



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI VE SAĞLIKSIZ 1. TRİMESTER GEBELERDE
MATERNAL SERUMDA MFG-E8 (MILK FAT GLOBULE -
EPIDERMAL GROWTH FACTOR 8) DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Bircan ELÇİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zehra Sema ÖZKAN

KIRIKKALE

2021



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI VE SAĞLIKSIZ 1. TRİMESTER GEBELERDE
MATERNAL SERUMDA MFG-E8 (MILK FAT GLOBULE -
EPIDERMAL GROWTH FACTOR 8) DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Bircan ELÇİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zehra Sema ÖZKAN

KIRIKKALE

2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spontan Abortuslar.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. İnsidans.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Oluş zamanlarına göre abortuslar.....	9
2.1.5. Tamamlanma şekline göre abortuslar.....	10
2.1.6. Klinik seyrine göre abortuslar.....	10
2.1.7. Spontan abortusların patolojisi.....	17
2.1.8. Klinik bulgular.....	18
2.1.9. Tanı.....	19
2.1.10. Tedavi.....	20
2.2. MFG-E8.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.2. Yöntem.....	26
3.3. ELİSA Yöntemi.....	27

3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	55



ÖNSÖZ



SİMGELER VE KISALTMALAR

CA-125	: Karsinom antijen-125 (carcinoma antigen-125)
CV	: Değişkenlik katsayısı (coefficient of variability)
CRL	: Baş popo mesafesi (crown-rump length)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini (human chorionic gonadotropin)
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio)
MFG-E8	: Süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (Milk fat globule epidermal growth factor 8)
MPV	: Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume)
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit (messenger ribonucleic acid)
PAPP-A	: Gebelik ilişkili plazma protein-A (pregnancy-associated plasma protein A)
PDW	: Platelet dağılım genişliği (platelet distribution width)
PKOS	: Polikistik over sendromu
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının nötrofil sayı ortalamaları.....	37
Şekil 2. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının INR ortalamaları.....	37
Şekil 3. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının serum MFG-E8 düzey ortalamaları.....	38
Şekil 4. MFG-E8 değerinin missed abortustaki tanısal değerinin belirlenmesi için yapılan ROC analizi.....	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Abortus imminenste prognostik faktörler	12
Tablo 2. İlk trimester vajinal kanama ayırıcı tanısı	18
Tablo 3. Çalışma vakalarının demografik ve klinik verileri.....	29
Tablo 4. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı demografik ve gebeliğe ait özelliklerinin dağılımı.....	31
Tablo 5. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının sigara kullanımını bakımından karşılaştırması.....	32
Tablo 6. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı kan parametreleri ve MFG-E8 değerleri bakımından karşılaştırması.....	34
Tablo 7. Nötrofil, INR ve MFG-E8 değerlerinin ikili grup karşılaştırmaları.....	36
Tablo 8. Katılımcıların tamamında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu.....	39
Tablo 9. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu.....	41
Tablo 10. MFG-E8 için yapılan ROC analizinde elde edilen değerler.....	43

ÖZET

Elçi B, Sağlıklı ve Sağlıksız 1. Trimester Gebelerde Maternal Serumda MFG-E8 (Milk Fat Globule - Epidermal Growth Factor 8) Düzeylerinin Karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021.

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı ve sağlıksız 1. trimester gebelerde maternal serumda MFG-E8 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Etik Kurul onayını takiben Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği gebe polikliniğine 16.07.2020-25.02.2021 tarihleri arasında başvuran; tekil gebeliği olan ve gebelik haftası 14 haftadan az olan 30 missed abortus, 30 abortus imminens olgusu ve 30 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Gebelerin maternal serumlarında ELİSA yöntemiyle MFG-E8 düzeyine bakılmıştır. Ayrıca rutin gebelik takibi sırasında beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, platelet, PDW, MPV, TSH, AST, ALT ve INR değerlerine bakılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sürekli değişkenler için Tek yönlü varyans analizi, dağılmayanlar için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. MFG-E8'in diğer parametrelerle olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan gebelerin ortalama yaşı $29,36\pm 5,31$ yıl, gravidası $3(1-10)$, gebelik haftası $9,4(6,1-13,7)$ ve VKİ $25,79\pm 4,54$ kg/m^2 idi. Çalışmamızda yer alan gruplar arasında platelet indeksi parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Nötrofil değerinin missed abortus grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Diğer tam kan sayımı parametreleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda en yüksek INR değerinin abortus imminens grubuna ait olduğu ve sağlıklı kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızda MFG-E8 değerine ait ortalamalar missed abortus grubunda $270,03\pm 152,28$ ng/ml, abortus imminens grubunda $414,73\pm 236,73$ ng/ml ve sağlıklı gebe grubunda $474,03\pm 222,53$ ng/ml olarak bulunmuştur. Missed abortus grubunda MFG-E8 değeri ortalamasının en düşük seviyede olduğu, abortus imminens ve sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Abortus imminens grubunda ise sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Missed abortus grubunda CRL ($r= -0,472$, $p<0,01$) ve CRL'ye göre gebelik haftası ($r= -0,575$, $p<0,01$) değerleri ile serum MFG-E8 düzeyleri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, MFG-E8'in $301,3$ ng/dL'nin altındaki değerlerinin %70,0 sensitivite ve %65,5 spesivite ile missed abortus olgularını canlı intrauterin gebeliği olanlardan ayırt edebildiği bulunmuştur ($\text{AUC}=0,736$, $p<0,001$).

Sonuç: MFG-E8 gebelik prognozuna ilişkin tahminde kullanılabilecek bir parametre olmakla birlikte; tanısal değerini destekleyecek, fazla sayıdaki hastanın katılımı ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, MFG-E8, missed abortus, maternal serum

ABSTRACT

Elçi B, Comparison of Maternal Serum MFG-E8 (Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8) Levels in Healthy and Unhealthy 1st Trimester Pregnants, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2021.

Objective: In this study, it was aimed to compare MFG-E8 levels in maternal serum of healthy and unhealthy first trimester pregnant women.

Materials and Methods: Following the approval of the Ethics Committee, the patients who applied to Kırıkkale University Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 16.07.2020-25.02.2021; 30 missed abortion, 30 abortion imminence cases and 30 healthy pregnant women with singleton pregnancy and less than 14 weeks gestational week were included in the study. MFG-E8 level was measured in maternal sera of pregnant women by ELISA method. In addition, white blood cell count, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin, hematocrit, platelet, PDW, MPV, TSH, AST, ALT and INR values were measured during routine pregnancy follow-up. One-way analysis of variance was used for the normally distributed continuous variables, and the Kruskal Wallis test was used for the non-normally distributed variables in the comparisons between groups. Mann Whitney U test was used for pairwise group comparisons. Categorical variables were compared using the Chi-square test. The relationship of MFG-E8 with other parameters was evaluated by Spearman correlation analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: The mean age of the pregnant women included in our study was 29.36 ± 5.31 years, their gravida was 3 (1-10), their gestational week was 9.4 (6.1-13.7) and their BMI was $25.79 \pm 4.54 \text{ kg/m}^2$. In our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of platelet index parameters. It was observed that the neutrophil value was statistically significantly lower in the missed abortion group compared to the healthy control group ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of other complete blood count parameters ($p > 0.05$). In our study, it was observed that the highest INR value belonged to the abortus imminens group and that there was a statistically significant difference with the healthy control group ($p < 0.05$). In our study, the mean values of MFG-E8 were found as $270.03 \pm 152.28 \text{ ng / ml}$ in the missed abortion group, $414.73 \pm 236.73 \text{ ng / ml}$ in the abortus imminence group and $474.03 \pm 222.53 \text{ ng / ml}$ in the healthy pregnant group. It was found that the mean MFG-E8 value in the missed abortion group was at the lowest level, and it was found to be statistically significantly lower than both the abortion imminence group and the healthy pregnant group ($p < 0.05$). In the abortion imminence group, no statistically significant difference was found compared to healthy pregnant women. In the missed abortion group, a moderate negative correlation was found between CRL length ($r = -0.472$, $p < 0.01$) and week of gestation ($r = -0.575$, $p < 0.01$) associated with CRL length and MFG-E8 value. In addition, it was found that MFG-E8 values below 301,3 ng/dL could distinguish missed abortion cases from those with live intrauterine pregnancy with 70.0% sensitivity and 65.5% specificity (AUC=0.736, $p < 0.001$).

Conclusion: Although MFG-E8 is a parameter that can be used to predict pregnancy prognosis; studies with a large number of cases are needed to support its diagnostic value.

Keywords: Abortion imminence, MFG-E8, missed abortion, maternal serum

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre spontan abortus, 20. gebelik haftasını tamamlamamış veya ağırlığı 500 gramdan daha az olan embriyo ya da fetüs ve eklerinin tamamının veya bir kısmının uterus kavitesi dışına atılmasıdır (1). Gebeliklerin %15-20'si spontan abortusla sonuçlanmakta, bu oran 25-29 yaş gebelerde %27 ve 45 yaş üzeri gebelerde %75'e yükselmektedir. Spontan abortusların dörtte üçü 12. gebelik haftasından önce meydana gelmektedir (2).

20. gebelik haftasından önce meydana gelen vajinal kanama abortus imminens olarak adlandırılmakta olup, düşük tehdidi olarak da nitelendirilmektedir. Gebeliğin en yaygın komplikasyonu olan düşük tehdidi gebeliklerin %15-20'sinde görülmektedir (3). Erken gebelik döneminde vajinal kanama görülen kadınların yarısından fazlasının gebeliği spontan abortus ile sonuçlanmaktadır. Düşük tehdidinde kanama genellikle hafif şekilde görülmekte ve uzun süre devam edebilmektedir. Devam eden gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, prenatal ölüm gibi riskleri beraberinde getirebilmektedir. Abortus imminens tanısı ile izlenen gebelerde, ileri gebelik haftalarında istenmeyen gebelik komplikasyonlarının 2,2 kat daha fazla ortaya çıktığı görülmektedir (4,5).

Missed abortus ise konsepsiyon ürünlerinin ekspulsiyonu olmaksızın embriyo veya fetüsün farkedilmeyen intrauterin ölümü olarak tanımlanır (6). Klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Belirgin semptomlarının olmaması, gebe tarafından farkedilememesine neden olmaktadır (7). Embriyo veya fetüsün intrauterin ölümü sonrasında gebelik ürünleri uzun süre uterus kavitesi dışına atılmadığında, ciddi kanama ve koagülasyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (8).

Laktadherin olarak da bilinen süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (milk fat globule epidermal growth factor 8: MFG-E8), ilk olarak süt yağı globül membranının bir bileşeni olarak tanımlanmış olan bir glikoproteindir (9). MFG-E8'in inflamatuvar süreçler ile ilgili olduğu bilinmektedir. Apoptotik hücrelerin temizlenmesi, hücre adezyonu, yeniden biçimlendirme, anjiyogenez, yağ asidi emilimi ve immunomodulasyon gibi çeşitli işlevleri bulunmaktadır (10-14). MFG-E8 yakın zamanda implantasyon süreci ile de ilişkilendirilmiştir (15). MFG-E8'in

endometriyum epitelinde eksprese edildiği ve implantasyon sürecinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (16).

Özellikle endometriyum tarafından üretilen endokrin ve inflamatuvar süreçler ile embriyonun endometriyal yüzeye bağlanması, gebeliğin sorunsuz şekilde devamında önemli rol oynar. Bu süreçlerdeki sorunlar ilk olarak plasental invazyon problemlerine, ardından ilk trimester kanamalarına ve dolayısıyla düşük riskine veya düşüğe yol açar (17). Bu inflamatuvar süreçlerde yer alan faktörlerin bilinmesi, gebelik prognozuna ilişkin tahminde bulunabilmek açısından önemlidir. Buna yönelik olarak maternal serum faktörleri ile gebelik prognozunun erken dönemde tahmini çeşitli araştırmaların konusu olmuştur. İmplantasyon süreci ile ilişkisi ortaya konmuş olan MFG-E8 glikoproteininin gebelik prognozu tahmininde kullanılıp kullanılmayacağının ortaya konması, literatüre değerli bir katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada sağlıklı ve sağlıksız 1. trimester gebelerde maternal serumda MFG-E8 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spontan Abortuslar

2.1.1. Tanım

Spontan abortus (düşük); 20. hafta ve öncesinde veya fetal ağırlık 500 gramdan az iken gebeliğin kendiliğinden sonlanmasıdır.

20. haftadan sonraki gebelik kaybı ölü doğum veya intrauterin fetal ölüm olarak adlandırılmaktadır.

Erken gebelik kaybı ise, ilk trimesterdeki tüm gebelik kayıplarını ifade eder.

Anembriyonik gebelik (blighted ovum), abortus materyalinde embriyo, yolk kesesi veya umbilikal kordun bulunmadığı; intakt veya rüptüre bir gestasyonel keseden oluşur. Gebeliğin ilk yarısındaki kayıplardan yaklaşık beşte biri ve 8. gebelik haftasında veya öncesinde meydana gelenlerden elde edilen örneklerin üçte biri anembriyonik gebeliktir (18).

2.1.2. İnsidans

Gebeliklerin yaklaşık %50-75'i kayıpla sonlanır (19). Bu gebelik kayıplarının çoğu, bir sonraki beklenen adet döneminden hemen önce veya adet dönemi sırasında meydana geldiğinden, menstrüel kanamadan ayırt edilememekte; bu nedenle klinik olarak tanı almamaktadır (20,21). İmplantasyon sonrası gebelik kaybı oranı 4-6. gebelik haftasından sonra %15-20'lere düşer. 10-13. haftalarda, fetal kayıp oranı %2,8'dir (22).

Erken gebelik kaybı insidansı yaşa göre önemli derecede değişiklik göstermekte, 20-24 yaş kadınlarda %10 iken, 40-44 yaş kadınlarda %51'e yükselmektedir (23). Erken gebelik kaybı genellikle sporadik bir olay olup, sonraki gebelik genellikle canlı doğumla sonuçlanır (24).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Kromozom anomalileri

Spontan abortus materyallerinin %50-60'ı kromozom anomalilerine dair kanıt göstermektedir. Kromozom anomalileri, erken dönemdeki gebelik kayıplarında daha

yaygındır; 6. gebelik haftasından önceki gebelik kayıplarının %70'inde sitogenetik anomali tespit edilmiştir (25).

Sayısal kromozom anomalileri: İlk trimesterdeki gebelik kayıpları en yaygın olarak yaşamla bağdaşmayan anöploidi ve triploidi gibi kromozom anomalilerine bağlanabilir. Erken gebelik kayıplarındaki kromozom anomalilerinin %86-91'i; anöploidiler (trizomiler ve monozomiler) ve poliploidiler olarak gruplandırılan sayısal anomalilerdir. Prevalansı anne yaşı ile artan trizomiler bunların yaklaşık üçte ikisini oluşturur (26–32). Trizomilerin çoğunluğu, maternal 1. mayoz sırasında kromozomların ayrılmaması sonucunda ortaya çıkar. Trizomi 16 abortus materyallerinde en yaygın rastlanan trizomidir. Daha az sıklıkla trizomi 22, 15 ve 21'e rastlanmaktadır (29).

En sık görülen sayısal kromozom anomalisi olan trizomilerin (%52-63) ardından poliploidi (%17-21) ve monozomi X (%11-13) gelmektedir (25,33). Yaygın olarak görülen monozomi X, paternal seks kromozomu kaybının sonucu olarak ortaya çıkar. Otozomal monozomiler, monozomi X kadar yaygın değildir (34).

Yapısal kromozom anomalileri: Yapısal kromozom anomalileri arasında delesyonlar, translokasyonlar, inversiyonlar ve duplikasyonlar bulunsa da; erken gebelik kayıplarında sadece translokasyonlar ve inversiyonlar rol oynamaktadır (35).

Bu anomalilerin yaklaşık yarısı gametogenez sırasında ortaya çıkar; diğer yarısı ise dengeli translokasyon veya inversiyon taşıyıcısı bir ebeveynden aktarılır. Genel olarak, öyküsünde iki ya da daha çok sayıda spontan abortus olan çiftlerin %5' inde çiftlerden biri dengeli translokasyon veya inversiyon taşıyıcısıdır. Dengeli yapısal kromozom anomalileri, tekrarlayan gebelik kayıpları (rekürren abortus) olan çiftlerde normal popülasyondakinden (%0,34) en az 10 kat daha sıktır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde, kadınların bir translokasyon (resiprokal veya Robertsonian), inversiyon veya süpernumerik kromozom taşıyıcısı olma olasılığı erkeklerden daha fazladır (36).

2.1.3.2. Çevresel faktörler ve teratojenler

Antineoplastik ajanlar olan aminopterin ve metotreksatın, terapötik dozlarda uygulandıklarında erken gebelik kaybına neden olduğu bulunmuştur. Anestezik gazlar, klorokin, oral hipoglisemik ajanlar, arsenik, ağır metaller, etanol gibi bazı

ilaçlar ve kimyasal ajanlar spontan abortusla ilişkilendirilmiştir (24). Alkol alımı spontan abortus riskini artırmaktadır (37). Sigara kullanımının da spontan abortus riskini anlamlı düzeyde artırdığı bulunmuştur (38).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, bazı ilk trimester ve erken ikinci trimester gebelik kayıpları ile ilişkili görünmektedir. Çok sayıda enfeksiyon, sporadik gebelik kaybına neden olabilmektedir. Aslında, herhangi bir sistemik maternal enfeksiyon, gebelik kaybına neden olabilir. Bu, fetal-plasental üniteye hematogen geçiş yoluyla veya maternal sepsis ve hemodinamik bozukluk yoluyla olabilir (39–42).

Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* ve *Streptococcus agalactiae* gibi bakteri türleri; ayrıca herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve 2, sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüs (VZV), human parvovirüs B19, adenovirüs ve enterovirüs gibi bazı virüsler ilk trimester ve erken ikinci trimester abortus materyallerinde tanımlanmıştır (41). Ek olarak, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* ve *Plazmodyum falciparum* da transplasental enfeksiyona neden olabilen ajanlardır (43).

