,2	3,4 ± 1,2	3,3	0,955 n

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Fetal kalp atışı negatif olan grupta %86,4 oranında (n:19) TV-USG ile gestasyonel kese görüldü ancak embriyo izlenmedi. Bu gruptaki hastaların %13,6'sında (n:3) ise embriyo izlendi. Fetal kalp atımı pozitif grupta ise, hastaların %79,5'inde (n:62) TV-USG ile gestasyonel kese izlendi ancak embriyo izlenmedi. Bu grupta embriyo izlenen hastaların oranı ise %20,5'tir (n:16). Bu iki grup, TV-USG ile gestasyonel kese izlenenler ve CRL görülenler olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (P:0,468).

Fetal kalp atışı olmayan ve gestasyonel kese izlenen hasta grubunda mGSD ortalaması $10,8 \pm 4,7$ mm olarak ölçüldü. Embriyo görülen aynı grupta CRL ortalaması $3,7 \pm 2,1$ mm olarak ölçüldü. Fetal kalp atışı olan grupta ise gestasyonel kese izlenen hastalarda mGSD ortalaması $11,8 \pm 4,9$ mm olarak ölçüldü. Embriyo görülen aynı grupta ise CRL ortalaması $3,4 \pm 1,2$ mm olarak ölçüldü. Ölçümler için de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi, "P" değerleri sırasıyla mGSD grubunda 0,419 ve CRL grubunda 0,955.

Şekil-17.A'da fetal kalp atışı olan ve olmayan grupta gestasyonel kese ve embriyo görülme oranları, Şekil-17.B'de ise bu TV-USG bulgularının ölçümleri verilmiştir.



Şekil 17 : A- FKA +/- gruplarında Gestasyonel kese ve Embriyo görülme oranı, **B-** FKA +/- grubundaki mGSD ve CRL ölçümleri (mm)

5. TARTIŞMA

Erken gebelik saptanan hastalarda viabilitenin şüpheli olduğu durumlarda gebelik sonuçlarını öngörmek için transvaginal ultrasonografi her zaman klasik yöntem olmuştur ancak serum biyokimya markerlarından β -hCG ve serum progesteron değerleri de yakın zamanda birçok yayında araştırılmıştır. Bu parametreler kullanarak, erken gebelik sonucunun belirlenmesinde ilişkilerinin olup olmadığını araştırdığımız çalışmamızda 100 gebe takip edildi ve sonuçları literatür ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 18-42 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $28,8 \pm 5,7$ olarak hesaplandı. Fetal kalp atışı negatif grupta yaş ortalaması $29,7 \pm 5,0$ 'dı. Pozitif grupta ise ortalama $28,5 \pm 6,0$ olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P: 0,408).

İlerleyen maternal yaştan fetal anomali riski, erken gebelik kaybı ve abortus oranlarını arttırması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (24,29). Fetal viabiliteyi tahmin etmek için maternal yaştan, önemli bir parametre olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (2,82).

Çalışmamızda, her ne kadar erken gebelik kaybı teşhisi konulan grupta maternal yaş ortalaması, fetal canlılığı saptanan gruptan fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni olarak yaş ortalamalarının birbirine yakın olması ve erken gebelik kaybı saptanan grubun yaş ortalamasının, literatürde bahsedilen ileri maternal yaş (>35 yaş) kriterini sağlamaması olarak yorumlandı.

Önceki gebelik anamnezlerinde tüm hastaların gravida sayılarının 1-8 arasında değiştiği, ortalamasının $2,6 \pm 1,3$ olduğu görüldü. Tüm hastaların parite sayısı 0-3 arasında ve ortalaması $1,0 \pm 0,9$ idi. Tüm hastaların önceki gebeliklerindeki abortus oranları 0-5 arasında değişmekteydi, ortalaması $0,5 \pm 0,8$ 'di. Önceki gebeliklerinde isteğe bağlı küretaj oranları tüm hastalarda 0-2 arasında değişmekteydi ve ortalaması $0,1 \pm 0,3$ olarak hesaplandı. Kalp atışı negatif grupta gravida ortalaması $3,1 \pm 1,7$ pozitif grupta $2,4 \pm 1,2$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P: 0,144). Parite ortalaması negatif grupta; $1,2 \pm 1,1$ pozitif grupta; $1,0 \pm 0,9$ 'du ve bu fark ta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0,610). Fetal kalp

atışı negatif grupta önceki abortus ortalaması; $0,8 \pm 1,0$ pozitif grupta; $0,4 \pm 0,7$ olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P:0,079$). Önceki gebeliklerinde isteğe bağlı küretaj ortalamaları negatif grupta; $0,1 \pm 0,4$ pozitif grupta; $0,1 \pm 0,3$ olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde erken gebelik kayıplarını öngörmek için hastaların gravida, parite ve isteğe bağlı küretaj oranlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak abortus oranlarının tekrarlayan gebeliklerde riski arttırdığı bilinmektedir (24,29).

Çalışmamızda, önceki gebelik anamnezinde gravida, parite ve isteğe bağlı küretaj sayılarının, erken gebelik sonuçlarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Önceki gebeliklerdeki abortus sayılarında, her ne kadar kalp atışı oluşmayan grupta, oluşan gruba göre 2 kat ortalamaya sahip olsa da, bu iki grup arasında fark literatüre tezat bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısının kısıtlılığı bunun nedeni olarak düşünüldü. Her ne kadar anlamlı sonuç elde edilmiş olmasa da, önceki gebelik anamnezinin, abortus öyküsü dışında, erken gebelik kaybında değerlendirilmesi ile literatüre katkıda bulunuldu.

Çalışmamıza sadece TV-USG ile intrauterin gebelik saptanan hastalar dahil edilse de, 2 hastanın takiplerinde nihai sonucunun ektopik gebelik olduğu görüldü ve izlenen gebelik kesesi benzeri yapının psödosak olduğu yorumu yapıldı.

Çift desidual halka bulgusu (kese bulgusu), intrauterin kistik yapının gerçek gestasyonel kese olduğunun iyi bir göstergesidir (18,60). Richardson ve ark.'larının yüksek çözünürlüklü ultrason kullanarak 2016 yılında yaptıkları çalışmada (63), bir intrauterin gebeliğin tanımlanmasında çift desidual halka için tanısal duyarlılığın % 94 ve spesifikliğin %100 olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu olmadan intrauterin kistik yapının gestasyonel keseye ait olma olasılığı %99,5, yalancı kese olma olasılığı %0,5'tir (27). Ektopik gebeliklerde yalancı kese izlenme oranı %10 olarak bildirilmiştir (18,51).

Çalışmamızdaki 100 hastadan 2 hastaya ektopik gebelik teşhisi konmuştur. 100 hastanın %81'inde gestasyonel kese izlendiği düşünüldüğünde, yalancı kesenin gestasyonel kese izlenen hastalardaki oranı %2,46'dır. Bu literatürde belirtilen %0,5 oranının çok üstünde bir rakamdır. Ektopik gebeliklerin sadece %10'nunda yalancı

kese görüldüğü düşünüldüğünde ise sadece intrauterin gebelikler ile ilgili bir çalışmada bu kadar yüksek bir oran çıkması ilginçtir. Bu bize, klinisyenlerin ultrasonografi muayenesinde daha dikkatli olması gerektiği ve çift desidual halka görünümü ile gerçek gebelik kesesi ayrımını iyi kavraması gerektiği sonucunu vermiştir.

