

SPONTAN ABORTUSLARIN MEVSİMSEL DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

An Investigation on the Seasonal Distribution of Spontaneous Abortus

Bakiye AKBAŞ¹(0000-0003-2480-1374), Gülten SAĞIR²(0000-0001-5720-2111), Özgür ÖZDEMİR² (0000-0002-6836-6784), Zeliha AYDIN KASAP³ (0000-0002-5823-100X)

ÖZET

Amaç: Abortus etiolojisinin anlaşılması istenen gebelik kayıplarının önlenmesi açısından önemlidir. Dünyada Kanada, Avustralya gibi bazı ülkelerde abortusların mevsimsel dağılım gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur, ancak ülkemizde bu konu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı bölgemizde spontan abortusların mevsimsel dağılımlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Yapılan çalışmada, 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran, 20-49 yaş arasındaki 707 gebenin demografik verileri retrospektif olarak analiz edildi. Tüm abortus olgularının ve alt türlerinin mevsimlere göre dağılımları ki-kare testi ile analiz edildi. Çalışma, IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) 22 programı ortamında analiz edildi. Veriler $\alpha=0.05$ yanılma düzeyi ve %95 güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada abortus olan gebelerin yaş ortalaması 34 ± 6 idi. Abortusların ($n=707$) mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde kış mevsiminde %26,2 ($n=185$), ilkbaharda %25,5 ($n=180$), yaz mevsiminde %23,1($n=163$), sonbaharda ise %22,8 ($n=179$) oranında olduğu görüldü. Yapılan tek örneklem ki-kare testine göre, abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.672$). Abortus türlerinin, mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde missed abortusların ilkbahar mevsiminde daha sık olduğu görüldü ($p=0.00072$) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Kimyasal gebeliklerin ise kış mevsiminde daha fazla olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003732$). Ayrıca abortus incipienler yaz mevsiminde daha çok görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00019$).

Sonuç: Abortusların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak missed abortusların ilkbahar mevsiminde (polen mevsimi olduğundan) daha sık görülmesi nedeni ile missed abortus etiolojisinde immünolojik faktörlerin önemli olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Spontan abortus; Mevsimsel dağılım; Missed abortus

ABSTRACT

Objective: Understanding the etiology of an abortus is significant in terms of prevention of the desired pregnancy losses. There are a number of worldwide publications regarding the role of seasons among these environmental factors in some countries such as Canada and Australia, however, there is no data on this subject in our country. The purpose of this study is evaluating the seasonal distribution of spontaneous abortus in our region.

Material and Methods: In this study, the demographic data of 707 pregnant women aged between 20-49 applied to our hospital between the dates of January 1st 2015 and 1st January 2018 were analyzed retrospectively. The seasonal distribution of abortus cases was examined. Chi-square test was used for the analysis of seasonal distribution of all abortus and sub-species. The data obtained in this study was analyzed via IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22. The data were estimated at $\alpha = 0.05$ error level and 95% confidence interval.

Results: The mean age of the pregnant women with abortus was 34 ± 6 years. When the distribution of abortus ($n=707$) was examined, it was seen that in winter 26, 2% ($n=185$), in spring 25, 5% ($n=180$), in summer), 23, 1% ($n=163$), in autumn 22,8 ($n=179$). According to the single sample chi-square test, when the seasonal distribution of abortus types were examined, no statistically significant difference was found between the seasons ($p=0.672$). When the distribution of abortus sub-species according to seasons were examined, it was seen that the missed abortus were more frequent in spring ($p=0.00072$) and a statistically significant difference was found ($p<0.001$). The chemical pregnancies were more common in winter and this difference was statistically significant ($p=0.003732$). In addition, abortus incipiens were more common in summer and this difference was statistically significant ($p=0.00019$).

Conclusions: When the distribution of abortus was evaluated according to seasons, there was found no statistically significant differences between seasons. It was found out that the missed abortus frequently occurred in the spring season, accordingly, it is suggested that immunological factors (in connection with the pollen season) might be considered significant in the etiology of an abortus.