2.1.3.4. Uterus ve servikse ait anatomik defektler

Konjenital uterin malformasyonlar: Genel popülasyonda, uterus anomalisi %9,8 oranında görülmektedir. En sık arkuat uterus ve parsiyel uterin septum anomalilerine rastlanmaktadır (44). Tekrarlayan gebelik kaybı görülen kadınların %13-19'unda uterin malformasyon bulunduğu gösterilmiştir (45,46). Bir sistematik derlemede, septat ve parsiyel septat uterusun ilk trimester gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Edinsel uterin defektler: Tekrarlayan enfeksiyon ve/veya küretajlar nedeniyle meydana gelen intrauterin yapışıklıklar, endometriyal polipler ve myoma uteri bu grupta yer almaktadır.

Servikal yetmezlik: İnternal servikal osun asemptomatik dilatasyonudur. Gebeliğin ikinci trimesteri boyunca servikal kanalın dilatasyonuna yol açar. Sonuçta fetal membranların desteğinin olmaması, prolapsus ve rüptürlerine yol açar. Bunu da

çoğunlukla fetüs ve plasentanın ekspulsiyonu izler. Servikal yetmezliğin en yaygın nedeninin servikal dokudaki konjenital bir defekt olduğu düşünülmektedir. Özellikle uterus didelfis olmak üzere uterin anomalilerle ve fetal dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile ilişkilidir (47).

2.1.3.5. Endokrin bozukluklar

Tiroid disfonksiyonu ve tiroid otoimmünesinin; hem otoantikörleri pozitif olan ötiroid kadınlarda, hem de tiroid otoantikörü negatif ancak tiroid stimulan hormonu (TSH) yüksek olan kadınlardaki gebelik kaybıyla ve infertiliteyle ilişkisinin bulunduğu bildirilmiştir (48).

Obezite, over fonksiyonlarını bozarak inflamatuvar bir süreç meydana getirmektedir. Polikistik over sendromu (PKOS) düşük riskini artıran bir diğer nedendir. Bu risk artışı, PKOS'ta görülen hiperinsülinemi ve androjen hormonlarının yüksekliğine sekonder olarak plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeyinde görülen artışa bağlı olarak meydana gelir (49).

2.1.3.6. Olası immünolojik temeli olan anormallikler

Masif intervillöz fibrin depolanması: İlk trimester gebelik kaybına neden olabilmesinin yanında, sonraki gebeliklerde tekrarlama riski nedeniyle de önemlidir. Bu bozukluk, hasara yanıt olarak bazal ve koryonik tabakalar boyunca koryon villuslarını çevreleyen büyük fibrin kümeleri şeklinde ortaya çıkar (50). Çeşitli bozukluklar villöz fetomaternal arayüze zarar verebilir. Artan fibrin depolanmasına veya villöz yüzeyde lokal olarak doku faktörünü açığa çıkaran ve pıhtılaşma kaskadını aktive eden villöz trofoblast bütünlüğünün bozulmasına yol açan maternal trombofili bunlardan biridir. Bu sinsityotrofoblast hasarı, maternal antifosfolipid antikörleri gibi ekstrinsik faktörlerden veya fetal uzun zincirli yağ asidi eksikliği gibi intrinsik faktörlerden kaynaklanabilir (51).

Nonspesifik kronik villit ve/veya intervillözit: Villöz parankimin histolojik bir kronik enflamasyonu olan kronik villit ilk trimester plasentalarında görülür. Çoğu vakada enfeksiyöz etiyoloji bilinmemektedir (52). Bu vakaların çoğunlukla fetal antijenlere maternal hücre aracılı immün yanıtta kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bazı hastalarda ilerleme görülür ve sonraki gebeliklerini de içeren rekürren gebelik kaybına neden olur (29).

Kronik intervillözit, ayırıcı patolojik özelliği villuslar arasındaki maternal kan boşluklarında dens histiyosit agregatlarının varlığı olan ayrı bir bozukluktur. Perivillöz fibrin birikimi olabilir veya olmayabilir. İlk trimester gebelik kayıplarının %1'inden azında bulunur (53). Etiyolojisi bilinmeyen kronik intervilloziti olan hastalarda, tekrarlayan gebelik kayıpları ile gelişme geriliği ve ölü doğumdan kaynaklanan ciddi gebelik komplikasyonları görülür.

2.1.3.7. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çeşitli klinik görünümlere ve klinik davranışlara sahip olan bir dizi proliferatif trofoblast bozukluğudur. DSÖ sınıflamasında komplet mol hidatiform, koryokarsinom, plasental-site trofoblastik tümör, epiteloïd trofoblastik tümör, parsiyel mol hidatiform ve invaziv mol olmak üzere altı gruba ayrılmıştır. Histolojik olarak komplet ile parsiyel mol hidatiform benign lezyonlar iken; koryokarsinom, plasental-site trofoblastik tümör, epiteloïd trofoblastik tümör ve invaziv mol malign formlardır (54,55). Erken gebelik kaybına veya elektif gebelik terminasyonuna ait doku örneklerinin incelenmesi için başlıca endikasyonlardan biri molar gebeliktir.

2.1.3.8. Ektopik gebelik

Embriyonun uterus korpusu dışında implantasyonu ile oluşan gebelik olarak tanımlanır (56). Bu, ekstrauterin gebelikten daha kesin bir tanımdır çünkü servikal ve kornual gebelikler de ektopik kabul edilir. Ektopik gebeliklerin çoğu fallop tüplerinde meydana gelmekle birlikte, son derece nadir görülen servikal ve kornual implantasyonlar yaşamı en çok tehdit eden formlardır. Bir düşük materyalinin incelenmesi sırasında servikal ve kornual ektopik gebeliği göz önünde bulundurmak çok önemlidir çünkü rüptür ve şiddetli hemoraji potansiyeli vardır. Bunun nedeni, serviks ve kornual alanların vasküler implantasyon bölgeleri olmasıdır, ayrıca bu lokasyondaki ektopik gebeliklerin teşhisi genellikle gecikir. Ektopik gebeliğin yaşamı tehdit eden bir diğer lokasyonu ise sezaryen skarlarıdır.

2.1.3.9. İmplantasyon anomalileri

Başarısız erken gebeliklerin yaklaşık üçte ikisinde defektif plasentasyona dair anatomik bulgular görülmektedir. Daha ince ve fragmante bir trofoblastik kabuk ve spiral arterlerin uçlarındaki lümeninde azalmış ekstravillöz sitotrofoblast invazyonu ile karakterize edilir (57,58). Çoğu olguda bu durum, plasentada maternal arteriyel sirkülasyonun zamanından önce başlamasıyla ilişkilidir. Maternal arteriyel pO₂, yeni implante olan embriyo için hiperoksik olduğundan, bu erken perfüzyon yaygın trofoblastik oksidatif hasar ve plasental dejenerasyonla sonuçlanır (59).

2.1.3.10. İntrauterin hematom

6675 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, ilk trimesterde intrauterin hematom varlığının; düşük tehdidi semptomlarının varlığına bakılmaksızın ciddi obstetrik komplikasyonların riskini artırdığı bulunmuştur (60).

2.1.3.11. Subkoryonik hematom

Ultrasonografi (USG) ile tespit edilen, uterus duvarı ile koryon arasındaki kanama olan subkoryonik kanamanın; oksijenden zengin maternal kanın vaktinden önce intervillöz aralığa geçişi ile oluştuğu düşünülmektedir. Subkoryonik kanama/hematom ile ilişkili kronik inflamatuvar süreçler myometriyal kontraksiyonlara ve gebelik kesesinin ekspulsiyonuna da yol açabilir (61,62). Ancak subkoryonik hematomlar minimal klinik önem taşır ve bebeğin kalp atışı normal olduğu sürece çoğunlukla gebelik normal şekilde devam eder.

2.1.3.12. Sınırlı plasental mozaizm

Yapısal kromozomal mozaizmin en yaygın formudur (63). Erken gebelik kayıplarının %8'i ile ilişkilidir (33,64). Plasental patoloji çoğunlukla normaldir. Tanısı birden fazla plasental doku örneğinin sitogenetik analizini gerektirir, doğrulanması zordur.

2.1.3.13. Kalıtsal trombofili

Faktör V Leiden mutasyonu, antifosfolipid antikor sendromu, antitrombin eksikliği, protein C ve protein S eksikliği ve hafif hiperhomosisteinemi bu grupta yer alır (37,65).

2.1.3.14. Annenin diğerk hastalıkları

Kontrolsüz tip 1 diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve özellikle fertilitte tedavisi sonrası gebe kalan kadınlardaki obezite; erken gebelik kaybı riskini artıran hastalıklardır (37,66).

2.1.3.15. İleri maternal yaş

Gebeliğın sağlıklı şekilde canlı doğumla sonuçlanması anne yaşına da bağlıdır. Anne yaşının artması anöploidi ve erken gebelik kaybı riskini artırır. 20-30 yaş arası kadınlardaki gebeliklerin %85-90'ı canlı doğum ile sonuçlanırken, canlı doğum oranı 33-35 yaştan sonra düşmeye başlar. 40 yaş ve sonrasında, canlı doğum oranı %70'e geriler (67).

2.1.3.16. İleri paternal yaş

Spontan abortuslar için ileri baba yaşının da risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (68). İleri paternal yaşa bağlı olarak spermatogenezdeki mitoz ve mayoz bölünmelerde kromozomal segregasyonda sorun oluşabileceği ve buna bağlı olarak kromozomal anomaliler açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir (69).

2.1.3.17. Diğerk faktörler

Otoantikörler, doğal katil (natural killer: NK) hücre disfonksiyonu, anormal insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen-G: HLA-G) ekspresyonu, insan koryonik gonadotropini (human chorionic gonadotropin: hCG) gen polimorfizmleri de spontan abortusların etiyolojisinde yer almaktadır (37).

2.1.3.18. İdiyopatik

Ayrıca, gebelik kayıplarının yaklaşık %40'ı idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.4. Oluş zamanlarına göre abortuslar

Erken abortus: Gebeliğın ilk 12 haftasında meydana gelen düşüklerdir. Düşüklerin çoğunluğu bu grupta yer alır.

Geç abortus: 13-20. gebelik haftalarında olan düşükler bu grupta yer alır.

2.1.5. Tamamlanma şekline göre abortuslar

Gebelik düşükle sonlandığında, uterusu doku kalıp kalmamasına göre inkompet veya komplet abortustan bahsedilir.

İnkomplet abortus: İnkomplet abortusta, konsepsiyon ürünlerinin servikal ostan inkomplet geçişi vardır (70).

Komplet abortus: Komplet abortus, tüm konsepsiyon ürünlerinin eksiksiz pasajı olarak tanımlanır (71).

Komplet ve inkomplet abortus olgularında ağırlı vajinal kanama ile parça düşmesi şikayeti mevcuttur. Hastaya derhal küretaj uygulanarak gebelik materyali temizlenir ve hastanın kanaması durdurulur (72).

2.1.6. Klinik seyrine göre abortuslar

2.1.6.1. Abortus imminens (düşük tehdidi)

Gebeliğin 20. haftası öncesinde meydana gelen, servikal dilatasyon olmaksızın vajinal kanama olan düşük tehdidi; gebeliğin en yaygın komplikasyonu olup gebeliklerin %15-20'sinde görülür. Gebeliklerin %30-40'ında kanamanın ilk 20 hafta içinde meydana geldiği ve bu gebeliklerin yaklaşık yarısının spontan abortusla sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Bu gebeliklerin kayıpla sonuçlanma olasılığı 2,6 kat fazladır (3,73). Siddiqi ve arkadaşlarının çalışmasında, erken gebelikte fetal kalp atımı gösterildiğinde uterin kanama meydana geldiyse gebeliğin spontan abortusla sonlanma riskinin üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (kanama yoksa %5, kanama varsa %16).

Abortus imminenste görülen kanama hafif düzeydedir, beraberinde ağrı bulunabilir. Muayenede serviksin kapalı olduğu görülür. Bu hastalara yatak istirahati önerisi verilir (72). Gebeliğin ilk yarısında kanaması olan bir hastada, kanama çoksa ve uterin kramplar eşlik ediyorsa abortus incipiens (önlenemeyen düşük) tanısı güçlenir. Abortusla sonlanmayan düşük tehdidi olgularında genellikle uterin kramp görülmez (47).

Vakaların %17'sinde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır (5). Abortus imminens, fetal anomaliler, preterm doğum dahil olmak üzere çeşitli olumsuz gebelik sonuçları ile

ilişkilendirilmiştir (5,74). İntrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi ve plasenta dekolmanı gibi plasental problemlerle ilgili gebelik komplikasyonlarının görülme riski, düşük tehdidi olan gebeliklerin ilerleyen haftalarında artar (75–77).

Kanama süresi uzadıkça, gebeliğin düşükle sonuçlanma olasılığı artmaktadır. Birçok çalışmada 3 gün veya daha uzun süre kanaması olan kadınlardaki düşük riskinin (%24), 1-2 gün süren kanaması (%7) olan kadınlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Düşük tehdidi yaşayan bir kadında gebeliğin prognozunu belirlemek için primer tanısal yöntem USG'dir. İlk trimesterde kanaması olan kadınların USG'sinde, daha parlak olan plasental diskin arkasında bir lüsensi görülebilir. Bu tür anomalilere, düşük tehdidi yaşayan gebelerin %20'sinde rastlanabilir.

Düşük tehdidi olan gebelerle yapılan USG çalışmalarında; bu gebeliklerin üçte ikisinde canlı fetüsün mevcut olduğu, bunların da yaklaşık %85'inin canlı doğumla sonuçlandığı belirtilmiştir. Düşük tehdidi olan gebelerin üçte birinde canlı fetüs mevcut değildir; bunların yarısında anembriyonik gebelik mevcuttur. Kalan yarısında ise embriyonik ölüm ve inkomplet abortus (nadiren molar gebelikte birlikte) görülür.

2.1.6.1.1. Abortus imminens tanısı

Tanı, spekulum müayenesi sırasında vajinal kanama olduğunda, serviks kapalı ve USG'de fetal kalp atımı var ise konur. Önceden teşhis edilmiş düşük tehdidi olgularının yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır. Ancak, USG'de fetal kalp atımı görüldü ise, bu gebeliklerin %85-95'inin 24. gestasyonel haftaya kadar devam edeceği öngörülmektedir (78,79).

2.1.6.1.2. Abortus imminenste kötü prognostik faktörler

Fetal bradikardi, kese-baş popo mesafesi (crown-rump length: CRL) uyumsuzluğu veya menstruasyona ve USG'ye göre gebelik haftaları arasında bir haftadan fazla uyumsuzluk; düşük oranını %6'dan %84'e çıkaran üç faktördür (80). Fetal kalp atımı varlığı ve kötü prognostik faktörlerin yokluğu, iyi prognoza işaret eder (81).

İleri anne yaşı düşük tehdidi riskini artırmaktadır. Düşük tehdidi olan kadınlar ile yapılan prospektif bir çalışmada, 34 yaşından büyük kadınlarda düşük riskinin 2,3 kat fazla olduğu bulunmuştur (80).

Tablo 1. Abortus imminenste prognostik faktörler (81)

İyi prognostik faktörler	Kötü prognostik faktörler
Öykü	
İleri gebelik yaşı*	Maternal yaş >34*
	Daha önceki düşük sayısının fazla olması*
USG	
Fetal kalp atımının varlığı	Fetal bradikardi*
	Gebelik yaşı ile CRL'nin uyumsuz olması
	Boş gebelik kesesi > 15-17 mm
Maternal serum biyokimyası	
Normal serum değerleri	Düşük β -hCG değeri
	Serbest β -hCG değeri 20 ng/mL
	48 saatte β -hCG artışı <% 66*
	Biyoaktif / immünoreaktif hCG oranı <0.5
	1.trimesterde progesteron <45 nmol/L
	İnhibin A <0.553 MoM
	1. trimesterde CA-125 \geq 43,1 U/mL

*Düşük tehdidi semptomları olmayan kadınlarda düşük tehdidi riskini artıran faktörler

2.1.6.1.3. Abortus imminens ve maternal serum belirteçleri

hCG: İlk trimesterde düşük tehdidi görülen kadınlardan gebeliği düşükle sonlanan kadınların serum hCG değerlerinin; gebeliği devam edenlere ve asemptomatik gebelere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (82).

24 kadın ile yapılan bir prospektif çalışmada, 20 ng/mL'lik serbest β -hCG sınır değerinin %88,3 sensitivite ve %82,6 pozitif prediktif değer ile canlı (kontrollü ve tehdidin devam ettiği) ve anormal (cansız, düşükle sonuçlanan ve tubal) gebelikleri ayırt edebileceği gösterilmiştir (83).

Progesteron: İlk trimesterdeki progesteron konsantrasyonları dar bir varyasyon göstermektedir. Karma obstetrik popülasyonlardan elde edilen verilere göre canlı ilk trimester gebeliğine ait minimal serum progesteron konsantrasyonu 5,1 ng/mL'dir. En düşük 25 ng/mL değerindeki tek bir progesteron ölçüm değeri, canlı intrauterin gebeliği %97 olasılıkla gösterir. Bu açıdan progesteron ölçümü, iki ardışık hCG ölçümünden daha sensitiftir. Gebeliğin ilk 18 haftasında vajinal kanama ile başvuran 358 kadınla yapılan bir çalışmada, 45 nmol/L (14 ng/mL)' nin altında tek bir progesteron ölçüm değerinin anormal (cansız, düşükle sonuçlanan ve tubal) ve canlı (kontrollü ve tehdidin devam ettiği) gebelikleri %87,6 sensitivite ve %87,5 spesivite ile ayırt edebildiği gösterilmiştir (84).

İnhibin A ve aktivin A: Bir çalışmada, abortus imminens görülen ve fetal kalp atımı mevcut olan kadınlardan gebeliği düşükle sonuçlananların hCG, inhibin A ve aktivin A değerlerinin çok daha düşük olduğu ve bunlar arasında inhibin A'nın düşüğü öngörmede en iyi değer olduğu bulunmuştur (85).

Karsinom antijen-125 (CA-125): CA-125 değerinin düşük tehdidi olan kadınlardan gebeliği düşükle sonlananlarda, 5-7 gün boyunca sabit veya artan konsantrasyonlarda olduğu; gebeliği devam edenlerde ise sabit olarak düşük seyrettiği veya hızla düştüğü bulunmuştur (86). Diğer bir çalışmada ise ilk trimesterde vajinal kanaması olan 200 kadın değerlendirilmiş, CA-125'in en az 43,1 IU/mL değerinde olması, daha yüksek düşük riski ile ilişkilendirilmiştir (87).