Çalışmaya katılan kadınların son adet tarihleri (SAT); 21 ile 116 gün arasında değişmekteydi ve ortalaması $46,4 \pm 14,1$ gün olarak hesaplandı. Fetal kalp atışı negatif grupta son adet tarihine göre gebelik günü ortalaması $51,3 \pm 14,0$ gündür. Fetal kalp atışı pozitif grupta ise son adet tarihine göre gebelik günü ortalaması $45,0 \pm 14,0$ gündür ve bu iki grup arasındaki gebelik günü farkı istatistiksel olarak “anlamlı” saptanmıştır ($P:0,040$). Hastaların %15’i son adet tarihini bilmiyordu ve %11’inin yanlış olduğu hesaplandı.

Oh ve ark.’ları (34), normal ve anormal gebeliklerde son adet tarihinden (SAT) 28-35 gün sonra ölçülen mGSD’de bir fark olmadığını, bununla birlikte, SAT’tan 36-42 gün sonraki gebeliklerde beklenen kesenin çapından daha küçük olmasının, spontan abortusu öngördüğünü bildirilmiştir. Buna göre SAT’a göre <37 gün ve altındaki gebeliklerde ölçülen mGSD’nin, gebeliğin ilerleyen zamanlarında fetal sonuç için prediktif bir değeri olmadığı yorumlanmıştır. Başka bir çalışmada da, SAT’a göre 37 günden önce gebelik yaşının prediktif değerinin olmadığı vurgulanmıştır ve kesin olarak başarısız bir gebelik, 46. günde hala gestasyonel kese görülmeyen gebelikler olarak verilmiştir (22). 1442 kadının incelendiği başka bir çalışmada, 35 günden önce taramanın PUL teşhisi sağladığı, 35-42 gün arası taramada kalp atışının belirlenemediği ve PUV teşhisinin konulduğu, ancak 42 günden sonra bir taramada uygun bir intrauterin saptanabileceği vurgulanmıştır (83). Fritz ve ark. tarafından (84), gebelik yaşı ile hCG ikiye katlanma zamanının korele olduğu ve dolayısıyla gebelik yaşının fetal outcome için prognostik önemi olduğunu bulunmuştur. Gebelik yaşının prognozda önemi olduğunu vurgulanan tüm bu çalışmaların aksine literatürde sadece Al-sabai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik yaşının fetal prognozu öngöremeyeceği belirtilmiştir (85). Napolitano ve ark. (69), kadınların % 30’unun belirsiz veya güvenilir adet tarihine sahip olduğu, bu nedenle gebelik yaşının doğru belirlenemeyeceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda fetal kalp atışı olan ve olmayan gruplar arasında son adet tarihine göre gebelik yaşının istatistiksel olarak anlamlı etkinliği görülmüştür. Bu genel literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak hastaların %15'inin son adet tarihini bilmemesi ve %11'inin yanlış olduğu hesaplanması bu sonucu çelişkili kılar ve Napolitano ve ark'larının, kadınların %30'unun son adet tarihinin güvensiz olduğu tezini doğrular. Aynı zamanda her ne kadar gebelik yaşının gruplar arasında anlamlı istatistiği saptansa da, literatürdeki 35 ve 37 günden önce gebelik yaşının prediktif değerinin önemli olmadığı bilgisi, çalışmamızda 35.günden önce gebelik saptanan 7 kadının hepsinde (%100) kalp atışı oluşmasıyla çelişmiştir. Yine literatürde bahsedilen 46.günden sonra tespit edilen gebeliklerin başarısız olduğu bilgisi, 46.günden sonra gebelik tespit edilen 30 kadından 18'inde (%60) fetal kalp atışı görülmesiyle çelişmiştir. Çalışmamızda her ne kadar fetal kalp atışı görülen grupta, görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, daha erken son adet tarihine göre gebelik günü görülse de, tüm bu sonuçlar bize, Napolitano ve ark'larının önerdiği gibi, kadınların son adet tarihine güvenilemeyeceği ve gebelik yaşının tecrübeli hekimler tarafından ultrasonografik veya biyokimyasal olarak tespit edilmesi gerektiği sonucunu vermiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastalar arasında en sık hastaneye başvuru nedeninin “kontrol” olduğu görüldü (%43, n:43). En sık başvuru semptomu ise %21 (n:21) ile “Kanama/Lekelenme” olarak saptandı. Bunu %19 (n:19) ile “Adet rötarı/Gebelik şüphesi” ve %15 (n:15) ile “Bel/Kasık ağrısı” takip etti. 2 hasta (%2) ise gebelik semptomları dışında şikayetler ile başvurdu. Fetal kalp atımı negatif grupta, başvuru semptomlarından; kontrol/Semptom yok, adet rötarı/gebelik şüphesi, kanama/lekelenme, bel/kasık ağrısı ve diğer olmak üzere sırasıyla görülme oranları; %45,5 (n:10), %9,1 (n:2), %31,8 (n:7), %13,6 (n:3) ve %0 (n:0) olarak izlendi. Pozitif grupta ise başvuru semptomlarının aynı sırayla görülme sıklıkları; %42,3 (n:33), %21,8 (n:17), %17,9 (n:14), %15,4 (n:12) ve %2,6 (n:2) olarak izlendi ve bu semptomların her iki grup arasındaki karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi (P:0,984).

Erken gebelik kayıplarında hastalar başlıca vajinal kanama ve suprapubik, pelvik ağrı semptomlarıyla başvurmaktadır (32). Literatürde ayrıca erken gebelik

semptomları yaşayan hastalarda gebelik başarısızlığının daha sık izlendiği belirtilmiştir (1,24,25). Özellikle kanama ve lekelenme şikayeti yaşayan hastalarda bu oran daha yüksektir ve ayrıca kanama ve ağrının aynı olduğu erken gebelik hastalarında, erken gebelik kaybı yüksek olarak izlenmiştir (24,25).

Çalışmamızda adet rötarı ve gebelik şüphesi, erken gebelik semptomu olarak değerlendirilmediğinde, fetal kalp atışı olmayan grupta semptomu olan hasta sayısı 10'dur (%45,4). Fetal kalp atışı olan grupta semptomu olan hasta sayısı ise 28'dir (%35,9). Her ne kadar literatürde semptomu olan hastalarda erken gebelik kaybının sık olduğu bilgisi mevcut olsa da, çalışmamızda, fetal kalp atışı olmayan grupta daha yüksek oranda semptomu olan hasta mevcut olduğu halde, bu bilgi, istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır. Kanama / lekelenme semptomu fetal kalp atışı negatif grupta %31,8 oranında görülüyor ve pozitif grupta görülme oranı olan %17,4'ten yüksek olsa da, bu fark ta istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu, literatür ile uyumsuz olarak saptandı ancak genel literatür bilgisinin doğru olabileceği ve çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilememesinin nedeninin çalışmaya katılan hasta sayısının kısıtlılığı olduğu düşünüldü.