Keywords: Spontan abortus; Seasonal distribution; Missed abortus

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul,

²Özel Medikalpark Trabzon Hastanesi Kadın Doğum Bölümü, Trabzon

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon

Bakiye AKBAŞ, Dr. Öğr. Üyesi
Gülten SAĞIR, Op. Dr.
Özgür ÖZDEMİR, Op. Dr.
Zeliha AYDIN KASAP, Araş. Gör.

İletişim:

Dr. Öğretim Üyesi, Bakiye AKBAŞ
Sorumlu yazar, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul

Tel: 0(532) 240 8107

e-mail:

bakiyeokumus@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.545048

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):88-93

Bozok Med J 2020;10(1):88-93

Giriş

Spontan abortus erken gebelik döneminin en sık görülen komplikasyonudur. Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır (1). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) son verilerine göre 2008-2013 yılları arasında Türkiye'de spontan abortus oranı %14 olarak tanımlanmıştır (2). Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre abortus; 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin uterusun atılması durumudur. Abortuslar klinik olarak 4 grupta (kimyasal gebelik, abortus incipience, missed abortus, habitüel abortus) değerlendirilmektedir. Kimyasal gebelik; gestasyonel sac ultrasonda görülmeden, kanda veya idrarda β -HCG seviyelerinde azalma tespit edilmesi durumudur (3). Abortus incipience (önlenebilir abortus); servikal açılma ve membranların açılması sonrası amniotik sıvı akışı sonucu komplet veya inkomplet abortus gerçekleşmesi durumudur. Missed abortus (erken gebelik başarısızlığı); embriyo veya fetüsün ölümüdür; gebelik hormonları salgılanmaya devam ettiğinden semptom oluşmaz ve sessiz düşük olarak da bilinir. Anembrionik gebelik de missed abortus olarak kabul edilmektedir. Habitüel abortus; arka arkaya 3 veya daha fazla gebelik kaybı olmasıdır (4).

Abortus, gebeliğin 12. haftasından önce olursa erken abortus, sonrasında olursa geç abortus olarak adlandırılır. Tüm abortusların %80'i erken abortusdur. Erken abortusların %50'sinden kromozom anomalileri (en sık trizomi 16), geri kalan %50'sinden ise plasenta gelişimi ve embriyo implantasyonundaki bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Geç abortuslarda ise servikal yetersizlik gibi uterusun yapısal sorunları daha ön planda olmaktadır (5).

Ultrasonografide gestasyonel sac 25 mm ve üzerinde olmasına rağmen yolk sac veya embriyonun görülebilmesi ve CRL (Crown Rump Length) 7 mm'nin üzerinde olmasına rağmen fetal kardiyak aktivitenin görülebilmesi ile abortus tanısı konulur (6,7). Diğer anormal ultrason bulguları embriyoya oranla yavaş büyüyen veya düzensiz sınırlı gestasyonel sac, fetal kardiyak aktivitenin 70/dakikanın altında olmasıdır (8,9).

2 gün arayla alınan en az iki ölçümde serum β -HCG seviyesinde düşme (serum β -HCG 500 IU/L'lerde ise %21 veya daha fazla düşüş, 5000 IU/L'lerde ise %35 veya daha fazla düşüş olması) tespit edilmesi ile abortus tanısı konulur (10). Serum progesteron seviyesinin <5 ng/mL'nin altında olması durumunda gebelik nonviable olarak değerlendirilmektedir.

Abortus etiolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak maternal kronik hastalıklar, ileri yaş, sigara/ kafein kullanımı, madde bağımlılığı, nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar, düşük folik asit ve progesteron seviyesi, uterus malformasyonları, çevresel toksinlere maruziyet, enfeksiyon hastalıkları suçlanmıştır. Abortus için en önemli risk faktörleri; ileri anne yaşı, daha önce spontan abortus öyküsünün olması ve maternal sigara kullanımınıdır. Maternal yaş 40'ın üzerinde ise gebeliklerin %40'ı abortus ile sonuçlanmaktadır. 45 yaşın üzerinde ise bu oran %80'e çıkmaktadır (11).