Gebelik ilişkili plasental protein-A (PAPP-A): Düşük tehdidi yaşayan semptomatik, fetal kalp atımı mevcut 128 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, PAPP-A değerleri kontrol grubuna göre çok daha düşük olmasına karşın, PAPP-A'nın düşük için pozitif prediktif değeri yalnızca %18,7 olarak bulunmuştur (88).

2.1.6.1.4. Abortus imminens tedavisi

Düşük tehdidi olgularında çoğunlukla yatak istirahati ve progesteron tedavisi önerilmektedir; ancak bunların faydası ile ilgili kanıtlar yetersizdir (81).

Yatak istirahati ve hCG: Yatak istirahatinin düşük tehdidi süreci üzerine etkisini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada, 8. gebelik haftasından önce canlı gebeliği ve vajinal kanaması olan 61 kadın, rastgele hCG enjeksiyonu, plasebo

enjeksiyonu ve yatak istirahati uygulanan üç gruba ayrılmıştır. Üç gruptaki düşük oranları sırasıyla %30, %48 ve %75 olarak bulunmuştur. hCG ve yatak istirahati uygulanan gruplar arasında anlamlı fark var iken, plasebo ve yatak istirahati uygulanan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada hCG yatak istirahatinden daha iyi performans göstermesine rağmen; plaseboya anlamlı derecede üstünlüğünün olmadığı bulunması, ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişme potansiyeli ile ilgili endişe ve düşük tehdidinin pekçok durumun bir sonucu olabileceği gerçeği nedeniyle, hCG ile ilgili daha fazla deneme ve uygulama yapılmasının önüne geçilmiştir (89).

Gebelik ilişkili nedenler ve geçmişte düşük tehdidi öyküsü nedeniyle hospitalize edilmiş 226 kadın ile yapılan retrospektif bir çalışmada, yatak istirahati uygulanan 146 kadının %16'sının; uygulanmayanların ise %20'sinin gebeliği düşükle sonlanmış; iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (90).

230 düşük tehdidi olan kadın ile yapılan başka bir kohort çalışmasında ise yatak istirahati önerilen kadınlardan bunu uygulayanlarda düşük oranı %9,9, uygulamayanlarda ise %23,3 olarak bulunmuş; yatak istirahatinin düşük oranını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (91).

Yatak istirahatinin gebelik seyrini etkilediğine dair kesin bir kanıt olmamakla birlikte, hastanın kendini daha güvende hissetmesini ve duygusal olarak rahatlamasını sağlaması açısından da faydalı olduğu düşünülmektedir (81).

Progesteron: Progesteron korpus luteumun ana ürünüdür ve progesteron verilmesinin amacı, corpus luteum gravidarumdaki potansiyel yetersizliğin desteklenmesidir ve kramplı uterusun relaksasyonunun indüklenmesidir. Progesteron ile ilgili kanıtlar da yetersizdir (81).

2.1.6.2. Abortus incipiens (önlenebilir-kaçınılmaz düşük)

Abortus incipienste vajinal kanamanın miktarı fazladır, ağrı artmıştır. Muayenede servikal açıklık ve silinme mevcuttur. Gebelik devam etmektedir ancak gebelik kaybının önlenmesi mümkün değildir ve küretaj ile gebeliğin sonlandırılması gereklidir (72). Gebelik tehdidinden ayrımı, servikal osun gebelik ürününün kaçınılmaz pasajına işaret eden açıklığı ile yapılır (71).

Rutin bir prosedür olarak veya vajinal kanama gibi spesifik nedenlerle erken gebelikte yaygınlaşmış olan USG kullanımı; canlı olmamalarından dolayı, kaçınılmaz düşüklerin tespitini sağlar (92,93).

2.1.6.3. Missed abortus (kaçırılmış düşük)

Missed abortus, konsepsiyon ürünlerinin ekspulsiyonu olmaksızın embriyo veya fetüsün farkedilmeyen intrauterin ölümü olarak tanımlanır. Beraberinde kanama veya lekelenme görülerek / görülmeden uterus büyümeye devam edemediğinde missed abortustan şüphelenilerek, klinik olarak tanısı konur. Tipik olarak, bir kanama epizodu geçtikten sonra sürekli bir kahverengi vajinal akıntı görülür.

Klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Bariz semptomlarının olmaması nedeniyle, missed abortus yaşayan gebe bunu farketmeyebilir (6). Uterusta ölü bir fetüs fetal ölümden sonra beş haftadan uzun süre kaldığında hipofibrinojenemi ile sonuçlanan tüketim koagülopatisi meydana gelebilir (47).

Tanı: Hastanın klinik olarak şikayeti bulunmamaktadır ya da minimal kanaması mevcuttur. Tanısı USG ile konmaktadır (72).

Tedavi: Bu hastalara zaman kaybedilmeden küretaj uygulanmalıdır (72). Cerrahi evakuasyon uzun yıllar boyunca %95 başarı oranıyla, tüm dünyada uygulanan standart tedavi yöntemi olmuştur (94). Ancak ameliyat ve hospitalizasyonun maliyeti, ayrıca ameliyat ve anesteziye bağlı komplikasyonlar endişe yaratan konulardır. Enfeksiyon ve kanamanın yanısıra, intrauterin adezyonlara bağlı olarak fertilitede azalma missed abortus yaşayan kadınlar için kabul edilemez olabilir. Bazı çalışmalar bu nedenle, medikal tedavinin daha uygun olabileceğini önermiştir (95,96).

2.1.6.4. Habituel abortus (rekürren abortus)

Gebeliklerin %0,5-1'inde görülen habitüel (rekürren) abortus ardışık üç veya daha fazla gebeliğin kaybı olarak tanımlanmıştır. Retrospektif ve prospektif çalışmalarda, art arda iki gebeliği spontan abortusla sonuçlanan kadınlarda rekürrens riskinin %20-45 olduğu bulunmuştur (97). Bununla birlikte, hastanın obstetrik

geçmiş gebenin düşük riskini etkiler. Daha önce en az bir canlı doğum yapmış kadınlarda gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %10-20 artar (98).

Ardışık iki abortus sonrası abortus riski, art arda üç veya daha fazla gebeliği abortusla sonlanan kadınlardaki rekürrens riski ile klinik olarak benzerdir (99).

İki ya da daha çok sayıda spontan abortus öyküsüne sahip kadınlar, yaşlarına ve isteklerine göre, değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Çünkü rekürren abortusların yönetimi spontan abortuslardan farklı olup, farklı yaklaşımlar gerektirmektedir.

Rekürren abortus olgularında anöploidi oranı yüksektir (100). Rekürren abortuslar ile enfeksiyonlar arasında nedensel bir ilişki gösterilmemiştir (24). Nedeni bilinmeyen rekürren abortus olgularının yaklaşık %20'sinin nedeninin immunolojik faktörler olduğu düşünülmektedir (101–103).

Etiyolojisinde yer alan çeşitli nedenlere rağmen, rekürren abortusların %50'sinde altta yatan neden bulunamamaktadır. Rekürren abortus yaşayan gebelerin %70-75'i, herhangi bir tedavi almamasına rağmen canlı doğumla sonuçlanan gebelik yaşayabilmektedir.

2.1.6.5. Septik abortuslar

Enfeksiyonla ilişkili; ateş, endometrit ve parametrit ile komplike olan septik abortus kadın sağlığını tehdit eden en ciddi nedenlerden biridir (104). Ölümüne neden olma potansiyeline sahiptir. Tahmini fatalite oranı 0,4-0-6/100,000 spontan abortustur. Spontan abortusların %1-2'sinde enfeksiyon meydana gelmektedir. Düşük, nonsterilize bir alet ile indüklendi ise bu insidans artar.

Gebeliğinin ilk yarısında kanama veya lekelenme şikayetine enfeksiyon bulguları eşlik eden her kadında; genital sistem dışında enfeksiyon odağı saptanmıyorsa septik abortus göz önünde bulundurulmalıdır.

Septik abortuslar düşük tehdidi, kaçınılmaz düşük veya inkomplet düşük şeklinde görülebilir. Enfeksiyon sıklıkla endometriyumdan miyometriyum yoluyla parametriyuma ve bazen de peritona yayılır. Dolayısıyla, septik abortus vakalarında endometrite ek olarak, parametrit ve peritonit görülür.

Klinik bulguları: Ateş ve lökositoya ek olarak, alt batin hassasiyeti, servikal hareket hassasiyeti, kötü kokulu uterin akıntı septik abortus bulgularıdır. Enfeksiyon etkeni çoğunlukla polimikrobiyaldir, *E.coli* ve diğer aerobik gram negatif basilleri sıklıkla

içerir. *B grubu β hemolitik streptokoklar, anaerobik streptokoklar, bacteroides türleri* ve nadiren *Clostridium perfringens* septik abortusa neden olabilen diğer ajanlardır. Özellikle de uterusu nonsteril bir alet uygulandıysa, Gram negatif basillerden salgılanan endotoksinler nedeniyle septik abortusa septik şok eşlik edebilir (47).

Tedavisi: Septik abortus tanısı alan tüm kadınlarda tam kan sayımı, idrar tahlili, biyokimya ve elektrolit paneli değerlendirilir. Ek olarak, abortus materyalinden laboratuvara kültür için örnek gönderilmelidir; gram boyama yapılabilir. Hastanın durumu çok ciddi ise kan kültürü, göğüs radyografisi, koagülasyon ve DIC için testler yapılmalıdır. İntravenöz (İV) antibiyotik tedavisi uygulanmalı, uterus boşaltılmalıdır. Anaerobik bakterileri de içeren geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Antibiyotiklerin yeterli kan düzeyi sağlandıktan sonra, 2 saat içinde uterus boşaltılmalıdır.

Uterus 14. gebelik haftasından daha büyük ve serviks kapalı ise (septik abortus tehdidi) yönetim daha zordur. Enfekte materyalin drenajı için uterin kavitenin boşaltılması gereklidir. Bu işlem küretaj, dilatasyon ve evakuasyon uygulaması ile veya oksitosin ve prostaglandin uygulaması ile yapılabilir. Sepsis çok ciddi ise ve uterus servikal kanal yoluyla boşaltılamıyorsa histerotomi gerekebilir. Hastalar vital bulguların stabilitesi ve üriner çıktı açısından yakından takip edilmelidir. Septik şok bulguları gelişirse, santral venöz kateter yerleştirilmeli ve kardiyorespiratuvar destek sağlanmalıdır (47).

2.1.7. Spontan abortusların patolojisi

Gebelik kayıplarının büyük bir kısmı açıklanamamaktadır. Patolojik bulgular nonspesifiktir ancak, plasental patoloji hem sporadik hem de tekrarlayan gebelik kayıplarının patofizyolojisinin anlaşılmasına büyük ölçüde katkıda bulunma potansiyeline sahiptir. Erken gebelik kaybında plasental morfolojinin incelenmesi ile anormal trofoblast gelişimi, oksidatif stres, inflamasyon, enfeksiyon, vasküler ve kromozomal anormalliklere dair bulgular görülür (20,105,106).

2.1.8. Klinik bulgular

Vajinal kanama: Vajinal kanama gebelik kaybının nedeni ve / veya sonucu olabilir. Klinik tanımlamaya göre, komplet veya inkomplet düşüğü olan kadınların vajinal kanaması da olmalıdır (107).

Bu olgularda kanama, gebelik kaybının sonucudur çünkü konsepsiyon ürünlerinin uterustan ekspulsiyonu ile eş zamanlı olarak meydana gelir.

Gebelik kaybının nedeni olarak kanamayı açıklamak için bazı mekanizmalar önerilmiştir. Johns ve arkadaşları, gebeliğin erken dönemindeki kanamanın embriyonik ortamın oksijenlenmesinin artmasına, bunun da embriyonik ve plasental gelişim ile etkileşime girerek gebeliğin kaybı ile sonuçlanmasına yol açtığını öne sürmüşlerdir (61). Uterus duvarı ile koryon arasındaki kanama olan, oksijenden zengin maternal kanın vaktinden önce intervillöz aralığa geçişi ile oluşan subkoryonik kanama/ hematoma bu yolla gebelik kaybına yol açtığı ifade edilmektedir (61,62).

Vajinal kanamanın ciddiyetine ilişkin olarak yapılan bir çalışmada, kanaması daha ağır olan kadınlarda gebelik kaybı riskinin hafif olan kadınlardan fazla olduğu bulunmuştur (74). 4510 gebe ile yapılan bir kohort çalışmasında %8'i ağır olmak üzere gebelerin %27'sinde vajinal kanama görülmüştür. Kanama olmamasının, gebelik kaybı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Buna karşın ağır kanama, uzun süreli kanama ve ağrının eşlik ettiği ağır kanamanın artmış gebelik kaybı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (108).

Tablo 2. İlk trimester vajinal kanama ayırıcı tanısı (109)

Serviks anomalileri (malignansi, polip, travma vb.)
Ektopik gebelik
Canlı gebelikte idiyopatik kanama
Vajina veya serviks enfeksiyonu
Molar gebelik
Spontan abortus
Subkoryonik hemoraji
Vajinal travma

Pelvik ağrı: Uterin kontraksiyonlar ve servikal dilatasyona bağlı olarak meydana gelir. Ağrı, pelvisin orta hattında ve simfizis pubis gerisinde künt vasıfta ya da kramp şeklinde görülebilir.

Parça düşmesi: Konsepsiyon ürününün tamamı veya bir kısmı parça şeklinde atılabilir.

2.1.9.Tanı

Gebelik kaybı klinik olarak, kanama ile, embriyo veya fetüsün ekspulsiyonu ile veya USG ile belirlenebilir. Plasental materyal atılımı olduğunda patolojik inceleme ile teşhis doğrulanır ve olası nedenler tanımlanır. Plasental materyal atılımı olmadan vajinal kanama ile başvuran kadınlarda ise ileri değerlendirme için USG endikedir (110,111).

USG: Modern uygulamada transvajinal USG, erken gebelik komplikasyonlarından şüphelenilen kadınları incelemek için kabul edilen standart yöntem haline gelmiştir (112,113) Transvajinal USG, düşükleri teşhis etmenin en iyi yoludur.

USG genellikle intrauterin gebelik (canlı veya canlı olmayan), molar gebelik ve kaçınılmaz düşüğün ayrımını yapabilir. Ayrıca gebeliğin sonografik özellikleri, gebelik prognozunu öngörmede kullanılmaktadır. 7. gebelik haftasında çapı en az 15 mm ve 8. gebelik haftasında en az 21 mm olan boş bir gebelik kesesi; vajinal kanama semptomları olan kadınlarda düşük tanısı koymada %90,8 tanısal doğruluk oranına sahiptir (114).

Emrivosuz en az 17 mm'lik ve yolk kesesiz en az 13 mm'lik ortalama gebelik kesesi çapı, %100 spesifite ve pozitif prediktif değer ile, canlı olmayan gebelik tanısı koydurur (115).

Prospektif çalışmaların birçoğu, fetal kalp atımı başladıktan sonra kanama olduğunda %3,4-5,5 oranında gebelik kaybı bildirmektedir. Fetal kalp atımının USG ile tespitinin, %97 olasılıkla gebeliğin 20 haftadan daha uzun süre devamını sağladığı belirtilmektedir (116–118).

Klinik öykü, spekulum muayenesi ve pelvik muayene bulguları: Klinik öykü, spekulum muayenesi ve pelvik muayene bulguları abortusun türünü anlamada önemlidir (119). Ancak bir çalışmada, gebelik kaybının klinik bulgular, spekulum

muayenesi ve dijital pelvik muayene ile tanısının, USG ile karşılaştırıldığında vakaların yarısından fazlasında yanlış olduğu bulunmuştur (120).

Bir retrospektif çalışmada, klinik olarak gebelik kaybı teşhisi konulan kadınların sadece %40'ının uterin küretaj materyallerinde konsepsiyon ürünleri olduğu gösterilmiştir (121).

Bu sonuçlar, gebelik kaybı tanısının klinik olarak konmasının güvenilir olmadığını göstermektedir. Pelvik muayene ve spekulum muayenesi klinik olarak stabil, erken gebelikte hafif/ orta kanama öyküsü olan kadınlarda yapılmayabilir. Bu hastalarda USG, gebelik canlılığının değerlendirilmesinde ilk sırada olmalıdır.

Ağır kanaması ve kardiyovasküler instabilite belirtileri olan kadınlarda spekulum muayenesi uygundur. Bu tip vakalarda spekulum muayenesi, serviksten dışarı doğru çıkan ürünlerin farkedilerek alınmasını sağlayabilir (122).

2.1.10. Tedavi

Cerrahi tedavi abortus tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Geçmişte, uterusta kalan konsepsiyon ürünlerine bağlı gelişebilecek enfeksiyon ve pıhtılaşma bozuklukları nedeniyle uterusun acil cerrahi evakuasyonu önerilmiştir (123). Acil cerrahi tedavi, hasta ağır kanama nedeniyle stabil değil ise, septik abortus şüphesi varsa veya kesin olmayan gestasyonel trofoblastik hastalık şüphesi varsa uygulanmalıdır (124).

Zamanla, her hastada acil cerrahi evakuasyonun gerekli olup olmadığı sorgulanmış ve birçok çalışmada cerrahi tedaviye alternatif olarak bekle-gör tedavisi ve medikal tedavi uygulanmıştır (125). Bir gebe klinik olarak değerlendirildiğinde spontan abortus tamamlanmış olabilir. Bu durumda USG'de uterus boşsa veya atılmış olan doku konsepsiyon ürünlerini içeriyorsa, komplet abortus gerçekleşmiştir ve bu hastalar bekle-gör tedavisi ile yönetilebilir.

Dilatasyon ve küretaj, spontan abortusun geleneksel tedavisidir. Uterusun anestezi altında dilatasyonu ve vakumlanması; anesteziye bağlı risk, uterin perforasyon, intrauterin adezyon, servikal travma, infertiliteye yol açan enfeksiyonlar, pelvik ağrı ve artmış ektopik gebelik riski gibi komplikasyonlara sahiptir (109).