Fetal kalp atımı olan ve olmayan grupta ilk başvuru serum β -hCG değeri istatistiksel olarak anlamlı ($P>0.05$) farklılık göstermemiştir. Fetal kalp atımı olan grupta, 48 saat sonra alınan kontrol β -hCG değeri fetal kalp atımı olmayan gruptan anlamlı ($P<0.05$) olarak daha yüksek saptandı. Fetal kalp atımı olmayan grupta, 48 saat sonraki kontrol β -hCG değeri ilk başvuruya göre anlamlı ($P<0.05$) artış göstermiştir. Aynı şekilde, fetal kalp atımı olan grupta, kontrol β -hCG değeri ilk başvuruya göre anlamlı ($P<0.05$) artış göstermiştir. Fetal kalp atımı olan grupta, 48 saat aralar ile alınan iki β -hCG değeri arasındaki artış oranı, fetal kalp atımı olmayan gruptan anlamlı ($P<0.05$) olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca şekil-12'deki grafiğe göre β -hCG değerinin artış oranı %31 ve üstünde olduğunda fetal kalp atışının %70 oranında olduğu izlenmiştir. %49 ve üstündeki artışta %80, %73 ve üstündeki artışlarda %90, %97 ve üstündeki artışlarda %95, %181'lik bir β -hCG artış oranında ise %100 kalp atışı izlenmiştir. Son olarak β -hCG'nin tahmin gücünün incelendiği ROC eğrisinde Fetal Kalp Atımı olan ve olmayan grubu öngörmeye β -hCG artışının anlamlı ($p=0.000$) [EAA: 0.748 (0.621-0.874)] etkinliği gözlenmiştir.

Literatürde erken gebelikte β -hCG ile ilgili onlarca makale mevcuttur. Ancak bunların çoğu lokalizasyonu bilinmeyen gebeliklere yöneliktir. Viabiliteye yönelik son yıllarda artan çalışmalar mevcuttur. Claire ve ark.'larının 1435 kadını içeren bir çalışmada (1), hCG %41,1 oranında tanı sağlamıştır ve serum β -hCG'nin ikiye katlanma oranı %75 ve üzerine olduğunda %100 duyarlılık ve %31 özgüllük ile viabiliteyi öngördüğü bulunmuştur. Barnhart ve ark. (10), viabiliteyi belirleme oranını 2 günde %124 artış olarak tespit etmişlerdir. Bignardi ve ark. (22), 334 kadınla yaptıkları bir çalışmada PUV oranını %82,6 olduğunu ve β -hCG'nin seri ölçümlerinin viabiliteyi belirleme gücünü ROC eğrisinde incelediklerinde Eğri altı alanın (EAA): 0,756 (%95 CI – 0,686-08,26) olarak hesaplamış ve anlamlı bulmuşlardır. Aynı ekip β -hCG'nin 2 katına çıktığı zamanki viabiliteyi belirleme oranının %78 duyarlı ve %67 özgül olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı ekibin bir önceki çalışmada β -hCG'nin 2 günde 2 katına çıkmasının %87 doğrulukla canlılığı tahmin ettiği ifade edilmiştir ve bu oranın üstündeki hastaların sağlık masraflarını azaltmak için FKA kontrolü yapılmaksızın ikili teste çağırılması gerektiğini savunmuşlardır. İkili teste gelen hastalarda ise %8 gebelik başarısızlığı tespit etmişlerdir. Kadar ve ark. (55), β -hCG ayırt edici zonunu 6000-6500 mIU/mL olarak hesaplanmış ve bu üst değerin üstünde bir β -hCG'de, TV-USG ile IUG saptanmamasının ektopik gebelik teşhisi sağladığı ifade etmişlerdir. Literatürde hCG ile ilgili ayrıca, IVF ve normal sikluslardaki karşılaştırılması, β -hCG'nin tek değerinin viabilite açısından araştırılması, ikiye katlanma zamanları ve bunların viabiliteyi öngörme gücü ve β -hCG düşüş oranları ile ilgili çalışmalar mevcuttur (26,84,86).

Araştırmamızın içeriğinde; tek β -hCG, ikiye katlanma zamanı, IVF-Normal siklus gibi bilgiler yer almadığı için literatür ile karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızda β -hCG'nin başlangıç değerinin her iki grupta karşılaştırıldığında anlamsız bulunması literatür ile uyumludur. Bunun nedeni, en azından çalışmamız için, hastaların rastgele seçilmesidir. Ayrıca ilk alınan serumda henüz gebelik başarısızlığı tespit edilmemesi ve prognostik bir faktörün olmaması bu durumda etkiliği olduğu yorumunu yapılmıştır. Serum β -hCG'nin 48 saat sonra alınan kontrolünde ise pozitif grup ile negatif grup arasında anlamlı fark tespit edilmesi yine literatürdeki tek β -hCG'ye dayalı çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızın asıl amacı olan β -hCG ikiye katlanma

oranının viabilitenin öngörüsünü sağlaması ise, oranları farklı olmakla birlikte yine son yıllardaki bir çok literatür ile uyumludur. Çalışmamızı farklı kılan ise, literatürde sadece belli oranlar verilerek viabilitenin tahmininden bahsedilirken, çalışmamızda β -hCG'nin her artış oranında hastalara viabilite açısından bir yüzde verilmesidir (Şekil-12). Bu bilgi ile, erken gebelik döneminde hastalara net bir oran verilmesi sağlanacak ve hem hastaların bilinmezliğe bağlı anksiyetesinin azalması, hem de hekimlerin hastalara net bilgi ve oran vermeleri ile kendi anksiyetelerin azalması sağlanacağı görüşündeyiz. Ayrıca çalışmamız, bir erken gebelik tahmin modalitesi oluşturmasının yanı sıra, β -hCG'nin artış oranlarını ROC eğrisinde inceleyerek yüksek duyarlılıkta cut-off değerleri belirlemiştir ve son literatürlerdeki β -hCG artış oranının erken gebelik sonuçlarını öngörmek için kullanılabileceği bilgisini doğrulamıştır. Çalışmamızda %31 gibi düşük oranlı β -hCG artışında dahi canlı gebelik elde edilmiştir. Bu nedenle hekimler gebelik kaybı tanısını erken koymamalı ve erken müdahalelerden kaçınılmalıdır. %95 güven aralığında belirlediğimiz cut-off değeri; hCG'nin 48 saatte minimum %97 artmasıyla sağlanmıştır. %100'lük bir kalp atışı pozitifliği ise %181'lik artış ile yakalanmıştır. Bu konuda çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Bu çalışmaların hasta katılımlarının artırılmasıyla, erken gebelik sonuçlarının daha erken tespit edilmesi ve daha net oranlar belirlenmesi sağlanacaktır. Ayrıca ultrason gibi operatörlere bağlı subjektivite azaltılarak ve insan yorumu gerektirmeyen tanı araçları ile erken sonuçlar elde edilerek, yasal sorunların azaltılabileceği gibi, hastane başvuruları ve sağlık masraflarının da azaltılması sağlanabilir.