Gebelik fizyolojisi üzerinde farklı mevsimlerin farklı etkileri mevcuttur. Kış mevsiminde; vücut direncinde düşme, havanın erken kararmasına bağlı depresif duygu durumları, daha fazla kalori gereksinimi (vücut ısısının soğuk havaya karşı korunma ihtiyacı nedeni ile), hava kirliliği, ani ısı değişimleri (sıcak ve kalabalık ortamlardan soğuk olan dış ortama geçiş), febril enfeksiyonlar, salgın hastalıklar daha sık görülmektedir. Yaz mevsiminde turistik geziler, nüfus hareketlerinin fazla olması, enfeksiyon hastalıkları, aşırı sıcak, kalabalık ortamlarda deniz ve havuzların kullanımına bağlı hastalıklar, aşırı terlemeye bağlı sıvı kaybı daha sık görülmektedir. Yine ilkbahar mevsiminde polenlerin havaya karışması sonucu alerjik rahatsızlıklar fazladır ve febril enfeksiyonlar daha sık görülmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, Trabzon ili ve çevresinde yaşayan gebelerde abortusların ve alt türlerinin mevsimlere göre dağılımlarının incelenmesidir. Dünyada abortusların mevsimsel dağılımına yönelik çalışmalar olmasına rağmen ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Trabzon ili ve çevresindeki spontan abortusların mevsimlere göre dağılımlarının incelenmesi ve ülkemizde farklı bölgelerde yapılacak olası çalışmalara ışık tutması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yapılan çalışmada hastanemizde 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Medin sisteminde ICD kodu O02.0 (blighted ovum), O02.1(gecikmiş düşük), O03 (spontan düşük), O04(tıbbi düşük), O05 ve O06 (düşük; tanımlanmamış), ve O26.2 (habitüel düşüğe gebe takibi) ile tanımlanan tüm gebeler çalışmaya alındı. Hastaların dijital ortamdaki dosyaları tarandı; abortus tarihleri, son adet tarihleri, gebelik haftaları, gebelik sayısı, daha önceki abortus sayısı, canlı ve ölü doğum sayıları kaydedildi. Hastalar missed abortus, habitüel abortus, kimyasal gebelik, abortus incipience olarak 4 grupta tanımlandı. Hastaların son adet tarihleri baz alınarak ve ultrason bulguları ile dating yapılarak gebelik haftaları hesaplandı. Ektopik gebelikler, istemli küretajlar, molar gebelikler ve 20 hafta üstü gebelikler çalışmadan çıkarıldı. Çalışmanın örneklemini 707 gebe oluşturmaktadır. Parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri ile abortusların mevsimlere göre dağılımları ki-kare testi ile analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapıldı. Çalışma, $\alpha=0.05$ yanılma düzeyi ve %95 güven aralığında IBM SPSS Statistics 22 programı ortamında analiz edildi.

BULGULAR

Kliniğimize 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında 7660 gebe başvurdu. Bunların 707'si (%9,2) spontan abortus tanısı aldı. Abortus ile sonuçlanan tüm gebelerin yaş ortalamaları 34 ± 6 idi. Hastaların %22,2'sinin (n=157) 30 yaş altında ve %77,8'inin (n=550) 30 yaş üzerinde olduğu görüldü. Abortus olan hastalar gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde 6 haftanın altındaki hastalar %17,7; 6-12 hafta arası %75,8; 12 haftanın üzerinde ise %5,7 oranında görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Abortus vakalarının gebelik haftasına göre dağılımı.

Gebelik Haftası	Sayı (n)	Yüzde (%)
<6 hafta	125	17.7
6 -12 hafta	536	75.8*
>12 hafta	40	5.7
Toplam	701	99.2
Eksik veri	6	0.8
Toplam	707	100.0

*P<0.001, diğer gebelik haftaları ile karşılaştırıldığında.

Abortuslar 6-12 hafta arasında daha sık görüldü. Yapılan tek örneklem kikare testine göre abortusların gebelik haftalarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p= 0.000$).