Hastaların %20-30'unda medikal tedavi tercih edilmektedir. Medikal tedavi, prostaglandin analogları ve antiprogesteron etkili mifepristonu içermektedir. En

yaygın kullanılan ilaç, bir prostaglandin analogu olan misoprostoldür. Çoğu çalışmada misoprostol oral yolla kullanılmıştır. Bazı endikasyonlarda vajinal yolla kullanımı daha etkilidir (126,127). Medikal tedavinin başarısı abortusun türü, ilaç dozu ve uygulama yoluna bağlıdır.

2.2. MFG-E8

Laktadherin veya meme antijeni 46 (breast antigen 46: BA46) olarak da bilinen süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (Milk fat globule epidermal growth factor 8: MFG-E8), ilk olarak süt yağı globül membranının bir bileşeni olarak tanımlanmış olan bir glikoproteindir (9). Bu protein, iki genli bir $\alpha\beta3$ integrin ligand ailesine dayanan gelişimsel endotel bölgesi 1 (developmental endothelial locus 1: Del-1) ile yapısal benzerliğe sahiptir.

MFG-E8 üç alan içeren 46 kDa ağırlığında bir proteindir (128). Bunlardan ikisi pıhtılaşma faktörleri olan faktör V ve VIII'e ait C1 ve C2 alanları ile yapısal benzerliğe sahip olan iki C alanı ile bir epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor: EGF) benzeri alandır. Ayrıca $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ integrinlere bağlanma için gerekli olan bir arjinin-glisin-aspartik asit hücre adezyon dizisi içeren epidermal büyüme faktörü benzeri bir alan da içerir (129,130).

MFG-E8, ilk kez 1990 yılında tanımlanmıştır (131). O zamandan bu yana özellikle bağışıklık sistemindeki birçok fizyolojik ve patolojik süreçle ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (132,133). MFG-E8'in inflamatuvar süreçler ile ilgili olduğu bilinmektedir. Apoptotik hücrelerin temizlenmesi, hücre adezyonu, yeniden biçimlendirme, anjiyogenez, yağ asidi Emilimi ve immunomodulasyon gibi çeşitli işlevler MFG-E8'e atfedilmiştir (10–14).

MFG-E8, farklı hücre tiplerini ve dokularını içeren birtakım hücre yüzeyi aracılı düzenleyici duruma katılan çok işlevli bir molekül olarak tanımlanmıştır.

İntestinal epitelyal homeostazın sürdürülmesinde ve mukozal iyileşmenin artırılmasında önemli rol oynar (134).

MFG-E8 antijenleri başlangıçta normal meme bezi epitel hücre belirteçleri olarak nitelendirilmiştir (135,136). Daha sonra kan seviyeleri ölçülerek meme kanseri; servikal intraepitelyal neoplazi ve karsinom; overin berrak hücreli karsinomu ve endometrioid karsinomunun invazivliğini izlemek için kullanılmıştır (137–140).

Retinada diurnal fotoreseptör dış segment fragmanlarının fagositozu için gerekli ilk ekstrasellüler ligand olarak tanımlanmıştır (141).

MFG-E8 sperm membranlarında bulunur ve spermatozoanın oositin zona pellucidasına bağlanmasına aracılık eder. MFG-E8'den yoksun farelerin spermatozoalarının oositlere bağlanamadığı ve subfertil oldukları görülmüştür (142,143).

İnsan epididiminin ön kaputunda ve fare sperm yüzeyinde bulunduğu; fertilizasyonu kolaylaştırmak için yumurtaya bağlanmada rol oynayabileceği bildirilmiştir (144,145).

Kadın üreme sisteminde MFG-E8 ekspresyonu ilk olarak 2003 yılında tanımlanmıştır; gebe miyometriyumunda MFG-E8'in gebe olmayanlara kıyasla daha yüksek düzeydeki transkripsiyonu, komplementer deoksiribonükleik asit (complementary DNA: cDNA) mikrodizi gen ekspresyon profili kullanılarak ortaya konmuştur (146).

MFG-E8 yakın zamanda implantasyon süreci ile de ilişkilendirilmiştir (15). MFG-E8'in endometriyum epitelinde eksprese edildiği ve implantasyon sürecinde ekspresyonunun arttığı ilk kez Franchi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bocca ve arkadaşlarının çalışmasında, MFG-E8'in, insan endometriyumunun sadece epitelyal bölümünde bulunduğu gösterilmiştir (16). Endometriyum epitelinin hem yüzeysel hem de glanduler hücrelerinde ve minimal immünboyanma ile stromal hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, epitel hücrelerinin histolojik dizilimi MFG-E8 proteininin lümene sekresyonunu güçlü şekilde destekleyici niteliktedir (147). Ayrıca, in vitro trofoblast / endometriyal epitel modelinde bu proteinin bloke edilmesinin implantasyon sürecine zarar verebildiği gösterilmiştir (148).

MFG-E8, gebelik boyunca plasental dokunun koryoallantoik villuslarında bulunur. Gebe farelerde implantasyon alanlarında, arada kalan alanlardan daha yüksek düzeyde MFG-E8 ekspresyonu gösterilmiştir (149).

Gebelik sırasında desidual stromal hücreler tarafından salgılanan prolaktinin, in vitro primer endometrial epitel hücrelerinin MFG-E8 ekspresyonunu uyardığı bulunmuştur (147).

Aynı zamanda, gebeliğin tüm trimesterlerinde insan plasentasının koryonik villuslarının sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlarında; ayrıca MFG-E8 mesajcı ribonükleik asitinin (messenger ribonucleic acid: mRNA) fare implantasyon bölgelerinde önemli ölçüde transkripsiyonunun arttığı ve ilerleyen gebelik yaşı ile artış gösterdiği bulunmuştur. Çalışmada, endometriyal epitelde ve koryonik villustaki MFG-E8 ekspresyonunun, MFG-E8'in reseptif faz süresince endometriyal reorganizasyonda ve memelilerde normal gebelik sürecinde rol oynadığı öne sürülmüştür (150,151).

Franchi ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ise endometriyum epitel hücreleri tarafından MFG-E8 ekspresyonunun (mRNA ve protein) implantasyon sürecinin sonuna doğru arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, endometriyal epitel hücrelerdeki üretiminin, desidualize endometriyal stromanın bir ürünü olan prolaktinin yanısıra, erken bir embriyonik ürün olan hCG tarafından artırıldığı bulunmuştur (147,152).

MFG-E8'in endometriyal endotel hücre adezyonu ve proliferasyonunu indüklediği, ayrıca kaspazları aktive ederek stromal hücrelerin apoptotik aktivitesini arttırdığı saptanmıştır (152,153).

Bu nedenle, MFG-E8; insanlarda yeniden biçimlendirme, apoptoz ve anjiyogenезin kritik süreçlerini düzenlenmek yoluyla endometriyal fizyoloji ile trofoblast bağlanması ve invazyonunun düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (16).

Bocca ve arkadaşlarının çalışmasında MFG-E8'in endometriyum stromal hücrelerinde hiç bulunmadığı, sadece epitelial (luminal ve glanduler) hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru, implantasyonu da kapsayan 21-24. günlerde maksimum MFG-E8 ekspresyonu görülmüş, 12-16. günlere (pre-reseptif faz) göre 21-24. günlerde (reseptif faz) istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (16).

Atabay ve arkadaşlarının gebeliğinin 28-34. haftasındaki, preeklampsi öyküsü olmayan 50 sağlıklı kadın ile gebeliğinin 28-34. haftasındaki 40 preeklampşik gebenin katılımı ile preeklampsi etiolojisinde inflamatuvar faktörlerin rolü üzerine yaptıkları çalışmada; iki gruba ait serum MFG-E8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, doku değerlerinin preeklampsilili gebelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (154).

İntegrin $\alpha\beta3$, MFG-E8'in reseptörüdür. Bir vitronektin reseptörü olan $\alpha\beta3$ pekçok yerde bulunan; vitronektin (Vn), fibronektin (Fn), osteopontin, metalloproteinaz MMP-2 gibi çeşitli ligandlar ile etkileşime giren bir integrin türüdür (155). Hücre migrasyonu, tümör invazyonu, kemik rezorpsiyonu, anjiyogenez ve immün yanıtın oluşumunda rol alır (156).

Uterus dışı dokularda MFG-E8, doku yeniden biçimlendirmesi ve anjiyogenezde kritik fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonlarını, hem normal hücrelerde hem de anormal/ kanser hücrelerinde reseptörü olan $\alpha\beta3$ integrine bağlanarak gerçekleştirir. Aynı zamanda integrin $\alpha\beta3$ 'ün gebelik boyunca plasental dokularda da bulunduğu gösterilmiştir. Bocca ve arkadaşlarının çalışmasında, integrin $\alpha\beta3$ 'ün hem epitelyal hem de stromal hücrelerde bulunduğu ve MFG-E8'e paralel şekilde 24. günde immün boyanmasının arttığı görülmüştür (16).

Biz de çalışmamızda sağlıklı gebelik ile abortus imminens ve missed abortus tanımlı sağlıklı gebeliklerin serum MFG-E8 düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.07.2020 tarihli 11/03 sayılı Etik Kurul Onayı (Ek-1) alındıktan sonra, 16.07.2020-25.02.2021 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuruda bulunan, tekil gebeliği olan ve gebelik haftası 14 haftadan az olan 30 missed abortus olgusu, 30 abortus imminens olgusu ve 30 sağlıklı gebe ile yürütülmüştür. Abortus imminens olguları gebeliği devam ederken vajinal kanama öyküsü olan, 14 haftanın altındaki gebeler şeklinde kabul edilmiştir. Gebeliğin 14. haftasından önce ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktivite tespit edilemeyen gebelikler missed abortus olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı gebeler ise, kliniğimize rutin obstetrik takip için başvuran sağlıklı, herhangi bir sistemik hastalığı veya obstetrik problemi bulunmayan gebeler olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve "Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu" (Ek-2) ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" (Ek-3) ile çalışma için izinleri alınmıştır.

Araştırmaya hasta kabul kriterleri:

- 18-40 yaş arası gebe olan,
- Birinci trimester (gebeliğin ilk 14. haftasında) gebeliği olan,
- Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- Abortus imminens veya missed abortus olgusu olan gebeler araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmadan hasta dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı ve 40 yaş üstü olan,
- Otoimmün hastalığı olan,
- Tiroid hastalığı olan,
- Hiperemesis gravidarumu olan,
- Steroid kullanımı olan,
- Diabetes mellitusu olan,
- Çoğul gebeliğe sahip olan,

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen,
- Koagülasyon hastalığı bulunan,
- Antikoagülan kullanımı olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Yöntem

30 adet abortus imminens, 30 adet missed abortus ve 30 adet sağlıklı ilk trimester gebenin obstetrik muayeneleri yapılmıştır. Gebelerin son adet tarihine göre gebelik haftaları belirlenmiştir. Gebelerde USG ile CRL ölçülerek fetal biyometrik ölçüm yapılmıştır. Abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarında yer alan gebelerin tamamında fetal kalp atışları izlenmiş ve anormal bir USG bulgusuna rastlanmamıştır. Missed abortus grubunda yer alan gebelerin ise hiçbirinde fetal kalp atışları izlenmemiştir.

Gebelerin boy, kilo ölçümleri yapılarak VKİ (vücut kitle indeksi)'leri hesaplanmıştır. Bunun yanında, gebelerin istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen her gebenin demografik özellikleri, obstetrik öyküsü, gebelik haftası, USG ölçümü ile elde edilen CRL değeri, fetal kalp atımı, özgeçmişi, sigara ve alkol kullanımı, kan grubu, sistolik ve diastolik kan basıncı değeri; rutin gebelik takibi sırasında bakılan beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, platelet, PDW (platelet distribution width: platelet dağılım genişliği), MPV (mean platelet volume: ortalama trombosit hacmi), TSH (tiroid stimulan hormon), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), INR (uluslararası normalleştirilmiş oran: international normalized ratio) değerleri ile gebelerin maternal serumlarında ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirilen MFG-E8 değerleri "Olgu Rapor Formu" (Ek-4) üzerine kaydedilip daha sonra elektronik ortama aktarılmıştır.

Çalışmaya katılan gebelerden istirahat halinde antekübital periferik venlerden 5cc kan örneği steril enjektör ile alınmıştır. Santrifüj yoluyla kan örneklerinin serum kısımları ayrılmış; -80 °C'de dondurulmuş ve çalışma gününe kadar saklanmıştır. Çalışma gününde, dondurularak saklanmış olan serumlar -80 °C'deki ortamlarından çıkarılarak, oda ısısında çözünmeleri beklenmiştir. Serumlar, üretici firmanın önerileri doğrultusunda MFG-E8 ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. MFG-E8 serum konsantrasyon ölçüm birimi ng/ml olarak verilmiştir. Ölçüm için en alt düzey

7,046 ng/ml'dir. Ölçüm için intra-assay: CV (coefficient of variability: değişkenlik katsayısı) <%10; inter-assay: CV <%12'dir (CV%=SS (standart sapma/ortalama×100).

3.3. ELİSA Yöntemi

Sunred firması (Şangay, Çin) tarafından üretilen Human MFG-E8 ELISA Kit (Katalog No. 201-12-4263) kullanıldı. Kit, örneklerdeki MFG-E8 düzeyini değerlendirmek için çift antikorlu bir sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) testi kullanmaktadır. Kit şu şekilde kullanılır: MFG-E8 monoklonal antikor enzime eklenir, bu enzim MFG-E8 monoklonal antikoruna ile kaplanır. İnkübasyondan sonra, biotin ile işaretlenmiş MFG-E8 antikorları eklenir ve immun kompleks oluşturmak üzere Streptavidin HRP ile kombine edilir. Sonrasında kromojen solüsyonu A ve B eklenir; sıvının rengi maviye döner. Asit etkisiyle sonuç olarak renk sarıya döner. Rengin koyuluğu ile MFG-E8 konsantrasyonu koreledir.

Değerlendirme için öncelikle kitin içindeki standart reaktif, dilüe edildi. Sonrasında, kitin içindeki 50 ml standarda 50 ml Streptavidin HRP eklendi. Sonrasında 40 ml serum örneği eklendi. Devamında 10 ml MFG-E8 antikoruna ile 50 ml Streptavidin HRP eklendi. Sonrasında sızdırmazlık membranını kapatılarak nazikçe çalkalandı. 37 derecede 60 dakika süreyle inkübe edildi. Distile su ile ×30 kat dilüe edildi. Sonrasında karışımın sızdırmaz membranını açılarak sıvı süzüldü. Kalan sıvı çalkalandı. 50 ml kromojen solüsyonu A, 50 ml kromojen solüsyonu B eklendi. Yavaşça karıştırıldı. Işıksız alanda, 37 derecede 10 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için, 50 ml durdurma solüsyonu eklendi (mavi renk hızlıca sarıya dönmektedir). 15 dakika sonra 450 nm dalga boyunun altındaki optik yoğunluk ölçüldü. Standartın konsantrasyonu ve buna uyan optik yoğunluk değerlerine göre, standart linear regresyon eşitliği eğrisi hesaplandı. Regresyon eşitliğindeki optik yoğunluk değerleri örneğin konsantrasyonunun hesaplanmasında kullanıldı. Kitteki standart eğriye göre hesaplama yapıldı.

Prosedür özetle şu şekilde uygulandı:

- Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
- Hazırlanan örneklerle standartlar, enzim ile işaretlenen antikorlar eklendi; 37 derecede 60 dakika reaksiyona maruz bırakıldı.

- Plaka beş kez yıkandı, kromojen solüsyonu A ve B eklendi. 37 derecede 10 dakika reaksiyona maruz bırakıldı.
- Durdurma solüsyonu eklendi.
- 10 dakika içinde optik yoğunluk değeri ölçüldü.
- Hesaplama yapıldı.
- Sonuç ng/ml olarak verildi.
- Ölçüm için en küçük değer 7,046 ng/ml'dir.
- Ölçüm için intra-assay: CV <10%; inter-assay: CV <12% dir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için IBM (New York, ABD) SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 23,0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerde sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum); kategorik değişkenler için sayı ve % verilmiştir.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilerek test sonucuna göre parametrik ya da nonparametrik testler tercih edilmiştir. Gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve post hoc Tukey testi; nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ile Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. MFG-E8 düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. MFG-E8 değerinin missed abortus için tanısal değer taşıyıp taşımadığının ve bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağını belirlemede ROC analizinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan gebelerin ortalama yaşı, gebelik haftası ve VKİ sırasıyla 29,36±5,31 yıl, 9,4(6,1-13,7) hafta ve 25,79±4,54 kg/m² 'dir.

Tablo 3'te çalışmaya katılan gebelerin demografik ve obstetrik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışma vakalarının demografik ve klinik verileri

	1.Trimester Missed Abortus n=30	1.Trimester Abortus İmminens n=30	1.Trimester Sağlıklı Gebelik n=30	p değeri
Yaş (yıl)	29,83±6,21	29,00±4,48	29,23±5,24	0,888
Gravida	3 (1-6)	2 (1-10)	3 (1-5)	0,588
Parite	1 (0-3)	1 (0-5)	1,5 (0-4)	0,538
Abortus	0 (0-3)	0 (0-7)	0 (0-2)	0,084
Yaşayan	1 (0-3)	1 (0-5)	1,5 (0-4)	0,632
Gebelik haftası	9,4 (6,7-13,5)	7,8 (6,1-13,7)	10,2 (6,1-13,5)	0,008
CRL (mm)	19,66±16,10	22,87±20,76	34,42±21,80	0,006
CRL'ye göre gebelik haftası	8,0 (6,0-13,5)	7,6 (6,1-13,4)	9,9 (4,0-13,4)	0,007
VKİ (kg/m²)	26,70±4,84	25,78±3,25	25,53±5,39	0,758
TA-sistolik (mmHg)	106,50±,62	109,00±10,61	105,00±9,94	0,213
TA-diastolik (mmHg)	69,33±9,89	67,66±8,58	66,10±6,63	0,382

Not: Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

VKİ: Vücut kitle indeksi, TA: Tansiyon arteriyel, CRL: Baş-popo mesafesi (crown-rump length), mm: milimetre

Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 29,83±6,21, 29,00±4,48 ve 29,23±5,24 yıl olarak bulunmuştur. Grupların gravida median değerleri sırasıyla 3 (1-6), 2 (1-10) ve 3 (1-5); parite median değerleri sırasıyla 1 (0-3), 1 (0-5) ve 1,5 (0-4); abortus median değerleri sırasıyla 0 (0-3), 0 (0-7) ve 0 (0-2); yaşayan median değerleri ise sırasıyla 1 (0-3), 1 (0-5) ve 1,5 (0-4) olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin ortalamaları missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarında sırasıyla 26,7±4,84,

25,78±3,25 ve 25,53±5,39 kg/m²; sistolik tansiyon arteriyel (TA) değerlerinin ortalamaları sırasıyla 106,50±,62, 109,00±10,61 ve 105,00±9,94 mmHg; diastolik TA değerlerinin ortalamaları ise sırasıyla 69,33±9,89, 67,66±8,58 ve 66,10±6,63 mmHg idi.