Tüm hastalarda ilk başvuru Progesteron değerleri 3,3 ile 50,0 ng/ml arasında değişmekteydi. Ortalaması $15 \pm 8,3$ ve medyan değeri 13,7 ng/ml olarak hesaplandı. Fetal kalp atışı olmayan grupta serum progesteron başlangıç değeri ortalaması $9,9 \pm 6,5$ ng/ml, fetal kalp atımı pozitif olan grupta serum progesteron başlangıç değeri ortalaması $17,1 \pm 8,1$ ng/ml olarak hesaplandı. Fetal kalp atımı olan gruptaki serum progesteron değeri ile fetal kalp atımı olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P:0,000$) fark saptandı. FKA pozitif grupta, negatif gruptan anlamlı olarak ($P<0.05$) daha yüksek başlangıç serum progesteron değerine sahipti. Serum Progesteron başlangıç değeri, belli oranlarda fetal kalp atımı oluşma olasılığı yüzdesi verir. Şekil-15'deki grafiğe göre; serum progesteron değeri 5,9 ng/ml ve üstünde

olduğunda fetal kalp atışının %49 oranında oluştuğu izlenmiştir. 10,5 ng/ml ve üstünde %69, 12 ng/ml ve üstünde %75, 13,4 ng/ml ve üstünde %80, 18,0 ng/ml ve üstünde %90, 21,7 ng/ml ve üstünde %95, 29,3 ng/ml ve üstünde %99 ve 37,5 ng/ml ve üstünde ise fetal kalp atışının %100 oluştuğu izlenmiştir. Son olarak progesteronun tahmin gücünün incelendiği ROC eğrisinde Fetal Kalp Atımı olan ve olmayan grubu öngörmede serum progesteronunun anlamlı ($p=0.000$) [EAA: 0.796 (0.685-0.907)] etkinliği gözlenmiştir.

Literatürde çoğu, lokalizasyonu bilinmeyen gebeliklere yönelik, progesteron ile ilgili bir çok makale mevcuttur. Progesteron ile ilgili, viabiliteye yönelik son yıllarda artan çalışmalar da mevcuttur. Literatürde cut-off değerler arasında çelişkili sonuçlar vardır. Eski tarihli çalışmalarda anormal gebelik sınırını 14,15 ve 15 ng /ml alandığı görülmektedir (87). Yeni tarihli çalışmalarda ise, yine ortak bir nokta olmamasına rağmen, gelişen teknoloji ile bu cut-off değerlerinde azalma mevcuttur. Claire ve ark. (1), progesteron değerinin 6,2 ng/ml ve altında olması durumunda %100 gebelik başarısızlığı saptamışlardır. Yakın zamanlı bir Fransız guideline'ında başlangıç serum progesteron değerinin 3,2 ng/ml ve altında olması durumunda anormal bir IUG veya ektopik gebelik ile ilişkili bulunmuştur (3). 2010 yılında yapılan, 12572 kadının tarandığı ve erken gebelikte viabilite araştırmasının yapıldığı bir çalışmada ise, progesteronun bir eşik değeri saptanamamıştır (22). Venetis ve ark. (81), progesteronun IVF hastalarında erken gebelikte artışını incelemiştir. 200 kadınla yapılan bir çalışmada progesteronun erken gebelik sonuçlarını öngörmede etkin olduğu tespit edilmiştir (82). Verhaegen ve ark.'larının 26 kohort çalışmasını incelediği yakın zamanlı meta-analizlerinde, semptomu ve ultrason bulgusu yetersizliği olan kadınlarda progesteron değerinin 3,2-6,0 ng/ml arasında olması durumunda %74,6 duyarlılık ve %45 özgüllük ile erken gebelik kaybını öngördüğü, sadece semptomu olan kadınlarda ise 10 ng/ml'in altındaki progesteron değerlerinin daha yüksek özgüllük ve %65 duyarlılıkla erken gebeliği öngördüğü bulunmuştur ve kanama, ağrı ve ultrason yetersizliği olan kadınlarda tek bir progesteron ölçümünün erken gebeliği öngörmede etkin olduğu sonucuna varılmıştır (87). Başka bir çalışmada, hCG katlanma oranı ile progesteronun erken gebelik sonuçlarını öngörmede bir birlerine üstün olmadıkları hesaplanmıştır (88).

Literatürde nadir olan seri progesteron değerleri ve IVF-Normal siklus hasta ayrımı, çalışmamızda yer almadığı için literatür ile karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızda fetal kalp atışı olan ve olmayan grupların başlangıç progesteron değerleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel sonuç alınmıştır. Bu genel literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızı farklı kılan ise, literatürde sadece belli oranlar verilerek viabilitenin tahmininden bahsedilirken, çalışmamızda başlangıç serum progesteronun her değerinde hastalara viabilite açısından bir yüzde verilebilmesidir (Şekil-15). Bu bilgi ile, β -hCG oranında olduğu gibi, erken gebelik döneminde hastalara net bir oran verilmesi sağlanacak ve hem hastaların bilinmezliğe bağlı anksiyetesinin azalması, hem de hekimlerin hastalara net bilgi ve oran vermeleri ile kendi anksiyetelerin azalmasının sağlanacağı öngörülmektedir. Ayrıca çalışmamız, β -hCG oranında olduğu gibi, bir erken gebelik tahmin modalitesi oluşturmamasının yanı sıra, serum başlangıç progesteronu ROC eğrisinde inceleyerek yüksek duyarlılıkta cut-off değerleri belirlemiştir ve literatürlerdeki serum progesteronun erken gebelik sonuçlarını öngörmek için kullanılabileceği bilgisini doğrulamıştır. 3,71 ng/ml başlangıç progesteron değerinde dahi başarılı bir gebelik elde edilmiştir. Bu nedenle hekimlerin erken müdahalelerden kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca, %95 güven aralığında belirlediğimiz cut-off değeri; 21,7 ng/ml'dir. %99 tahmin gücü; 29,3 ng/ml ve üzeri değerlerde sağlanmıştır. %100'lük bir kalp atışı pozitifliği ise 37,5 ng/ml ve üzeri değerler ile yakalanmıştır. Genel literatürden biraz daha yüksek cut-off değerleri bulmamızın nedeni ve çalışmamızın kısıtlılığı ise, yine hasta sayısının azlığıdır. Bu çalışmaların hasta katılımlarının artırılmasıyla, β -hCG oranında olduğu gibi, progesteronda da erken gebelik sonuçlarının daha erken tespit edilmesi ve daha net oranlar belirlenmesi sağlanacaktır.

Çalışmamızda TV-USG ile 81 hastada (%81) gestasyonel kese izlenirken, 19 hastada (%19) CRL görüldü. Gestasyonel kese izlenen hastalarda ortalama gestasyonel kese çapı (mGSD) 3,0-24,0 mm arasında değişmekteydi. Ortalaması $11,5 \pm 4,9$ mm olarak ölçüldü. Embriyo izlenen hastalardaki embriyo boyu (CRL); 2,0-6,0 mm arasında değiştiği görüldü. Ortalaması $3,5 \pm 1,3$ mm olarak ölçüldü. Kadınların %78'inde (n:78) fetal kalp atımı pozitif olarak izlendi, %22'si (n:22) ise negatif idi ve nihai sonuç olarak "Erken Gebelik Kaybı" teşhisi konuldu ve tedavi

ünitelerine yönlendirildi. Fetal kalp atışı negatif olan grupta %86,4 oranında (n:19) TV-USG ile gestasyonel kese görüldü ancak embriyo izlenmedi. Bu gruptaki hastaların %13,6'sında (n:3) ise embriyo izlendi. Fetal kalp atımı pozitif grupta ise, hastaların %79,5'inde (n:62) TV-USG ile gestasyonel kese izlendi ancak embriyo izlenmedi. Bu grupta embriyo izlenen hastaların oranı ise %20,5'tir (n:16). Bu iki grup, TV-USG ile gestasyonel kese izlenenler ve CRL görülenler olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (P:0,468). Fetal kalp atışı olmayan ve gestasyonel kese izlenen hasta grubunda mGSD ortalaması $10,8 \pm 4,7$ mm olarak ölçüldü. Embriyo görülen aynı grupta CRL ortalaması $3,7 \pm 2,1$ mm olarak ölçüldü. Fetal kalp atışı olan grupta ise gestasyonel kese izlenen hastalarda mGSD ortalaması $11,8 \pm 4,9$ mm olarak ölçüldü. Embriyo görülen aynı grupta ise CRL ortalaması $3,4 \pm 1,2$ mm olarak ölçüldü. Ölçümler için de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi, "P" değerleri sırasıyla mGSD grubunda 0,419 ve CRL grubunda 0,955.