Grupların yaşı, gravida, parite, abortus, yaşıyan, VKİ, sistolik ve diastolik TA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05, *Kruskal-Wallis testi*).

Grupların son adet tarihine göre gebelik haftası ortalamaları sırasıyla 9,74±1,81, 8,65±2,29, 10,18±2,19 idi. Baş popo mesafesi (crown-rump length: CRL) değerlerinin ortalamaları sırasıyla 19,66±16,10; 22,87±20,76 ve 34,42±21,80 mm; CRL'ye göre gebelik haftası ortalamaları ise sırasıyla 8,37±2,01; 8,50±2,25 ve 9,95±2,20 idi.

1.trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının son adet tarihine göre gebelik haftası, CRL ve CRL'ye göre gebelik haftası ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görülmüştür (p<0,05, *Kruskal-Wallis testi*).

Tablo 4'te 1.trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı demografik ve gebeliğe ait özelliklerinin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı demografik ve gebeliğe ait özelliklerinin dağılımı

	1.Trimester Missed Abortus n=30	1.Trimester Abortus İminens n=30	1.Trimester Sağlıklı Gebelik n=30
Fetal kalp atımı			
Var	0 (0,0)	30 (100,0)	30 (100,0)
Yok	30 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkol kullanımı			
Var	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Yok	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)

Not: Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Fetal kalp atımı missed abortus grubundaki gebeliklerin hiçbirinde yokken 0 (%0,0), abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının tamamında (%100,0) mevcut olarak saptanmıştır. Katılımcıların hiçbirinde alkol kullanımının bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 5'te 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının sigara kullanımı, eğitim durumu ve kan gruplarına göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 5. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının sigara kullanımı, eğitim durumu ve kan gruplarına göre dağılımı

	1.Trimester Missed Abortus n=30	1.Trimester Abortus İmminens n=30	1.Trimester Sağlıklı Gebelik n=30	p değeri
Eğitim durumu				
Okuryazar değil- ilkokul mezunu	10 (33,3)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,441
Ortaokul-lise mezunu	12 (40,0)	19 (63,3)	17 (56,7)	
Önlisans- lisans mezunu	8 (26,7)	6 (20,0)	6 (20,0)	
Kan grubu				
A	17 (56,7)	10 (33,3)	13 (43,3)	0,411
B	6 (20,0)	8 (26,7)	7 (23,3)	
0	3 (10,0)	7 (23,3)	8 (26,7)	
AB	4 (13,3)	5 (16,7)	2 (6,7)	
Sigara kullanımı				
Var	7 (23,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	0,383
Yok	23 (76,7)	27 (90,0)	25 (83,3)	

Not: Veriler sayı ve % olarak sunulmuştur.

Eğitim durumuna bakıldığında; missed abortus grubunda 2 (6,7) hastanın okuryazar olmadığı, 9 (%30,0) hastanın ilkokul, 5 (%16,7) hastanın ortaokul, 7 (%23,3) hastanın lise, 3 (%10,0) hastanın ön lisans ve 5 (%16,7) hastanın lisans mezunu olduğu görülmüştür.

Abortus imminens grubunda 1 (%3,3) hastanın okuryazar olmadığı, 3 (%10,0) hastanın ilkokul, 7 (%23,3) hastanın ortaokul, 12 (%40,0) hastanın lise, 1 (%3,3) hastanın ön lisans ve 5 (%16,7) hastanın lisans mezunu olduğu görülmüştür.

Sağlıklı gebelik grubunda 1 (%3,3) hastanın okuryazar olmadığı, 6 (%20,0) hastanın ilkokul, 5 (%16,7) hastanın ortaokul, 12 (%40,0) hastanın lise ve 6 (%20,0) hastanın üniversite mezunu olduğu görülmüştür.

Missed abortus grubunda 16 (%53,3) A Rh(+), 3 (%10,0) A Rh(-), 6 (%20,0) B Rh(+), 2 (%6,7) B Rh(-), 6 (%20,0) O Rh(+), 1 (%3,3) O Rh(-), 4 (%13,3) AB Rh(+) kan grubu mevcuttur.

Abortus imminens grubunda 7 (%23,3) A Rh(+), 1 (%3,3) A Rh(-), 5 (%16,7) B Rh(+), 1 (%3,3) B Rh(-), 2 (%6,7) O Rh(+), 1 (%3,3) O Rh(-), 4 (%13,3) AB Rh(+), 1 (%3,3) AB Rh(-) kan grubu mevcuttur. Rh/Rh uyumsuzluğu bulunan gebelere Anti-D profilaksisi uygulanmıştır.

Sağlıklı gebelik grubunda 10 (%33,3) A Rh(+), 3 (%10,0) A Rh(-), 7 (%23,3) B Rh(+), 7 (23,3) O Rh(+), 1 (%3,3) O Rh(-), 2 (%6,7) AB Rh(+) kan grubu mevcuttur.

Eğitim durumu ve kan grubu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$, *Ki kare testi*).

Sigara kullanımı missed abortus grubunda 7 (%23,3), abortus imminens grubunda 3 (%10,0), sağlıklı gebelik grubunda ise 5 (%16,7) kişide mevcut olup, sigara kullanımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$, *Ki kare testi*).

Tablo 6’da 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı kan parametreleri ve MFG-E8 değerleri bakımından karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 6. 1. trimester missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının bazı kan parametreleri ve MFG-E8 değerleri bakımından karşılaştırması

	1.Trimester Missed Abortus n=30	1.Trimester Abortus İminens n=30	1.Trimester Sağlıklı Gebelik n=30	p değeri
Beyaz küre sayısı (10³/µl)	9,03±4,73	9,08±2,66	9,70±3,74	0,352
Nötrofil sayısı (10³/µl)	6,49±6,25	6,22±2,14	7,42±3,59	0,044
Lenfosit (10³/µl)	2,26±0,79	1,95±0,57	1,80±0,41	0,540
Hemogloblin (g/dL)	12,62±1,23	12,25±1,65	12,16±1,12	0,388
Hematokrit (%)	37,93±3,42	36,75±3,92	36,35±2,97	0,190
Platelet (10³/µl)	260,56±50,97	258,43±63,99	229,43±67,54	0,095
PDW (fl)	16,11±0,53	16,13±0,55	16,00±1,23	0,246
MPV (fl)	10,37±0,87	10,92±1,75	10,13±0,99	0,202
TSH (uIU/ml)	1,86±1,23	1,90±1,04	1,54±0,79	0,434
AST (IU/L)	18,90±5,35	20,26±8,21	17,77±6,82	0,140
ALT (IU/L)	16,80±8,56	14,83±10,80	13,88±8,03	0,113
INR	0,92±0,07	0,95±0,11	0,87±0,10	0,018
MFG-E8 (ng/ml)	270,03±152,28	414,73±236,73	474,03±222,53	0,001

Not: Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

PDW: Platelet dağılım genişliği (platelet distribution width), MPV: Ortalama platelet hacmi (mean platelet volume), TSH: Tiroid stimulan hormon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alaninaminotransferaz, INR: Uluslararası düzeltme oranı

(international normalized ratio), MFG-E8: Süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (Milk fat globule epidermal growth factor 8)

Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının beyaz küre sayısı ortalamaları sırasıyla $9,03 \pm 4,73$, $9,08 \pm 2,66$ ve $9,70 \pm 3,74$; lenfosit ortalamaları $2,26 \pm 0,79$, $1,95 \pm 0,57$ ve $1,80 \pm 0,41$; PDW değeri ortalamaları $16,11 \pm 0,53$, $16,13 \pm 0,55$ ve $16,00 \pm 1,23$; MPV değeri ortalamaları $10,37 \pm 0,87$, $10,92 \pm 1,75$ ve $10,13 \pm 0,99$; TSH ortalamaları $1,86 \pm 1,23$, $1,90 \pm 1,04$ ve $1,54 \pm 0,79$; AST ortalamaları $18,90 \pm 5,35$, $20,26 \pm 8,21$ ve $17,77 \pm 6,82$; ALT ortalamaları $16,80 \pm 8,56$, $14,83 \pm 10,80$ ve $13,88 \pm 8,03$ olarak bulunmuş ve bu değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, *Kruskal- Wallis testi*).

Grupların hemogloblin değerleri ortalamaları sırasıyla $12,62 \pm 1,23$, $12,25 \pm 1,65$ ve $12,16 \pm 1,12$ g/dL; hematokrit değerleri ortalamaları sırasıyla $\%37,93 \pm 3,42$, $36,75 \pm 3,92$ ve $36,35 \pm 2,97$; platelet değerleri ortalamaları ise sırasıyla $260,56 \pm 50,97$, $258,43 \pm 63,99$ ve $229,43 \pm 67,54$ $10^3/\mu\text{l}$ olarak bulunmuş ve bu değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, *Tek yönlü varyans analizi*).

Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının nötrofil değeri ortalamaları sırasıyla $6,49 \pm 6,25$, $6,22 \pm 2,14$ ve $7,42 \pm 3,59$ $10^3/\mu\text{l}$; INR değerleri ortalamaları $0,92 \pm 0,07$, $0,95 \pm 0,11$ ve $0,87 \pm 0,10$; MFG-E8 değerleri ortalamaları ise $270,03 \pm 152,28$, $414,73 \pm 236,73$ ve $474,03 \pm 222,53$ ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında nötrofil, INR ve MFG-E8 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$, *Kruskal- Wallis testi*).

Tablo7’de nötrofil, INR ve MFG-E8 değerlerinin ikili grup karşılaştırmaları sunulmuştur.

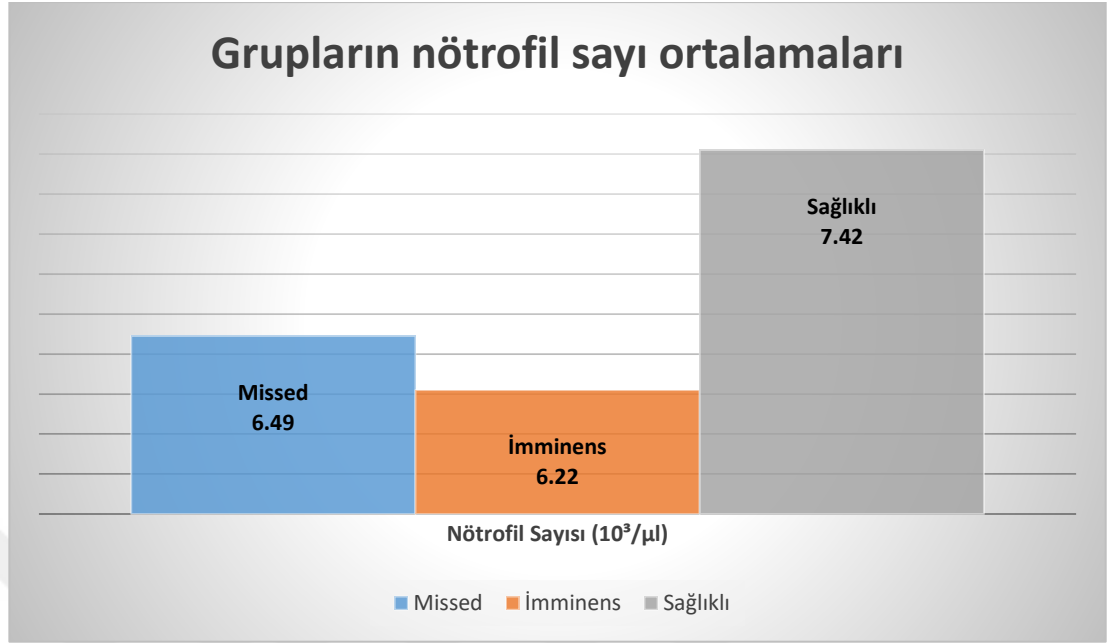
Tablo 7. Nötrofil, INR ve MFG-E8 değerlerinin ikili grup karşılaştırmaları

	Missed Abortus-Abortus İmminens p değeri	Abortus İmminens-Sağlıklı Gebelik p değeri	Missed Abortus-Sağlıklı Gebelik p değeri
Nötrofil sayısı (10³/µl)	0,139	0,311	0,013
INR	0,239	0,008	0,055
MFG-E8 (ng/ml)	0,016	0,217	0,000

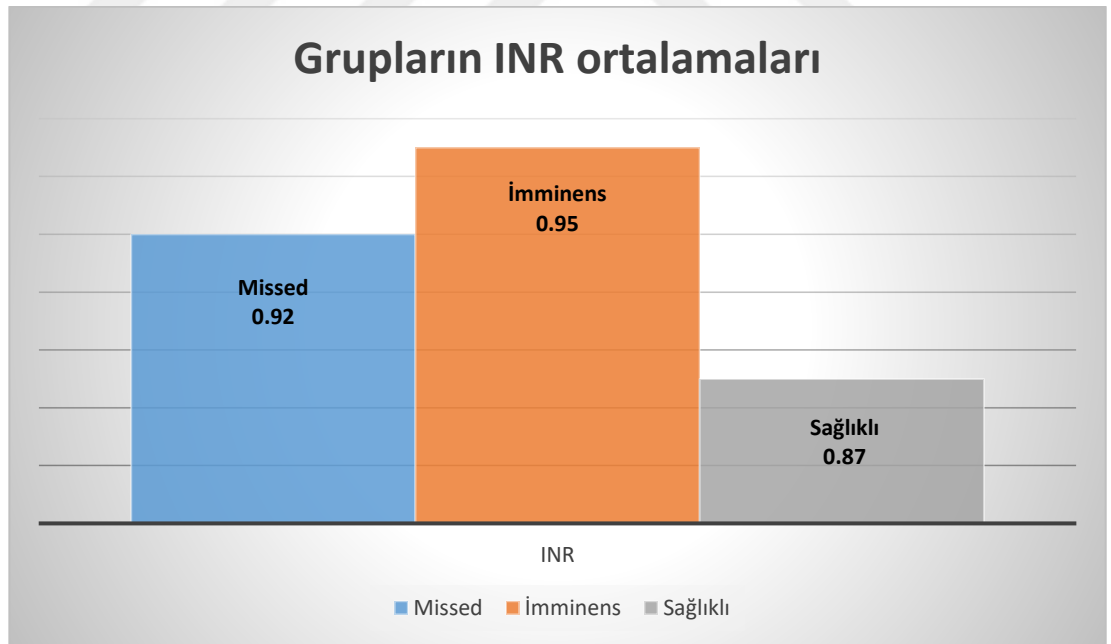
Missed abortus ve sağlıklı gebelik grupları arasında, nötrofil değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$, *Mann Whitney U Testi*). Missed abortus grubunda nötrofil değeri ortalamasının sağlıklı gebelik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Missed abortus ve abortus imminens grupları ile abortus imminens ve sağlıklı gebelik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$, *Mann Whitney U Testi*).

INR değişkeni açısından, abortus imminens ve sağlıklı gebelik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$, *Mann Whitney U Testi*). INR değişkenine ait en yüksek ortalama değer abortus imminens grubunda olduğu ve sağlıklı gebelik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Missed abortus- abortus imminens ve missed abortus- sağlıklı gebelik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$, *Mann Whitney U Testi*).

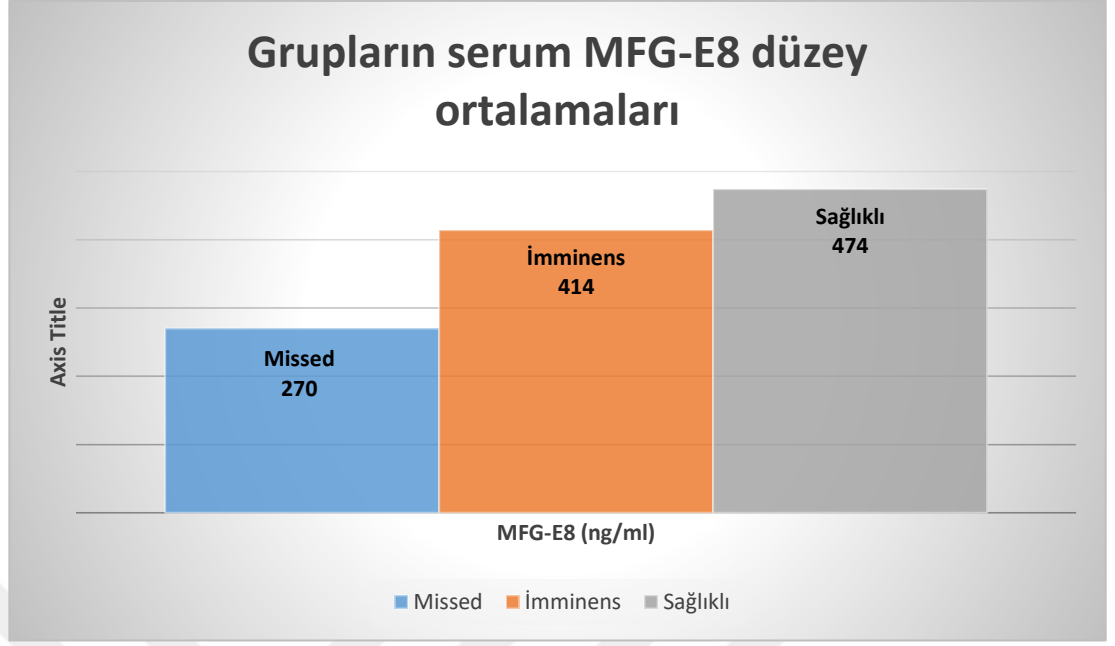
Missed abortus grubu- abortus imminens grubu arasında ve missed abortus grubu ile sağlıklı gebelik grubu MFG-E8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$, *Mann Whitney U Testi*). MFG-E8 değerine ait en yüksek ortalamanın sağlıklı gebelik; en düşük ortalamanın ise missed abortus grubunda olduğu görülmüş; missed abortus grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Abortus imminens ve sağlıklı gebelik grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$, *Mann Whitney U Testi*).



Şekil 1. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının nötrofil sayı ortalamaları



Şekil 2. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının INR ortalamaları



Şekil 3. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarının serum MFG-E8 düzey ortalamaları

Tablo 8’ de katılımcıların tamamında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 8. Katılımcıların tamamında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu

	MFG-E8 (ng/ml) (n=90)	
	r değeri	p değeri
Gebelik haftası	-0,24	0,820
CRL (mm)	0,028	0,795
CRL’ye göre gebelik haftası	-0,20	0,853
VKİ (kg/m ²)	-0,007	0,946
Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	-0,141	0,184
Nötrofil sayısı (10 ³ /µl)	-0,97	0,363
Lenfosit (10 ³ /µl)	-0,225*	0,033
Hemoglobin (g/dL)	-0,12	0,913
Hematokrit (%)	-0,27	0,802
Platelet (10 ³ /µl)	-0,165	0,120
PDW (fl)	0,138	0,193
MPV (fl)	0,089	0,405
TSH (uIU /ml)	-0,68	0,522
AST (IU/L)	-0,398**	0,000
ALT (IU/L)	-0,243*	0,021
INR	0,050	0,639

*p<0,05, **p<0,01

PDW: Platelet dağılım genişliği (platelet distribution width), MPV: Ortalama platelet hacmi (mean platelet volume), TSH: Tiroid stimulan hormon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alaninaminotransferaz, INR: Uluslararası düzeltme oranı (international normalized ratio), MFG-E8: Süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (Milk fat globule epidermal growth factor 8)

Katılımcıların tamamında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında (Tablo-8), MFG-E8 ile lenfosit ($r = -0,225$, $p < 0,05$) ve ALT ($r = -0,243$, $p < 0,05$) değerleri arasında düşük düzeyde negatif korelasyon; MFG-E8 ile AST ($r = -0,398$, $p < 0,01$) değeri arasında ise orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.



Tablo 9’da missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 9. Missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelik gruplarında MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonu

	MFG-E8 (ng/ml)					
	Missed abortus (n=30)		Abortus imminens (n=30)		Sağlıklı gebelik (n=30)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Gebelik haftası	-0,255	-0,175	0,163	0,390	-0,101	0,594
CRL (mm)	- 0,472**	0,008	0,215	0,255	-0,158	0,405
CRL’ye göre gebelik haftası	- 0,575**	0,001	0,196	0,299	-0,190	0,314
VKİ (kg/m ²)	0,043	0,823	-0,001	0,994	-0,051	0,787
Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	-0,274	0,143	-0,198	0,295	-0,233	0,787
Nötrofil sayısı (10 ³ /µl)	-0,358	0,052	-0,100	0,598	-0,252	0,179
Lenfosit (10 ³ /µl)	-0,014	0,942	-0,241	0,199	-0,174	0,358
Hemoglobin (g/dL)	0,029	0,878	-0,018	0,926	0,143	0,452
Hematokrit (%)	0,037	0,846	-0,045	0,812	0,195	0,303
Platelet (10 ³ /µl)	-0,253	0,178	-0,131	0,491	0,105	0,582
PDW (fl)	0,314	0,092	0,092	0,631	0,200	0,289
MPV (fl)	0,142	0,455	0,141	0,458	0,067	0,727
TSH (uIU /ml)	-0,126	0,508	0,178	0,346	0,133	0,483
AST (IU/L)	-0,212	0,261	-0,382*	0,037	-0,367*	0,046
ALT (IU/L)	-0,390*	0,033	0,098	0,606	-0,310	0,096
INR	0,324	0,081	-0,058	0,763	0,223	0,236

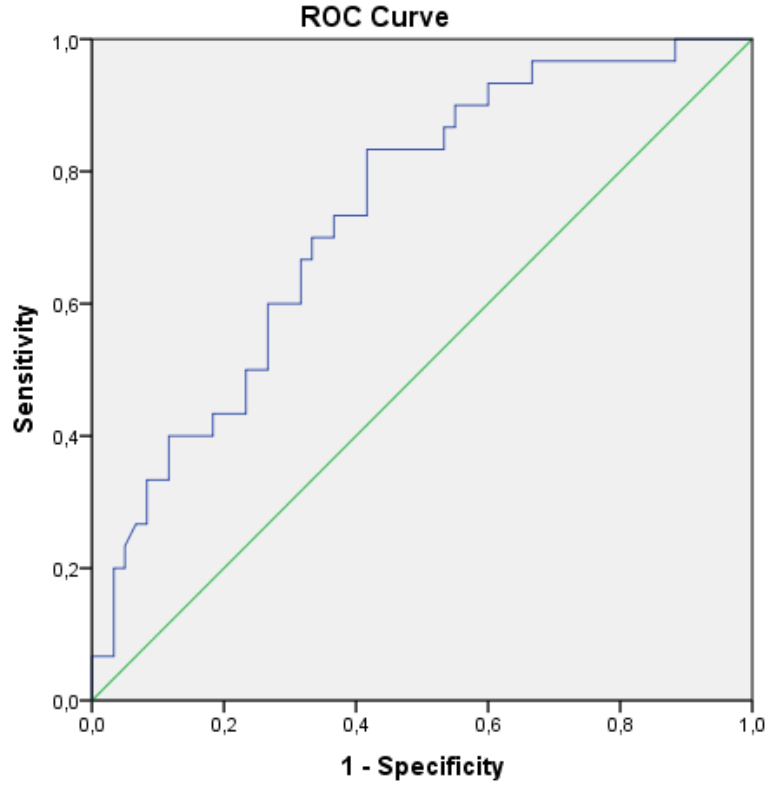
*p<0,05, **p<0,01

PDW: Platelet dağılım genişliği (platelet distribution width), MPV: Ortalama platelet hacmi (mean platelet volume), TSH: Tiroid stimulan hormon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alaninaminotransferaz, INR: Uluslararası düzeltme oranı (international normalized ratio), MFG-E8: Süt yağı globülü epidermal büyüme faktörü 8 (Milk fat globule epidermal growth factor 8)

Missed abortus grubunda MFG-E8 ile gebeliğe ilişkin değerler ve kan parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında (Tablo-9), MFG-E8 ile CRL ($r = -0,472$, $p < 0,01$) ve CRL'ye göre gebelik haftası ($r = -0,575$, $p < 0,01$) değerleri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon; MFG-E8 ile ALT ($r = -0,390$, $p < 0,05$) değeri arasında ise düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.

Abortus imminens grubunda, MFG-E8 ile AST ($r = -0,382$, $p < 0,05$) değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.

Sağlıklı gebelik grubunda da MFG-E8 ile AST ($r = -0,367$, $p < 0,05$) değeri arasında düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur.



Şekil 4. MFG-E8 değerinin missed abortustaki tanısal değerinin belirlenmesi için yapılan ROC analizi

Tablo 10’da MFG-E8 için yapılan ROC analizinde elde edilen değerler sunulmuştur.

Tablo 10. MFG-E8 için yapılan ROC analizinde elde edilen değerler

	AUC	p değeri	Kesme değeri	Sensitivite %	Spesivite %
MFG-E8	0,736	<0,001	301,3	70,0	65,5

MFG-E8 değerinin missed abortus için tanısal değer taşıyıp taşımadığına yönelik olarak yapılan ROC analizinde, MFG-E8’in %70,0 sensitivite ve %65,5 spesivite ile missed abortus olgularını canlı intrauterin gebeliği olanlardan (abortus imminens ve sağlıklı gebelik) ayırt etmeye yönelik tanısal değer taşıdığı (AUC= 0,736, p<0,001) bulunmuştur. MFG-E8’in 301,3 ng/dL’nin altındaki değerlerinin, missed abortus için tanısal değer taşıdığı saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Gebeliğin 20. haftasından önce meydana gelen vajinal kanama abortus imminens veya düşük tehdidi olarak adlandırılır. Gebeliğin en yaygın komplikasyonu olup, gebeliklerin %15-20'sinde görülmektedir (3). Gebelik komplikasyonlarının, abortus imminens tanısı ile izlenen gebelerde ileri gebelik haftalarında 2,2 kat daha fazla ortaya çıktığı bilinmektedir (4,5). Oldukça sık görülmesinin yanısıra başka gebelik komplikasyonlarına da yol açabilmesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Missed abortus ise konsepsiyon ürünlerinin ekspulsiyonu olmaksızın embriyo veya fetüsün farkedilmeyen intrauterin ölümü olarak tanımlanır (6). Klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Belirgin semptomlarının olmaması, gebe tarafından farkedilememesine neden olmaktadır (7). Embriyo veya fetüsün intrauterin ölümü sonrasında gebelik ürünleri uzun süre uterus kavitesi dışına atılamadığında, ciddi kanama ve koagülasyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (8). Sık görülmesi ve farkedilmesindeki gecikmelere bağlı olarak neden olabildiği ek sorunlar nedeniyle oldukça önemlidir.

Abortus imminens ve missed abortus gelişimi ve gebelik prognozunu öngörmeye yönelik olarak birçok maternal serum belirteci üzerine çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Ancak mevcut veriler bu anlamda yetersiz kalmaktadır. Hem meydana gelişlerinin hem de beraberlerinde getirdikleri komplikasyonların önlenmesine yönelik olarak yeni belirteçlerin literatüre kazandırılması oldukça değerli olacaktır.

İmplantasyon süreci ile ilişkisi ortaya konmuş olan MFG-E8 glikoproteininin gebelik prognozu tahmininde kullanılıp kullanılmayacağına ortaya konması, literatüre oldukça değerli bir katkı sağlayacaktır (15). Bu doğrultuda çalışmamızda sağlıklı ve sağlıklı olmayan 1. trimester gebelerde maternal serumda MFG-E8 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebe grupları arasında yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tam kan sayımı parametrelerinin missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelerde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin pekçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğu da platelet indeksi parametreleri üzerine yapılmıştır.

Platelet aktivitesi ve fonksiyonunun göstergesi olan MPV değerinin gebelik kaybı ile ilişkisinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Akın ve arkadaşlarının ilk trimester gebelik kaybı olan 78 kadın ve sağlıklı 91 gebe ile yaptıkları çalışmada MPV değeri gebelik kaybı grubunda sağlıklı gebe kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek; Kaplanoğlu ve arkadaşlarının 305 spontan abortus olgusu ve 168 sağlıklı gebeden oluşan gruplar ile yaptıkları çalışmada spontan abortus grubunda düşük; Kara ve arkadaşlarının 200 spontan abortus ve 171 sağlıklı gebe ile yaptıkları çalışmada ise spontan abortus grubunda kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (157–159).

Tekrarlayan gebelik kaybı olgularında trombosit parametreleri üzerine yapılan araştırmalarda MPV, PCT ve PDW değerleri sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (160–163).

Bıyık ve arkadaşlarının çalışmasında 6-14 haftalık gebeliği olan 228 missed abortus olgusu ve yine 6-14 haftalık gebeliği olan 272 sağlıklı gebeden oluşan grupların tam kan sayımı parametreleri değerlendirilmiştir. PDW değerinin missed abortus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek; PLT, MPV ve PCT değerlerinin ise düşük olduğu bulunmuş, çalışma sonucuna göre missed abortusta platelet indeksi parametrelerinin tutarsız olduğu ifade edilmiştir (164).

Bıyık ve arkadaşlarının 6-14. gebelik haftasındaki 40 missed abortus olgusu ve 40 sağlıklı gebeden oluşan gruplar ile yaptığı bir başka çalışmada da yine PDW değerinin missed abortus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek, MPV değerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Grupların platelet değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bas ve arkadaşlarının 173 1. trimester spontan abortus olgusu, 152 2. trimester spontan abortus olgusu ve 245 sağlıklı gebe ile yapmış oldukları çalışmada da MPV değeri 1. trimester abortus grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (165,166).

Bizim çalışmamızda ise platelet indeksi parametreleri açısından missed abortus ve sağlıklı gebelik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kosus ve arkadaşlarının 100 missed abortus olgusu ve 100 sağlıklı

gebeden oluşan gruplar ile yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (167).

Çalışmamızda abortus imminens grubu ile missed abortus ve sağlıklı kontrol grupları arasında da MPV ve PDW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Eroğlu ve arkadaşlarının 54 abortus imminens, 46 missed abortus ve 40 sağlıklı gebeden oluşan gruplar ile yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza paralel şekilde MPV ve PDW değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (168).

Yapılan çeşitli çalışmalarda platelet indeksi parametreleri açısından çok farklı sonuçlar elde edilmiş olması, bu parametrelerin missed abortus veya abortus imminens gelişimi ve prognozunu tahmini açısından yeterli göstergeler olmadığını düşündürmektedir.

Bıyık ve arkadaşlarının çalışmasında HCT ve lenfosit değerleri missed abortus grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hemoglobinin ve nötrofil değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (165).

Bas ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil ve lenfosit değerlerinin 1. trimester ve 2. trimester abortus gruplarında sağlıklı gebelik grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (166).

Ata ve arkadaşlarının 100 erken gebelik kaybı, 100 abortus imminens ve 100 sağlıklı kontrolden oluşan gruplar üzerinde yaptığı çalışmada hemoglobinin, platelet ve nötrofil değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. RBC değerinin erken gebelik kaybı ve abortus imminens grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. MPV değerinin ise gebelik kaybı grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Abortus imminens ve sağlıklı kontrol grupları arasında ise MPV değeri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmada MPV ve RBC değerlerinin ilk trimester gebelik kaybı ile ilişkili olduğu ve gebelik kaybının tahmin edilmesinde kullanılabileceği ifade edilmiştir (169).

Sapmaz ve arkadaşlarının 25 missed abortus olgusu ve 25 sağlıklı gebe ile yaptıkları çalışmada nötrofil ve lökosit değerleri missed abortus grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Platelet değerleri ise missed

abortus grubunda daha düşük olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (170).

Bizim çalışmamızda missed abortus grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre nötrofil değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Diğer tam kan sayımı parametreleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Nötrofil değerine ait sonuçların yapılan çalışmalarda değişken olduğu görülmektedir. Nötrofilin missed abortus ve abortus imminens vakalarında ne yönde değiştiğini, bu değişimin prognoz tahmininde ne derece önemli olduğunu ortaya koymaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda INR değerinin missed abortus ve abortus imminens gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. En yüksek değer abortus imminens grubuna ait olduğu ve sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Abortus imminens vakalarında görülen kanama, bu INR farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

MFG-E8, ilk olarak süt yağı globül membranının bir bileşeni olarak tanımlanmış olan bir glikoproteindir (9). MFG-E8'in inflamatuvar süreçler ile ilgili olduğu bilinmektedir. Apoptotik hücrelerin temizlenmesi, hücre adezyonu, yeniden biçimlendirme, anjiyogenez, yağ asidi emilimi ve immünomodülasyon gibi çeşitli işlevleri bulunmaktadır (10–14).

Kadın üreme sisteminde MFG-E8 ekspresyonu ilk defa 2003 yılında Rehman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Rehman ve arkadaşlarının çalışmasında mikrodizi analizi ile gebe kadınların miyometriyumunda gebe olmayanlara göre MFG-E8 ekspresyonunun 3.9 kat fazla olduğu gösterilmiş ve MFG-E8'in gebelikle ilişkili bir role sahip olduğu öne sürülmüştür (146). MFG-E8 yakın zamanda implantasyon süreci ile de ilişkilendirilmiştir (15). MFG-E8'in endometriyum epitelinde eksprese edildiği ve implantasyon sürecinde ekspresyonunun arttığı ortaya konmuştur (16).

Barua ve arkadaşlarının çalışmasında at endometriyumu ve embriyosunda MFG-E8 ekspresyonu gösterilmiştir (171).

Mirkin ve arkadaşlarının orta ve erken luteal faz sırasındaki gen ekspresyon profilini karşılaştırdıkları çalışmada implantasyon sürecinde insan endometriyumunda MFG-E8'in arttığı bulunmuştur (15).

Endometriyum, embriyo implantasyonuna hazırlık için döngüsel değişikliklere uğrar. Endometriyumun tutunma için maksimum uygunlukta olduğu; embriyo apozisyonu, adezyonu ve invazyonunu içeren implantasyon sürecinde endometriyal dokular birtakım proteinler eksprese eder (172).

Bu proteinlerden biri, embriyo tutunması ile ilişkili olduğu düşünülen $\alpha\beta3$ integrindir (173). İntegrin $\alpha\beta3$, MFG-E8'in reseptörüdür. Bir vitronektin reseptörü olan $\alpha\beta3$ pekçok yerde bulunan; vitronektin (Vn), fibronektin (Fn), osteopontin, metalloproteinaz MMP-2 gibi çeşitli ligandlar ile etkileşime giren bir integrin türüdür (155). Hücre migrasyonu, tümör invazyonu, kemik rezorpsiyonu, anjiyogenez ve immün yanıtın oluşumunda rol alır (156). Bu adezyon molekülü, luteal fazın 6. gününden sonra endometriyal epitelyal hücreler tarafından eksprese edilmektedir ve implantasyon başarısızlığı görülen kadınlarda ekspresyonun bozuluyor olabildiği düşünülmektedir (174,175).

Endometriyal $\alpha\beta3$ integrin, ligandı olan osteopontine ve bu da blastosistteki $\alpha\beta3$ 'e bağlanır. Bu süreç, embriyo implantasyonunda önemli rol oynar. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, endometriyuma tutunmuş olan embriyoların yakınındaki epitelyal hücrelerde $\alpha\beta3$ integrin ve osteopontin düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (176).

Elnaggar ve arkadaşlarının çalışmasında, $\alpha\beta3$ integrin düzeylerinin infertilitesi olan kadınların endometriyumunda, fertil olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (177).