Literatürde Erken Gebelik Kayıplarının (EGK), klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin yaklaşık %10-15'inde görüldüğü ve her üç kadından birini etkilediği belirtilmiştir (1,24,29). Tüm gebelik kaybı vakalarının yaklaşık %80'i ise ilk üç aylık dönemde meydana gelmektedir (2). Gebelik tespit edilen sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, implantasyon sonrası abortus oranı %31 olarak bildirilmiştir (31). Yakın tarihli bir fransız guideline'ında ve 2018 yılında yapılan bir çalışmada, IUG'lerin ilk saptandığı vizitte, canlılıklarının genellikle belirlenemediği bulunmuştur (1,3). Bunun için, ilk ultrason bulgularına bağlı olarak ACOG ve RCOG tarafından 7,11 ve 14 gün sonra kontrol TV-USG muayenesi önerilir (24,29). EGK'da en önemli tanı aracının TV-USG olduğu bilinmektedir (6,9,31). Ancak gebelik başarısızlığını tanımlamak için kullanılan cut-off değerlerinde mGSD (mean Gestastional Sac Diameter) için 13 ila 25 mm ve CRL (Crown-Rump Length) için 3 ila 8 mm arasında değişen, literatürde önemli farklılıklar vardır (9). Pexster ve ark. (8), CRL ve mGSD ölçüm doğruluğunda operatör arasında %20'ye varan varyasyonlar tespit etmiştir. Tanı ve tanımlar için de literatürde birçok varyasyon ve cut-off değeri görmek mümkündür. Napolitano ve ark.'larının yaptığı sistematik literatür incelemesinde (69), CRL ölçümleri için farklı denklemler uygulandığında ortaya çıkan gebelik yaşında birkaç günlük fark olabileceği hesaplanmıştır ve bu birkaç

çalışmada daha doğrulanmıştır (72,73). Preisler ve ark. (6), çok merkezli bir çalışmada, boş gestasyonel kese çapının 20 mm alındığındaki cut-off değerinde % 0,5 oranında viable gebelik tespit etmişlerdir. Bu çalışmada non-viable gebelik için embriyo ve yolk kesesi olmaksızın ortalama gestasyonel kese çapını; 20.3 mm olarak sunmuşlardır. Yolk kesesi olan ancak embriyo olmayan boş gestasyonel kese için ise non-viable gebelik sınırı 25,7 mm olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada; CRL'nin 5 mm alındığındaki cut-off değerinde % 3,6 oranında viable gebelik tespit edilmiştir. Bu çalışmada non-viable gebelik için embriyo uzunluğu sınırını 6,2 mm olarak hesaplanmıştır ancak gebelik başarısızlığı kriteri olarak 7 mm alınması önerilmiştir. Abdallah ve ark. (9), bu yanlış pozitiflik oranını en aza indirmek için belirledikleri “Gebelik başarısızlığı” kriterleri; Fetal nod olmadan mGSD >25 mm, kardiyak aktivite olmadan CRL >7 mm'dir. Bu kriterler, ACR, ACOG ve ESHRE tarafından da kabul edilir (24,25,29). IVF hastalarında yapılan başka bir çalışmada (33), mGSD-CRL'nin ilk trimesterin ötesindeki olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmayacağı fakat mGSD-CRL farkının yalnızca gebelik kaybının tek başına mGSD veya CRL'den daha etkili olduğu, bu farkın <5 mm olması durumunda iyi bir ‘Erken gebelik kaybı’ belirtici olduğu belirtilmiştir. Literatürde ayrıca endometrial kalınlık, gestasyonel kese şekli, gestasyonel kese ve embriyo büyüme oranları ile ilgili de çalışmalar mevcuttur ve bunların EGK'yı öngörebildiği ancak kesin olmadıkları belirtilmiştir (27,33).

Çalışmamızda, literatürde en sık kabul edilen erken gebelik kaybı kriterleri olan kalp atışı olmayan 7 mm üstünde CRL ve CRL olmaksızın 25 mm üstünde bir ortalama gestasyonel kese çapı alınmıştır. Böylelikle, deneyimli operatörler tarafından yapılan TV-USG muayenesinde literatürde olduğu gibi farklı cut-off'lar kullanılmamıştır ve standart sağlanmıştır. Ancak aynı ölçüm, hemen sonra başka bir operatör tarafından ölçülmediği ve araştırmamızın da konusu olmadığı için varyasyonlar tespit edilmemiş ve dolayısıyla literatür ile karşılaştırılamamıştır. Ayrıca embriyo ve gestasyonel kese çapının büyüme oranı, mGSD-CRL farkı, endometrial kalınlık, gestasyonel kese şekli ve yolk kesesinin varlığı / yokluğu / anormalliği / boyutu gibi parametreler çalışmamızda yer almadığı için literatür karşılaştırılması yapılamamıştır. ACOG ve RCOG'un takip önerilerine uyulmuş ve nihai sonuçlar TV-USG ile konulmuştur. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz

%22'lik erken gebelik kaybı oranı, literatürdeki %10-15'lik EGK oranından yüksektir ancak implantasyon sonrası görülen %31'lik EGK oranından da düşüktür. Popülasyonumuz, sağlıklı ve semptomatik hastalardan oluşan heterojen bir grup olsa da toplumdaki orandan daha yüksek bir istatistikte semptomatik hastaların olması, EGK oranlarımızın literatür istatistiğinden daha yüksek oranda görülmesinin muhtemel nedeni olarak değerlendirdik. EGK oranımızın, implantasyon sonrası görülen EGK oranından düşük oranda görülmesinin nedenini de, popülasyonumuza sadece TV-USG ile intrauterin gebeliklerin alınması dolayısıyla intrauterin bir bulgu oluşturmadan EGK olan hastaları değerlendiremememiz olarak yorumladık. Her ne kadar FKA pozitif grupta embriyo görülme oranı negatif gruptan fazla olsa da, FKA +/- grupları arasında gestasyonel kese ya da embriyo görülmesi istatistiksel bir anlam ifade etmedi. Bu literatür ile uyumsuz bir sonuç olarak karşımıza çıktı çünkü literatürde embriyo görülmesinin, diğer ultrason bulgularından (yolk kesesi, GS) daha değerli olduğu ve iyi prognostik faktörler arasında yer aldığı bilgisi mevcuttur. Üstelik FKA negatif grupta CRL ortalaması pozitif gruptan yüksekti. Bunun nedeni olarak ta, popülasyonumuzun küçük olması ve toplum kadar bir heterojeniteye sahip olmaması olarak değerlendirdik. Her ne kadar nedenin bu olduğunu yorumlasak da ve operatörler arası varyasyonları çalışmasak ta, ultrasonun subjektif bir tanı aracı olduğu konusunda literatür ile aynı düşünmekteyiz. Bu belki de sonuçlarımızda, ultrason bulgularımızın erken gebelik sonuçlarını tahmin etmesinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının başka bir nedenidir.