Franchi ve arkadaşlarının çalışmasında MFG-E8 proteininin sağlıklı ovulatar kadınlardaki implantasyon sürecinde ve çoğunlukla endometrial epitel hücrelerinde eksprese edildiği, ayrıca MFG-E8 reseptörü olan $\alpha\beta3$ integrinin epitelyal ve stromal kompartmanlarda mevcut olduğu gösterilmiştir. Çalışmada MFG-E8'in endometriyal fonksiyonların regülasyonunda anahtar role sahip bir glikoprotein olduğu ifade edilmiştir (147).

$\alpha\beta3$ integrin sadece endometriyumda değil, aynı zamanda embriyoda da eksprese edilir (178). Sutherland ve arkadaşlarının çalışmasında integrin $\alpha\beta3$ 'ün fare embriyosunda, Campbell ve arkadaşlarının çalışmasında ise insan embriyosunda eksprese edildiği bulunmuştur (179,180).

Bocca ve arkadaşlarının çalışmalarında MFG-E8 proteininin gebeliğin tüm trimesterlerinde insan koryonik villuslarında (hem sitotrofoblastlarda hem de sinsityotrofoblastlarda) ve fare implantasyon alanlarında yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (16,181).

Bocca ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada, *in vitro* koşullarda rekombinant MFG-E8'in, endometriyal endotel hücre proliferasyonunu ve adezyonunu modüle ettiği bulunmuştur (182).

İmplantasyon penceresinin sonuna doğru, insan endometriyumundaki MFG-E8 mRNA ekspresyonunun önemli derecede arttığı gösterilmiştir (147).

Schmitz ve arkadaşlarının endometriozis ve infertilitede MFG-E8 düzeylerini incelediği çalışmasında infertil olan kadınların glandular endometriyal epitelinde, MFG-E8 düzeyi fertil olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, infertil kadınlarda MFG-E8 ekspresyonunun bozulduğu ifade edilmiştir (183).

Schmitz ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında iyi farklılaşmış bir endometriyal adenokarsinom hücre hattı ile koryokarsinom insan trofoblast hücreleri kullanılarak insan implantasyonunu taklit eden bir *in vitro* deney oluşturulmuştur. MFG-E8 ve reseptörü $\alpha\beta 3$ 'ün etkisinin bloke edilmesinin sonuçlarını görmek için, tutunma deneyi öncesi hücre dizileri bu proteinlere karşı farklı konsantrasyonlarda antikolarla ön işlemden geçirilmiştir. Hücrelerin anti-MFG-E8 antikor ve anti-integrin $\alpha\beta 3$ ile ön tedavisinin, tutunmada önemli ölçüde doza bağımlı inhibisyona neden olduğu görülmüştür (148).

Yu ve arkadaşlarının insan endometriyal epitel hücreleri ve fare blastosistlerini kullanarak yaptığı *in vitro* çalışmada endometriyal MFG-E8'in; insan endometriyum hücrelerinde TGF- β ile indüklenen epitelyal mezenkimal transizyonu (EMT) modüle ettiği, embriyo bağlanması ve erken invazyonu desteklediği bulunmuştur. EMT, embriyo gelişimi ve doku onarımında önemli rol oynar. TGF- β ise EMT bağlantı değişikliklerine neden olur ve embriyo bağlanmasını destekler. Çalışmaya göre endometriyal epitel hücrelerinde MFG-E8 etkisiz hale geldiğinde EMT süreci ve embriyo ile insan endometriyum epitel hücreleri arasındaki TGF- β ile tetiklenen etkileşim engellenmektedir. Bu bulgular ışığında, MFG-E8'in

trofoblast tutunması, erken invazyon ve endometriyal yeniden şekillenmede önemli role sahip olduğu ifade edilmiştir (184).

Tüm bu çalışmalar endometriyal MFG-E8'in menstruel endometriyal yeniden şekillenme ve implantasyon sürecindeki fizyolojik durumlarda önemli rol oynadığını ve ekspresyonundaki disfonksiyonların endometriyal patolojik durumlarla ilişkili olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

Çalışmamızda maternal serum MFG-E8 değerine ait ortalamalar missed abortus grubunda $270,03 \pm 152,28$ ng/ml, abortus imminens grubunda $414,73 \pm 236,73$ ng/ml ve sağlıklı gebe grubunda $474,03 \pm 222,53$ ng/ml olarak bulunmuştur. Missed abortus ve abortus imminens gruplarında MFG-E8 değerinin sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Missed abortus grubunda MFG-E8 değeri ortalamasının en düşük seviyede olduğu, hem abortus imminens grubuna göre hem de sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük olduğu saptanmıştır. Abortus imminens grubunda ise sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda yapılan ROC analizinde, MFG-E8'in $301,3$ ng/dL'nin altındaki değerlerinin, %70,0 sensitivite ve %65,5 spesivite ile missed abortus olgularını canlı intrauterin gebeliği olan gebelerden ayırt edebildiği bulunmuştur (AUC=0,736, $p < 0,001$).

Çalışmamız, missed abortus ve abortus imminens olgularında MFG-E8 düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması yönüyle oldukça değerlidir. Çalışmamızda missed abortus olgularında MFG-E8 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunması, literatürde yer alan çalışmaları destekler nitelikte olup; MFG-E8'in embriyonun uterusu tutunmasında etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca MFG-E8'in missed abortus olgularını sağlıklı intrauterin gebeliği olan gebelerden ayırt edebildiği bulgusu, MFG-E8'in gebelik prognozunu tahmin etmede ve missed abortusun gelişiminin öngörülmesi ve teşhis edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda missed abortus grubunda CRL ($r = -0,472$, $p < 0,01$) ve CRL'ye göre gebelik haftası ($r = -0,575$, $p < 0,01$) değerleri ile MFG-E8 değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu değerler, gebelik haftası ilerledikçe MFG-E8 değerinin azaldığını göstermektedir. Bu sonuç, missed abortus

olgularında gebelik haftası ilerledikçe gebelik prognozunun kötüleştiğini ve gebeliğin abortusla sonlanma ihtimalinin arttığını gösteriyor olabilir. MFG-E8 düzeyinin missed abortus olgularında sağlıklı gebelere göre düşük olduğu ne kadar erken saptanırsa, gebelik prognozunun olumlu yönde ilerlemesine yönelik müdahalede bulunmanın o kadar anlamlı olacağı yorumu yapılabilir.

Ayrıca çalışmamızda AST ve ALT değerleri ile MFG-E8 değeri arasında negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. MFG-E8 arttıkça, protein yapıdaki AST ve ALT değerlerinin azalması da; protein üretim bölgesi olan karaciğerin fonksiyon yönünden gebelik için iyi durumda olduğunu gösteriyor olabilir. Abortus olgularında MFG-E8 düzeyi düşük iken AST ve ALT değerlerinin yüksek olması, bu olgularda karaciğer fonksiyonunun bozuk olduğunun göstergesi olabilir.

6. SONUÇ

Gebeliğin en yaygın komplikasyonu olan abortus imminens, oldukça sık görülmesinin yanısıra başka gebelik komplikasyonlarına da yol açabilmesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Missed abortus da sık görülmesi ve farkedilmesindeki gecikmelere bağlı olarak neden olabildiği ek sorunlar nedeniyle oldukça önemlidir. Abortus imminens ve missed abortus gelişimi ve gebelik prognozunu öngörmeye yönelik olarak birçok maternal serum belirteci üzerine çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Ancak mevcut veriler bu anlamda yetersiz kalmaktadır. Hem meydana gelişlerinin hem de beraberlerinde getirdikleri komplikasyonların önlenmesine yönelik olarak yeni belirteçlerin literatüre kazandırılması oldukça değerli olacaktır.

İmplantasyon süreci ile ilişkisi ortaya konmuş olan MFG-E8 glikoproteininin gebelik prognozu tahmininde kullanılıp kullanılmayacağına ortaya konması, literatüre oldukça değerli bir katkı sağlayacaktır. Bu doğrultuda çalışmamızda sağlıklı ve sağlıklı 1. trimester gebelerde maternal serumda MFG-E8 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebe grupları arasında yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tam kan sayımı parametrelerinin missed abortus, abortus imminens ve sağlıklı gebelerde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin pekçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğu da platelet indeksi parametreleri üzerine yapılmıştır. Bu çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda platelet indeksi parametreleri açısından missed abortus ve sağlıklı gebelik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada missed abortus grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre nötrofil değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Diğer tam kan sayımı parametreleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda INR değerinin missed abortus ve abortus imminens gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. En yüksek değer in abortus imminens grubuna ait olduğu ve sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızda MFG-E8 değerine ait ortalamalar missed abortus grubunda 270,03±152,28 ng/ml, abortus imminens grubunda 414,73±236,73 ng/ml ve sağlıklı gebe grubunda 474,03±222,53 ng/ml olarak bulunmuştur. Missed abortus ve abortus imminens gruplarında MFG-E8 değerinin sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Missed abortus grubunda MFG-E8 değeri ortalamasının en düşük seviyede olduğu, hem abortus imminens grubuna göre hem de sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük olduğu saptanmıştır. Abortus imminens grubunda ise sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda yapılan ROC analizinde, MFG-E8'in 301,3 ng/dL'nin altındaki değerlerinin, %70,0 sensitivite ve %65,5 spesifite ile missed abortus olgularını canlı intrauterin gebeliği olan gebelerden ayırt edebildiği bulunmuştur (AUC=0,736, p<0,001).

Missed abortus ve abortus imminens olgularında MFG-E8 düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması yönüyle oldukça değerli olan çalışmamızda missed abortus olgularında MFG-E8 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunması, literatürde yer alan çalışmaları destekler nitelikte olup; MFG-E8'in embriyonun uterusu tutunmasında etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca MFG-E8'in missed abortus olgularını sağlıklı intrauterin gebeliği olan gebelerden ayırt edebildiği bulgusu, MFG-E8'in gebelik prognozunun tahmin edilmesinde, missed abortus gelişiminin öngörülmesinde ve teşhis edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda missed abortus grubunda CRL ($r = -0,472$, $p < 0,01$) ve CRL'ye göre gebelik haftası ($r = -0,575$, $p < 0,01$) değerleri ile MFG-E8 değeri arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu değerler, gebelik haftası ilerledikçe MFG-E8 değerinin azaldığını göstermektedir. Bu sonuç, missed abortus olgularında gebelik haftası ilerledikçe gebelik prognozunun kötüleştiğini ve gebeliğin abortusla sonlanma ihtimalinin arttığını gösteriyor olabilir.

Ayrıca çalışmamızda AST ve ALT değerleri ile MFG-E8 değeri arasında negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. MFG-E8 düzeyi düşük iken AST ve ALT değerlerinin yüksek olması, bu olgularda karaciğer fonksiyonunun bozuk olduğunun göstergesi olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, abortus imminens ve sağlıklı gebelik olgularının doğum akıbetlerinin kayıtlara geçirilmemiş oluşudur. Diğer bir kısıtlama ise, MFG-E8'in plasental düzeyi ve ekspresyonunun çalışılmamış olmasıdır.

Çalışmamızda elde edilen bulguları destekleyecek nitelikte, daha fazla sayıdaki hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalar; MFG-E8'in gebelik prognozunun tahmininde, missed abortus gelişiminin öngörülmesinde ve teşhis edilmesinde kullanılması açısından oldukça değerli olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken Gebelik Problemleri ve Düşükler. Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal&Nobel, Ankara. 2001. 1076–1085 p.
2. Hemminki E, Forssas E. Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. *Am J Obs Gynecol.* 1999;18:396–401.
3. Farrell T OP. The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *Br J Obs Gynecol.* 1996;103:926–8.
4. Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obs Gynecol.* 1984;63:515–8.
5. Johns J, Hyett J JE. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound. *Obs Gynecol.* 2003;102:483–7.
6. Wood SL BP. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obs Gynecol.* 2002;99:563–566.
7. Wood SL, Brian PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obs Gynecol.* 2002;99:563–6.
8. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology.* 1995;12:11–6.
9. Ceriani RL, Peterson JA, Lee JY, Moncada R, Blank EW. Characterization of cell surface antigens of human mammary epithelial cells with monoclonal antibodies prepared against human milk fat globule. *Somatic Cell Genet.* 1983;9(4):415–27.
10. Lauber K, Keppeler H, Munoz LE, Koppe U, Schröder K, Yamaguchi H, et al. Milk fat globule-EGF factor 8 mediates the enhancement of apoptotic cell clearance by glucocorticoids. *Cell Death Differ.* 2013;20(9):1230–40.
11. Taylor MR. Lactadherin (formerly BA46), a membrane-associated glycoprotein expressed in human milk and breast carcinomas, promotes Arg-Gly-Asp (RGD)- dependent cell adhesion. *DNA Cell Biol.* 1997;16(7):861–9.
12. Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Udey MC et al. MFG-E8 regulates angiogenesis in cutaneous wound healing. *Am J Pathol.* 2014;184(7):1981–90.

13. Khalifeh-Soltani A, McKleroy W, Sakuma S, Cheung YY, Tharp K, Qiu Y, et al. Mfge8 promotes obesity by mediating the uptake of dietary fats and serum fatty acids. *Nat Med*. 2014;20(2):175–83.
14. Tan Y, AlKhamees B, Jia D, Li L, Couture JF, Figeys D, et al. MFG-E8 is critical for embryonic stem cell-mediated T cell immunomodulation. *Stem Cell Reports*. 2015;5(5):741–52.
15. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S, et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2104–17.
16. Bocca SM, Anderson S, Amaker B, Swanson RJ, Franchi A, Lattanzio F, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8): A novel protein in the mammalian endometrium with putative roles in implantation and placentation. *Placenta*. 2012;33(10):795–802.
17. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Updat*. 2016;22(4):497–515.
18. Fantel AG ST. Morphological analysis of spontaneous abortuses. In: Bennett M J, Edmonds DK, eds *Spontaneous and recurrent abortion* Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987. p. 8–28.
19. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil*. 1990;35:75–94.
20. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta*. 2005;26(2–3):114–23.
21. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319:189–94.
22. Pandya PP, Snijders RJM, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. Vol. 7, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996. p. 170–3.
23. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J MM. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320:1708–12.
24. ACOG technical bulletin. Early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*.

- 1995;51:279–85.
25. Goddijn M LN. Genetic aspects of miscarriage. *BaillieÁ re’s Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):855–65.
 26. Braekeleer M De, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5(5):519–28.
 27. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obs.* 2002;78(2):179–90.
 28. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pr Res Clin Obs Gynaecol.* 2000;14(5):855–65.
 29. Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet.* 2014;7:38.
 30. Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Pawelec M, Czubak-Barlik M, Jakiel G, et al. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):23–9.
 31. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med.* 2017;19(1):83–9.
 32. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage : a case – control study. 2002;17(2):446–51.
 33. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M GM. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(12):1951–9.
 34. Jauniaux E BG. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta.* 2005;26:1142–3.
 35. De Braekeleer M DT. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5:519–28.
 36. Genest DR, Roberts D, Boyd T BF. Fetoplacental histology as a predictor of karyotype: a controlled study of spontaneous first trimester abortions. *Hum*

- Pathol. 1995;26(2):2019.
37. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM MN. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;11(1):154.
 38. Kline J, Stein ZA, Susser M WD. Smoking: a risk factor for spontaneous abortion. *N Eng J Med.* 1977;297(15):793–6.
 39. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I MG. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2009;63(1):17–21.
 40. Spinillo A, Iacobone AD, Calvino IG, Alberi I GB. The role of the placenta in fetoneonatal infections. *Early Hum Dev.* 2014;90(1):79.
 41. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki E, Kafetzis D PET. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008;80(10):1776–82.
 42. Guarner J, Southwick K, Greer P, Bartlett J, Fears M, Santander A ZS. Testing umbilical cords for funisitis due to *Treponema pallidum* infection, Bolivia. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(5):487–92.
 43. Nuovo GJ, Cooper LD BD. Histologic, infectious, and molecular correlates of idiopathic spontaneous abortion and perinatal mortality. *Diag Mol Pathol.* 2005;14(3):152–8.
 44. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A R-FN. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2011;38(4):371–82.
 45. Zloposa G, Skrablin S, Kalafatic D, Banovic V LJ. Uterine anomalies and pregnancy outcome following resectoscope metroplasty. *Int J Gynecol Obs.* 2007;98:1291.
 46. Jaslow CR. Uterine factors. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):57–86.
 47. VL K. Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Loss. In: *Comprehensive Gynecology 7th Edition.* 2016. p. 335–60.
 48. Twig G, Shina A, Amital H SY. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmune.* 2012;38:275–81.
 49. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):281–92.

50. Craven CM, Chedwick LR WK. Placental basal plate formation is associated with fibrin deposition in decidual veins at sites of trophoblast cell invasion. *AmJ Obs.* 2002;186(2):291–6.
51. Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH FS. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion: implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol.* 1998;39(1–2):197–213.
52. Boyd TK RR. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol.* 2000;31(11):1389–96.
53. Sierra S SM. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006;24(1):172–4.
54. Hui P, Martel M P V. Gestational trophoblastic diseases: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2005;12:116–25.
55. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *AmJ Obs Gynecol.* 2010;203(6):5319.
56. Barnhart KT, Benacerraf BR, Brown DL, Filly RA, Fox JC, Goldstein SR, Kendall JL L, EA, Porter MB, Pretorius DH T-TI. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1443–51.
57. Avagliano L, Bulfamante GP, Morabito A MA. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. *J Clin Pathol.* 2011;64(12):1064–8.
58. Musizzano Y FE. Decidual vascular patterns in first-trimester abortions. *Virchows Arch.* 2010;456(5):543–60.
59. Pınar MH, Gibbins K, He M, Kostadinov S & Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018;37(3):191–209.
60. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH GS. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obs Gynecol.* 2003;102:94–100.