6. SONUÇ

Erken gebelik kayıpları, tüm gebelik kayıplarının yaklaşık %80'inin oluşturan ve her üç kadından birini etkileyen önemli bir toplumsal sorundur. Gebelik viabilitesi belirlenemeyen ve özellikle semptomatik olan kadınlar, gebelik sonuçlarının öğrenilmesi sürecinde büyük kaygı duymaktadır. Ayrıca bu süreç, belirsizlikten doğan gereksiz hastane başvurularının artmasıyla devletlere büyük sağlık harcamalarına mal olmaktadır. Çalışmamızda, intrauterin gebelik saptanan kadınlarda fetal canlılığı ultrasondan daha erken öngörmek için maternal serum seri β -hCG ve tek bir serum Progesteron seviyesi ile TV-USG'yi karşılaştırarak ve sadece serum markerlar kullanılarak bir tahmin modalitesi oluşturmayı amaçladık. Bu amaçla çalışmamızda 100 gebe takip edildi ve sonuçları literatür ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, serum β -hCG'nin 48 saatte ikiye katlanma oranı ve serum progesteronun başlangıç tek değeri, erken gebelik sonuçlarını öngörmeye literatür ile uyumlu olarak yüksek anlamlılık elde etmiştir. Çalışmamızda %31 gibi düşük oranlı β -hCG artışında ve 3,71 ng/ml gibi çok düşük başlangıç progesteron değerinde dahi canlı gebelik elde edilmiştir. Bu nedenle hekimler, gebelik kaybı tanısını erken koymamalıdır ve erken müdahalelerden kaçınılmalıdır. Çalışmamızın literatürden farkı ise; β -hCG'nin her artış oranında ve serum progesteronun her değerinde, hastalara viabilite açısından sadece bir cut-off değil, bir yüzde verilmesidir. Bu tahmin modalitesi ile literatüre önemli bir katkı sağlanmıştır. β -hCG artış oranı; %31 iken FKA oluşma oranı %70, %49 iken %80, %73 artışta %90, %97 artışta %95 ve %181 artışta %100 olarak tespit edilmiştir. Progesteron için ise; değeri: 5,9 ng/ml olduğunda FKA oluşma oranı %49, 10,5 ng/ml'de %69, 13,4 ng/ml'de %80, 18,0 ng/ml'de %90, 21,7 ng/ml'de %95, 29,3 ng/ml'de %99 ve 37,5 ng/ml ve üstünde ise %100 olduğu izlenmiştir. Bu bilgiler ile serum β -hCG'nin 48 saatte ikiye katlanma oranı ve serum progesteronun erken gebelik sonuçlarını öngörmek için kullanılabileceği bilgisini doğrulamıştır.

Bu çalışmada, kadın kaygısı veya kadın memnuniyeti değerlendirilmemiştir. Ancak psikolojik fayda sağladığına dair gözlemsel bulgular vardır. Çalışmamızın

kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Yeni tanı aracımızın klinik kullanımındaki başka bir kısıtlılığı ise hastaların önceki gebelik deneyimleri, sosyo-demografik faktörlerden dolayı, fetal canlılığı negatif olacağını tahmin ettiğimiz ancak ultrasonografik olarak bunu gösteremediğimiz hastaların bunu kabul etmesidir. Bu çalışmada, erken gebelik sonuçlarında klinik belirtileri, biyolojik belirteçleri veya USG bulgularını birleştiren erken gebelik sonuçlarına ilişkin tahmin skorları geliştirilmiştir ancak TV-USG'yi kenara koymak için birkaç çalışma yeterli değildir. Ayrıca semptomların haftalar sonra ortaya çıkması, sigara içmek, vücut kitle indeksi ve diğer belirteçler çalışmamızda değerlendirilmeyen ve erken gebelik kaybına neden olabilecek kafa karıştırıcı faktörlerdir. Ayrıca, TV-USG, ülkemiz için olmasa bile batı ülkeleri için pahalı bir muayene aracıdır. Bu konudaki benzer çalışmaların yaygınlaştırılması ve hasta katılımlarının artırılmasıyla, erken gebelik sonuçlarının daha erken tespit edilmesi, daha net oranlar belirlenmesi ve geliştirmeye çalıştığımız tahmin modalitelerinin geliştirilmesi sağlanabilir. Ayrıca ultrason gibi operatörlere bağlı subjektivite azaltılarak ve insan yorumu gerektirmeyen tanı araçları ile erken sonuçlar elde edilerek, yasal sorunların azaltılabileceği gibi, ailelerin anksiyeteleri, hastane başvuruları ve sağlık masraflarının da azaltılması sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Claire P, Yolaine J, Estelle B, Bruno L, Claude B, Vincent L, et al. Serial hCG and progesteron elelevs to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *EJOGRB* 220 (2018) 100–105, doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2017.11.020>.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New Engl J Med* 1988;319:189–94, doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198807283190401>.
3. Lavoué V, Huchon C, Deffieux X, Voltzenlogel M-C, Vandenbroucke L, Levêque J. French guidelines for diagnostic criteria for non viable pregnancy early in the first trimester and for management of threatened miscarriage and non viable pregnancy (except uterine evacuation). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014; 43:776–93, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.012>.
4. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG*, 2006; 113: 879–89, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00998.x>.
5. Oates J, Casikar I, Campain A, Müller S, Yang J, Reid S, et al. A prediction model for viability at the end of the first trimester after a single early pregnancy evaluation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53:51–7, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12046>.
6. Preisler J, Kopeika J, Ismail L, Vathanan V, Farren J, Abdallah Y, et al. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ*. 2015 Sep 23; 351: h4579. doi: 10.1136/bmj.h4579.
7. Richardson A, Raine-Fenning N, Deb S, Campbell B, Vedhara K. Anxiety associated with diagnostic uncertainty in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug; 50(2):247-254. doi: 10.1002/uog.17214.
8. Pexsters A, Luts J, Van Schoubroeck D, Bottomley C, Van Calster B, Van Huffel S, et al. Clinical implications of intra and interobserver reproducibility of transvaginal sonographic measurement of gestational sac and crown-rump length at 6-9 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):510-5. doi: 10.1002/uog.8884.
9. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, Pexsters A, Naji O, Stalder C, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multi center observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):497-502. doi: 10.1002/uog.10109.
10. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaldo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol*. 2004 Jul;104(1):50-5. doi: 10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12.

11. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*. 2010; 192(2): 73-84. doi: 10.1159/000289817.
12. Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Aug; 23(4):439-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.011.
13. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth Edition. 2011, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. C: 7, P: 249-268.
14. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Braver PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*, 5th Edition. 2015, Elsevier Saunders Inc. Philadelphia, PA 19103-2899, USA. Chapter: 1-2-3-4, P:14-107.
15. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):402-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181954b23.
16. Cochard LR. *Netter's Atlas of Human Embryology*, Updated Edition. 2012, Elsevier Saunders Inc, Philadelphia, PA, USA. Chapter: 2, P: 27-51.
17. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan; 41(1):102-13. doi: 10.1002/uog.12342.
18. Rodgers SK, Chnag C, DeBardeleben JT, Horrow MM. Normal and Abnormal US Findings in Early First-Trimester Pregnancy: Review of the Society of Radiologists in Ultrasound 2012 Consensus Panel Recommendations. *Radio Graphics* 2015; 35: 2135- 48.
19. Boyraz G, Bozdağ G. Pregnancy of unknown location. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013;14 (2): 104-8. doi:10.5152/jtgga.2013.74317.
20. Ilgazi E, Yildiz M, Ulugergerli Ö, Mihmanli V. Spontaneous Heterotopic Pregnancy: A Case Report. *J Clin Case Rep* 2018, Vol 8(3): 1094. doi: 10.4172/2165-7920.10001094.
21. Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011;95:857–66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.006.
22. Bignardi T, Condous G, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, et al. Viability of intrauterine pregnancy in women with pregnancy of unknown location: prediction using human chorionic gonadotropin ratio vs. progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jun;35(6):656-61. doi: 10.1002/uog.7669.
23. Kirk E, Condous G, Bourne T. Pregnancies of unknown location. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 493-9.
24. The American Journal of Obstetricians and Gynecologists. Early Pregnancy Loss. *Practice Bulletin* 2015; 150.
25. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al; on behalf of the ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special

- interest group. *Human Reproduction*, 2015; V:30, I:3, P:495–498, <https://doi.org/10.1093/humrep/deu299>.
26. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse C, Chung K, Takacs P, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotrophin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol*. 2016 Sep; 128(3): 504–511.doi: [10.1097/AOG.0000000000001568].
 27. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Barnhart KT, Benacerraf BR, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369:1443–51.
 28. Kapfhamer JD, Palaniappan S, Summers K, Kassel K, Mancuso AC, Ryan GL, et al. Difference between mean gestational sac diameter and crown-rump length as a marker of first-trimester pregnancy loss after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2018 Jan;109(1):130-136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.031.
 29. The Ultrasound Advisory Group. Addendum to GTG No 25 (Oct 2006): The Management of Early Pregnancy Loss. 2011.
 30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
 31. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*, 25th Edition. 2018, McGraw-Hill, New York, USA. Section:6, Chapter:18, P:346-371. NLM ID:101719524.
 32. Yüce K, Günel S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Tıp Kitabevi. 2014, İstanbul, Türkiye. Kısım II, S:185-191.
 33. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, Syed S, Naji O, Pexsters A, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):503-9. doi: 10.1002/uog.10075.
 34. Oh JS, Wright G, Coulam CB. Gestational sac diameter in very early pregnancy as a predictor of fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Sep;20(3):267-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00774.x.
 35. Bickhaus J, Perry E, Schust DJ. Re-examining Sonographic Cut-off Values for Diagnosing Early Pregnancy Loss. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. 2013;3 (01): 141. doi:10.4172/2161-0932.1000141.
 36. Karl F, Graff. A History of Ultrasonics. *Physical Acoustics* 1981; 1–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-477915-0.50006-3>.
 37. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. *Obstetric Ultrasound: A comprehensive guide website*. [accessed April 3, 2017]. Available at: <http://www.ob-ultrasound.net/history3.html>.

38. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. Facts, views & vision in Ob Gyn. 2013;5:213.
39. Corr P, Hefny AF, Abu-Zidan FM. Clinical ultrasound physics. J Emerg Trauma Shock. 2011 Oct-Dec; 4(4): 501–503. doi: 10.4103/0974-2700.86646.
40. The American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2013;32:1083.
41. Hunt JW, Arditi M, Foster FS. Ultrasound Transducers for Pulse-Echo Medical Imaging. IEEE BME, 1983; Aug; 30-8. Doi: 10.1109/TBME.1983.325150.
42. Kurjak A, Chervenak, FA. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 3 ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011.
43. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views: Core Research; 2000.
44. Leighton TG. What is ultrasound? Prog Biophys Mol Biol. 2007 Jan-Apr; 93(1-3):3-83. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.026.
45. WHO: WHO Recommendations on Antenatal Care For a Positive Pregnancy Experience. 2016; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250796/1/9789241549912-eng.pdf>. Accessed; 11.12.2016.
46. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Antenatal care for uncomplicated pregnancies. 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance#screening-for-fetal-anomalies>. Accessed; 30.03.2017.
47. (TNSA) TNvSA: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2013.
48. Sağlık Bakanlığı SAGEM: Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015:108. 2015.
49. Blaas HG. Detection of structural abnormalities in the first trimester using ultrasound. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28: 341-53.
50. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betran AP, Allen T, Gonzalez R, Platt LD; ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 599–608.
51. Barnhart KT. Clinical practice; Ectopic pregnancy. N Engl J Med. 2009; 361:379–87. doi: 10.1056/NEJMcp0810384.
52. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14; (7): CD007058. doi: 10.1002/14651858.CD007058.pub3.
53. Barrett JM, Brinson J. Evaluation of obstetric ultrasonography at the first prenatal visit. Am J Obstet Gynecol. 1991 Oct; 165(4 Pt 1):1002-5.
54. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. Ultrasound 2009; 17: 161–167.

55. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 156-61.
56. HersHKovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 15–18.
57. American institute of Ultrasound in Medicine. Statement on Measurement of Fetal Heart Rate. 2016; Available at: <http://www.aium.org/officialStatements/43>. Accessed April 6, 2017.
58. Doubilet PM. Ultrasound Evaluation of the First Trimester. *Radiol. Clin. North Am.* 2014;52 (6): 1191-1199. doi: 10.1016/j.rcl.2014.07.004.
59. Morin L, Cargill MY, Glanc P. Ultrasound Evaluation of First Trimester Complications of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38: 982-8.
60. Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Frates MC. Intrauterine fluid with ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 389-393.
61. Doubilet PM, Benson CB. Further evidence against the reliability of the human chorionic gonadotropin discriminatory level. *J Ultrasound Med.* 2012;30 (12): 1637-42.
62. Richardson A, Gallos I, Dobson S, Campbell BK, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Accuracy of first trimester ultrasound in diagnosis of intrauterine pregnancy prior to visualization of the yolk sac: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:142-149.
63. Richardson A, Hopkisson J, Campbell B, Raine-Fenning N. Use of double decidual sac sign to confirm intrauterine pregnancy location prior to ultrasonographic visualization of embryonic contents: a diagnostic accuracy study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 May 19. doi 10:1002/uog.15966.
64. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q.* 2005;21 (2): 69-85.
65. Warren WB, Timor-Trisch I, Peisner DB, Raju S, Rosen MG. Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structures. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:747.
66. Leeber S. Cohen, MD. Diagnostic Ultrasound in the First Trimester of Pregnancy. *Glob. libr. women's med.* (ISSN: 1756-2228) 2017. DOI: 10.3843/GLOWM.10094.
67. Tan S, Gül den Tangel N, Kanat-Pektas M, Sirin Özcan A, Levent Keskin H, Akgündüz G, et al. Abnormal sonographic appearances of the yolk sac: which can be associated with adverse perinatal outcome?. *Med Ultrason.* 2014;16 (1): 15-20.
68. Tan S, İpek A, Pektas MK. Irregular yolk sac shape: is it really associated with an increased risk of spontaneous abortion ?. *J Ultrasound Med.* 2011;30 (1): 31-6.
69. Napolitano R, Dhami J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, et al. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *BJOG* 2014; 121:556-665. DOI:10.1111/1471-0528.12478.
70. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:702–10.