61. Johns J, Jauniaux E BG. Factors affecting the early embryonic environment. *Rev Gynaecol Perinat Pr.* 2006;6(3–4):199–210.
62. Dickey R, Olar T, Curole D, Taylor S ME. Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid, clinical bleeding, and pregnancy outcome. *Obs Gynecol.* 1992;80(3 pt 1):415–20.
63. Kalousek DK VM. Confined placental mosaicism. *J Med Genet.* 1996;33:5295–333.
64. Goddijn M Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *BaillieÁ re’s Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):855–65.
65. García-Enguídanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;102(2):111–9.
66. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-Mckenney A, Taylor J, Chueh JT. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):463–9.
67. Stein Z, Kline J, Susser E, ShROUT P, Warburton D SM. Maternal age and spontaneous abortion. In: Porter IH, Hook EB, eds *Human embryonic and fetal death* New York: Academic Press. 1980. p. 107–26.
68. Yatsenko AN TP. Reproductive genetics and the aging male. *J Ass Rep Gen.* 2018;35:933–41.
69. Wang J, Fan HC, Behr B QS. Genome-wide single cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell.* 2012;150(2):402–12.
70. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC DL. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;
71. Hendriks E, MacNaughton H MM. First trimester bleeding: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):166–74.
72. Gunalp S TS. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi.* Pelikan Yayıncılık. 2004. 395–401 p.
73. Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D, Vlassis N NK. Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6-10 weeks of gestation. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2003;22:368–72.

74. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obs Gynecol.* 2004;190(745–50).
75. Dadkhah F, Kashanian M EG. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Hum Dev.* 2010;86(3):193–196.
76. Ozdemirci S, Karahanoglu E, Esinler D et al. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case–control report. *J Matern Neonatal Med.* 2014;28(10):1186–89.
77. Das AG, Gopalan S DL. Fetal growth and perinatal outcome of pregnancies continuing after threatened abortion. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1996;36(2):135–39.
78. Chung T, Sahota DS, Lau TK et al. Threatened abortion: prediction of viability based on signs and symptoms. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1999;39(4):443–47.
79. Mouri MI RT. Threatened Abortion. StatPearls Publishing. 2018.
80. Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N BL. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1996;7:165–9.
81. Sotiriadis A, Papatheodorou S MG. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ.* 2004;329:152–5.
82. La Marca A, Morgante G DL V. Human chorionic gonadotrophin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obs Gynecol.* 1998;92:206–11.
83. al-Sebai MA, Diver M HL. 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;11:881–8.
84. al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L MI. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obs Gynaecol.* 1995;102:364–9.
85. Florio P, Luisi S, D’Antona D, Severi FM, Rago G PF. Maternal serum

- inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril*. 2004;81:468–70.
86. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P E, Al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2001;97:168–73.
 87. Fiegler P, Katz M, Kaminski K RG. Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med*. 2003;48:982–8.
 88. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S LA. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability. *Acta Obs Gynecol Scand*. 1990;69:589–95.
 89. Harrison RF. A comparative study of human chorionic gonadotropin, placebo, and bed rest for women with early threatened abortion. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1993;38:160–5.
 90. Giobbe M, Fazzio M BT. Current role of bed-rest in threatened abortion. *Minerva Ginecol*. 2001;53:337–40.
 91. Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R MI. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest. *Isr Med Assoc J*. 2003;5:422–4.
 92. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J JD. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):205–9.
 93. Weeks A AG. Ultrasonography may have role in assessing spontaneous miscarriage. *BMJ*. 2001;323:694.
 94. Joint study of Royal College of general practitioner and Royal College of obstetrician and gynaecologist. Induced abortion operations and their early sequelae. *J R Coll Gen Pr*. 1985;35(175–80).
 95. Chia KV OV. Medical termination of missed abortion. *J Obs Gynaecol*. 2002;22:184–6.
 96. Petrou S, Trinder J BPSL. Economic evaluation of alternative management

- methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG*. 2006;113(879–89).
97. Bout J, Bout A LP. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*. 1975;12:11–26.
 98. Warburton D FF. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Hum Genet*. 1964;16:1–25.
 99. Cauchi MN, Lim D, Young DE, Kloss M PR. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells-controlled trial. *Am J Reprod Immunol*. 1991;25:16–7.
 100. Branch DW, Gibson M SR. Recurrent miscarriage. *New Engl J Med*. 2010;363(18):1740–7.
 101. Lee S-K, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M G-SA, Al E. Determination of clinical cellular immune markers In women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):398–411.
 102. Fukui A, Kwak-Kim J, Ntrivalas E, Gilman-Sachs A LS-K, K B. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures. *Fertil Steril*. 2008;89(1):157–65.
 103. Ford HB SD. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy. *Rev Obs Gyneacol*. 2009;2(2):76–83.
 104. Stedman TL. *Stedman’s medical dictionary*. 21 st edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1966. 4 p.
 105. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *Ultrasound Q*. 2014;30(1):3–9.
 106. Genest DR, Roberts D, Boyd T, Bieber FR. Fetoplacental Histology as a Predictor of Karyotype : Abortions. :201–9.
 107. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D SC. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York City, NY: McGraw-Hill Education. 2009.
 108. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF JF, ML HK. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obs Gynecol*. 2009;114(4):860–7.

109. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician*. 2005;72(7):1243–50.
110. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346(7913):1–7.
111. Jevc Y, Rana R, Bhide A, Thangaratinam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):489–96.
112. Shillito J WJ. Early pregnancy assessment units. *Br J Hosp Med*. 1997;58:505–9.
113. Cacciatore B, Stenman UH YP. Comparison of abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. *Obs Gynecol*. 1989;73:770–4.
114. Falco P, Zagonari S, Gabrielli S, Bevini M, Pilu G BL. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a small intrauterine gestational sac without a demonstrable embryo. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2003;21:62–5.
115. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Sirichotiyakul S P, T PS. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *Int J Gynaecol Obs*. 1994;46:297–301.
116. Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S PS, T P. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *J Obs Gynaecol*. 1995;21:331–5.
117. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpaiojkit B S, P CD. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/ fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obs*. 2003;81:263–6.
118. Everett CB PE. Women with bleeding in the first 20 weeks of pregnancy: value of general practice ultrasound in detecting fetal heart movement. *Br J Gen Pr*. 1996;46:7–9.
119. Howie HJ. Spontaneous abortion. In: Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology 4th ed Blackwell Science. 1986. p. 176–87.
120. Wieringa-de Waard M, Bonsel GJ, Ankum WM, Vos J BP. Threatened miscarriage in general practice: diagnostic value of history taking and physical examination. *Br J Gen Pr*. 2002;52:825–9.
121. Alcazar JL, Baldonado C LC. The reliability of transvaginal ultrasonography to

- detect retained tissue after spontaneous first-trimester abortion, clinically thought to be complete. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1995;6:126–9.
122. Jurkovic D, Overton C B-AR. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.* 2013;346:3676.
 123. Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS PH. Early pregnancy failure—current management concepts. *Obs Gynecol Surv.* 2001;56:105–13.
 124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline no 25. Management of early pregnancy loss. 2006;
 125. Gronlund L, Gronlund AL, Clevin L AB, Palmgren N Lidegaard O. Spontaneous abortion: expectant management, medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obs Gynecol Scand.* 2002;81:781–2.
 126. Chung TKH, Cheung LP LT et al. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *BJOG.* 1995;102:832–5.
 127. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obs Gynaecol.* 1998;105(9):1026–8.
 128. Hidai C, Zupancic T, Penta K, Mikhail A, Kawana M, et al. Cloning and characterization of developmental endothelial locus-1: an embryonic endothelial cell protein that binds the alphavbeta3 integrin receptor. *Genes Dev.* 1998;12:21–33.
 129. Peterson JA. Cloning and sequence analysis of human breast epithelial antigen BA46 reveals an RGD cell adhesion sequence presented on an epidermal growth factor-like domain. *DNA Cell Biol.* 1996;15(4):281–6.
 130. Taylor MR, Couto JR, Scallan CD, Ceriani RL, Peterson JA. Lactadherin (formerly BA46), a membrane-associated glycoprotein expressed in human milk and breast carcinomas, promotes Arg-Gly-Asp (RGD)-dependent cell adhesion. *DNA Cell Biol.* 1997;16(861–9).
 131. Stubbs JD, Lekutis C, Singer KL, Bui A, Yuzuki D, Srinivasan U, et al. cDNA cloning of a mouse mammary epithelial cell surface protein reveals the existence of epidermal growth factor-like domains linked to factor VIII-like sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(21):8417–21.
 132. Matsuda A, Jacob A, Wu R, Zhou M, Nicastro JM, Coppa GF, et al. Milk fat globule-EGF factor VIII in sepsis and ischemia- reperfusion injury. *Mol Med.*

- 2011;17(1–2):126–33.
133. Oba J, Moroi Y, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Furue M. Expression of milk fat globule epidermal growth factor-VIII may be an indicator of poor prognosis in malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):506–12.
 134. Bu HF, Zuo XL, Wang X, Ensslin MA, Koti V, Hsueh W et al. Milk fat globule-EGF factor 8/lactadherin plays a crucial role in maintenance and repair of murine intestinal epithelium. *J Clin Invest*. 2007;117(3673–83).
 135. Heald CW SR. Cytological comparison of milk protein synthesis of rat mammary tissue in vivo and in vitro. *J Dairy Sci*. 1972;55:621–8.
 136. Ceriani RL, Sasaki M, Sussman H, Wara WM BE. Circulating human mammary epithelial antigens in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:5420–4.
 137. Ceriani RL, Blank EW, Rosenbaum EH, Ben Zeev D, Lowitz RS, Johansen L et al. Diagnostic ability of different human milk fat globule antigens in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1990;15:161–74.
 138. Morris HB, Gatter KC, Pulford K, Haynes P, Charnock M T-, Papadimitriou J et al. Cervical wart virus infection, intraepithelial neoplasia and carcinoma; an immunohistological study using a panel of monoclonal antibodies. *Br J Obs Gynaecol*. 1983;90(1069–81).
 139. Oka K, Hoshi T, Nakano T AT. Expression of human milk fat globule-1 in carcinomas of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:955–9.
 140. Helle M, Helin H, Ashorn P, Putkinen EL, Krohn K WT. The expression of CEA, CA 19-9 and HMFG antigens in ovarian clear-cell and endometrioid carcinomas. *Pathol Res Pr*. 1992;188(74–7).
 141. Nandrott EF FS. Lack of alphavbeta5 integrin receptor or its ligand MFG-E8: distinct effects on retinal function. *Ophthalmic Res*. 2008;40:120–3.
 142. Ensslin M, Vogel T, Calvete JJ, Thole HH, Schmidtke J, Matsuda T, et al. Molecular cloning and characterization of P47, a novel boar sperm-associated zona pellucida-binding protein homologous to a family of mammalian secretory proteins. *Biol Reprod*. 1998;58(4):1057–64.
 143. Ensslin MA, Shur BD. Identification of mouse sperm SED1, a bimotif EGF

- repeat and discoidin-domain protein involved in sperm-egg binding. *Cell*. 2003;114(4):405–17.
144. Ensslin MA SB. Identification of mouse sperm SED1, a bimotif EGF repeat and discoidin-domain protein involved in sperm-egg binding. *Cell*. 2003;114:405–17.
 145. Ensslin MA, Lyng R, Raymond A, Copland S SB. Novel gamete receptors that facilitate sperm adhesion to the egg coat. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2007;63:367–83.
 146. Rehman KS, Yin S, Mayhew BA, Word RA, Rainey WE. Human myometrial adaptation to pregnancy: cDNA microarray gene expression profiling of myometrium from non-pregnant and pregnant women. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(11):681–700.
 147. Franchi A, Bocca S, Anderson S, Riggs R, Oehninger S. Expression of milk fat globule EGFfactor 8 (MFG-E8) mRNA and protein in the human endometrium and its regulation by prolactin. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(6):360–71.
 148. Schmitz C, Yu L, Bocca S, Anderson S, Cunha-Filho JS, Rhavi BS, et al. Role for the endometrial epithelial protein MFG-E8 and its receptor integrin $\alpha\beta 3$ in human implantation: Results of an in vitro trophoblast attachment study using established human cell lines. *Fertil Steril*. 2014;101(3):874–82.
 149. Bocca SM, Anderson S, Amaker B, Swanson RJ, Franchi A, Lattanzio F et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8): A novel protein in the mammalian endometrium with putative roles in implantation and placentation. *Placenta*. 2012;33(10):795–802.
 150. Silvestre JS, Thery C, Hamard G, Boddaert J, Aguilar B, Delcayre A et al. Lactadherin promotes VEGF-dependent neovascularization. *Nat Med*. 2005;11:499–506.
 151. Neutzner M, Lopez T, Feng X, Bergmann-Leitner ES, Leitner WW UM. MFG-E8/lactadherin promotes tumor growth in an angiogenesis-dependent transgenic mouse model of multistage carcinogenesis. *Cancer Res*. 2007;67:6777–85.
 152. Riggs RM, Franchi A, Oehninger SC Bocca S. Regulation of milk fat globule

- epithelial growth factor eight (MFG-E8) by human chorionic gonadotropin (HCG) in the human endometrium. *Fertil Steril*. 2009;92(3):120.
153. Bocca S, Anderson S Oehninger S. Milk fat globule epithelial growth factor 8 (MFG-E8) regulates human endometrial endothelial cell adhesion and proliferation. *Fertil Steril*. 2010;94(4):215–6.
 154. Ilhan F, Atabay H, Ozkan ZS, Doni NY, Can ST. Research of MFG-E8, OPG and SOCS-3 on preeclampsia. *J Immunol*. 2016;196(1).
 155. Felding-Habermann B, Cheresh DA. Vitronectin and its receptors. *Curr Opin Cell Biol*. 1993;5(5):864–8.
 156. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol*. 2007;8(5):215.
 157. Akin MN, Kasap B, Yuvaci HU, Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):526–30.
 158. Kaplanoglu M, Yuce T, Bulbul M. Decreased mean platelet volume is associated with the developing stage of fetoplacental unit in spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11301–6.
 159. Kara PH, Ünlüer S. Are There any Predictive Values of Mean Platelet Volume (MPV) and MPV/Platelet Count Ratio in Patients with Spontaneous Abortion? *Eurasian J Emerg Med*. 2017;16(2):57–61.
 160. Uysal A, İncebiyik A, Hacıvelioglu S, Gencer M, Gungor A, Cosar E. Is There Any Relationship Between Platelet Functions, Red Cell Distribution Width and Recurrent Pregnancy Loss? *J Clin Anal Med*. 2015;6(2):149–51.
 161. Aynioğlu O, Isık H, Sahbaz A, Harma MI, Isık M, Kokturk F. Can Plateletcrit be a Marker for Recurrent Pregnancy Loss? *Clin Appl Thromb*. 2016;22(5):447–52.
 162. Al-Aghbary AAR, Almorish MAW, Jaffar DWM, Kahiry WMA. Platelet indices in evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. *Asian Pacific J Reprod*. 2018;7(1):15–8.
 163. Yilmaz M, Delibas IB, Isaoglu U, Ingec M, Borekci B, Ulug P. Relationship between mean platelet volume and recurrent miscarriage: a preliminary study. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):989–93.
 164. Bıyık İ, Aslan MM, Keskin F. Association between platelet indices and

- missed abortion. *J Surg Med.* 2019;3(8):549–52.
165. Biyik I, Albayrak M, Keskin F. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Missed Abortion. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2020;42(5):235–239.
 166. Bas FY, Tola EN, Sak S, Cankaya BA. The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1381–85.
 167. Kosus N, Kosus A, Yildirim M, Duran M, Turhan NO. Mean platelet volume as a marker of thrombosis in patients with missed abortion. *Acta Haematol.* 2011;125(4):208–9.
 168. Eroglu M, Keskin U, Yildirim AO, Saygi IA, Gun I, Topuz S. Can mean platelet volume predict abortion? *Med Glas.* 2013;10(2):283–7.
 169. Ata N, Kulhan M, Kulhan NG, Turkler C. Can neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios predict threatened abortion and early pregnancy loss? *Ginekol Pol.* 2020;91(4):210–5.
 170. Sapmaz E, Çelik A, Bulut V, İlhan F, Hanay F. Missed abortus vakalarında IL-6 ve CRP düzeylerinin incelenmesi. *Uzm Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Derg.* 2006;3(2):99–104.
 171. Barua S, Macedo A, Kolb DS, et al. Milk-fat globule epidermal growth factor 8 (MFGE8) is expressed at the embryo- and fetal-maternal interface in equine pregnancy. *Reprod Fertil Dev.* 2018;30(4):585–90.
 172. Aplin JD, Kimber JD. Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:48.
 173. Lessey BA. Uterine factors in implantation. In: Glasser SR, Aplin JD, Giudice LC, Tabibzadeh S, eds *The endometrium* London, UK: Taylor & Francis. 2002.
 174. Lessey BA. Endometrial receptivity and the window of implantation. *Baillieres Best Pr Res Clin Obs Gynaecol.* 2000;14(5):775–88.
 175. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1995;63(3):535–42.
 176. Kang YJ, Forbes K, Carver J AJ. The role of the osteopontin-integrin $\alpha\beta3$

interaction at implantation: functional analysis using three different in vitro models.

177. Elnaggar A, Farag AH, Gaber ME, Hafeez MA, et al. AlphaV β 3 Integrin expression within uterine endometrium in unexplained infertility: a prospective cohort study. *BMC Womens Heal.* 2017;17(1):90.
178. Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA, Riben M, Harris JE, Chwalisz K. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(3):195–204.
179. Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development.* 1993;119(4):1175–86.
180. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1571–8.
181. Riggs RM, Bocca S, Anderson S, Franchi A, Rhavi BS, Oehninger S. Epithelial cell protein milk fat globule-epidermal growth factor 8 and human chorionic gonadotropin regulate stromal cell apoptosis in the human endometrium. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1549–56.
182. Bocca S, Anderson S OS. Milk fat globule epithelial growth factor 8 (MFG-E8) regulates human endometrial endothelial cell adhesion and proliferation. *Fertil Steril.* 2010;94:215–6.
183. Schmitz CR, Oehninger S, Genro VK, Chandra N, et al. Alterations in expression of endometrial milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) and leukemia inhibitory factor (LIF) in patients with infertility and endometriosis. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(4):313–20.
184. Yu L, Hu R, Sullivan C, Swanson RJ, et al. MFG-E8 regulates TGF- β -induced epithelial mesenchymal transition in endometrial epithelial cells in vitro. *Reproduction.* 2016;152(3):225–33.