71. Papaioannou GI, Syngelaki A, Poon LC, Ross JA, Nicolaides KH. Normal ranges of embryonic length, embryonic heart rate, gestational sac diameter and yolk sac diameter at 6–10 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:207–19.
72. Joshi BR. Estimation of gestational age according to crown-rump length in Nepalese population: a comparison with previously published nomograms. *Iran J Radiol* 2009;6:167–70.
73. Ioannou C, Sarris I, Hoch L, Salomon LJ, Papageorghiou AT; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Standardisation of crown-rump length measurement. *BJOG*. 2013 Sep;120 Suppl 2:38-41, v. doi: 10.1111/1471-0528.12056.
74. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:504–11.
75. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG* 2012; 119:1425–39.
76. Bottomley C, Daemen A, Mukri F, Papageorghiou AT, Kirk E, Pexsters A, et al. Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age. *Hum Reprod* 2009; 24: 284–290.
77. Fritz, MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth Edition. 2011, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. S:1,C:8,P:269-331.
78. Surampudi K, Gundabattula SR. The Role of Serum Beta hCG in Early Diagnosis and Management Strategy of Ectopic Pregnancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016;10(7): QC08-QC10.
79. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2013 Jan; 28(1): 3–12. doi: 10.1007/s12291-012-0269-9.
80. Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pedata R. Management of molar pregnancy. *J Prenat Med*. 2009 Jan-Mar; 3(1): 15–17. PMC3279094.
81. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):433-57. doi: 10.1093/humupd/dmt014.
82. Elson J, Salim R, Tailor A, Banerjee S, Zosmer N, Jurkovic D. Prediction of early pregnancy viability in the absence of an ultrasonically detectable embryo. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jan;21(1):57-61.
83. Bottomley C, Van Belle V, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, et al. The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1811-7. doi: 10.1093/humrep/dep084.

84. Fritz MA, Guo SM. Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: Relationship to hCG concentration and gestational age. *Fert Ster.* 1987 Apr;47(4):584-9.
85. al-Sebai MA, Diver M, Hipkin LJ. The role of a single free beta-human chorionic gonadotrophin measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Hum Reprod.* 1996 Apr;11(4):881-8.
86. Bree RL, Edwards M, Böhm-Vélez M, Beyler S, Roberts J, Mendelson EB. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Jul;153(1):75-9.
87. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2012 Sep 27;345:e6077. doi: 10.1136/bmj.e6077.
88. Isaacs JD, Whitworth NS, Cowan BD. Relative operating characteristic analysis in reproductive medicine: comparison of progesterone and human chorionic gonadotropin doubling time as predictors of early gestational normalcy. *Fert Ster.* 1994 Sep;62(3):452-5.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa YILDIZ

Doğum Yeri / Tarihi : Fatih – İSTANBUL / 07.09.1989

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu : Evli

Adres : Halil Rıfat Paşa Mah. Erdemli Sk. Şişli-Park Evleri. No:13-15. D:10
Şişli/İstanbul

Telefon : (0 554) 390 11 55

E-mail : dr.mustafayldz@gmail.com

Eğitim :

***Asistanlık :** SBÜ Okmeydanı SUAM - Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
(2015-2019)

***Üniversite :** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

***Lise :** Babaeski Anadolu Lisesi (2003-2007)

***İlköğretim:** Kırklareli Babaeski Cumhuriyet İÖO (2000-2003)

Bolu 50.yıl İzzet Baysal İÖO (1998-2000)

Erzurum Horason Yatılı İÖ Bölge Okulu (1996-1998)

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Mesleki Deneyim :

2015-Halen: SBÜ Okmeydanı EAH – Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, Asist. Doktor

2014-2015: SBÜ Okmeydanı EAH – Aile Hekimliği Kliniği, Asistan Doktor

2013-2014: Trakya Üniversitesi - Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Asistan Doktor

Üye olduğu Dernek ve Bilimsel Kuruluşlar: Edirne Tabip Odası

Sertifikalar:

***Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programı, Sertifika Sahibi, 2014 Edirne**

***İşyeri Hekimliği Katılım Belgesi Sahibi, Reform Akademi. 10.03.2015-İH-13, İstanbul**

- *İstanbul Sağlık Müdürlüğü, Medikal Simülasyon Merkezi (SİMMERK), Laparoskopi Simülasyon Çalışmaları. 03-11-12 Ağustos 2017, İstanbul
- *RAGSS; Aesthetic Genital Surgery Course, Sertifika Sahibi, 27/09/2018, İstanbul
- *TSRM 2018; Fertilite Yogası Kursu, Sertifika Sahibi, 09/11/2018, Antalya

Bilimsel Yayınları:

- *İlgazi E, Yıldız M, Uluggerli O. Spontaneous Heterotopic pregnancy; A case report. J Clin Case Rep. 2018, Vol 8(3): 1094.
- *Demirayak G, Guralp O, Yıldız M, Comba C, Mihmanli V, Ozdemir IA. Laparoendoscopic Single-Site Hysterectomy: A Single Surgeon Experience in A Tertiary Hospital. Gynecol Obstet Reprod Med. 2018;24.

Kurs ve Eğitim Seminerleri :

- *Trakya V. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 23-25 Ekim 2009, Edirne
- *4. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi; Psikiyatri. 23-25 Nisan 2010, İstanbul
- *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Öğrenci Çalıştayı; Semptomatoloji. 8-10 Nisan 2011, İzmir
- *3. Trakya Aile Hekimliği Kongresi. 31 Ekim- 3 Kasım 2013, Edirne
- *2. Aile Hekimliği Asistan Buluşması. 5 Nisan 2014, İstanbul
- *Obstetrik Ultrasonografi Toplantısı. 22 Şubat 2016, İstanbul
- *MİJİD - Histeroskopik Cerrahi Kursu. 01 Ekim 2017, İstanbul
- *TJOD - Postpartum Kanama Toplantısı. 15 Ekim 2017, İstanbul
- *10. TJOD Asistan Okulu. 22-24 Aralık 2017, Konya
- *Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi (MİJİD). 21-25 Şubat 2018, İstanbul
- *2. Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Akademisi - 7. Jinekolojik Endoskopi Sempozyum ve Çalıştayı. 08-11 Mart 2018, Bursa
- *1st. Istanbul Chronic Pelvic Pain Symposium. 20-21 Nisan 2018, İstanbul
- *International Congress of Reconstructive – Aesthetic Genital Surgery & Sexology (RAGSS). 27-30 Eylül 2018, İstanbul
- *8. Ulusal Üreme Sağlığı ve İnfertilite Kongresi (TSRM 2018). 8-11 Kasım, Antalya
- *2. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi, 13-16 Şubat 2019, İstanbul