Hastalar abortus sayılarına göre değerlendirildiğinde %60'ının (n=424) ilk kez düşük yaptığı, %15,8'inin (n=112) 2. kez düşük yaptığı, %9,1'inin (n=64) 3.kez ve daha fazla düşük yaptığı görüldü. Hastaların %32'sinin (n=226) ilk gebeliği idi, %46,4'ünün (n=328) gebelik sayısı 2-4 arasındaydı, %7,2'sinin (n=51) gebelik sayısı 5 ve üzerindedir.

Çalışmada tüm abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.672$) (Tablo 2).

Tablo 2. Abortus vakalarının mevsimlere göre dağılımının gösterilmesi.

Mevsim	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlkbahar	180	25.5
Yaz	163	23.1
Sonbahar	179	25.3
Kış	185	26.2
Toplam	707	100.0

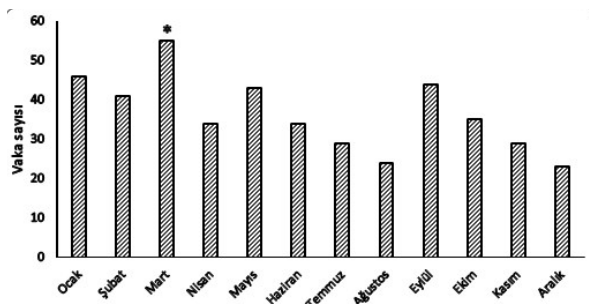
P>0.005, mevsimler karşılaştırıldığında.

Abortus türlerinin mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde, yapılan çoklu ki-kare testine göre, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.000042$). Çoklu karşılaştırmalarda söz konusu olan 1.tip hatayı kontrol etmek için yapılan Bonferroni düzeltmesi sonucuna göre missed abortuslar ilkbahar mevsiminde daha sık görüldü ($\chi^2= 13.62$, $padj=0.00022$). Kimyasal gebelikler kış mevsiminde daha fazla görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 8,41$, $padj = 0.003732$). Abortus incipience yaz mevsiminde daha çok görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 13,84$, $p=0.00019$). Abortusların alt gruplarına göre ise mevsimsel dağılımları aşağıda verildi (Tablo 3).

Tablo3. Abortus tiplerinin mevsimsel dağılımının gösterilmesi.

Abortus Türü	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
Missed abortus	132*	87	108	110	437
Abortus insipience	30	62*	54	43	189
Kimyasal gebelik	18	14	17	32*	81
Toplam	180	163	179	185	707

*P<0.001, diğer mevsimler ile karşılaştırıldığında.



Grafik 1. Missed abortus vakalarının aylara göre dağılımının gösterilmesi.

*P <0.005, diğer aylar ile karşılaştırıldığında.

Missed abortusların aylara göre dağılımları incelendiğinde missed abortusların en fazla mart ayında %12,6 oranında (n=55) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,0033) (Grafik 1).

TARTIŞMA

Abortuslar erken gebelik döneminde sık görüldüğünden halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Günümüzde kadınların gebeliklerini 30'lu yaşlara ertelemesiyle abortus insidansı artmıştır. Bu çalışmada bölgemizde istenen gebelik kayıplarının etiolojisinin anlaşılmasında mevsimlerin rolü değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda tüm abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak alt gruplar değerlendirildiğinde missed abortuslar ilkbahar mevsiminde, kimyasal gebelikler kış mevsiminde, abortus incipience yaz mevsiminde daha çok olduğu görüldü.

1098 kadını içeren bir kohort çalışmasında; kadının 33 yaş üzerinde olması durumunda abortus riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da abortusla sonuçlanan gebelerin yaş ortalamaları 34±6 idi ve literatür ile uyumluydu (12). Kliniğimize başvuran gebelerde abortus oranı %9,2 olarak tespit edildi. Bu oran TNSA verilerinde %14 olarak belirtilmiştir. Kliniğimizde abortus ile sonuçlanan gebelikler en sık 6-12 hafta arası görüldü. Birçok çalışmada abortusların en sık olarak konsepsiyondan sonra 7-10 hafta arasında olduğu bildirilmiştir (13,14). Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Avusturalya'da yapılan bir çalışmada spontan abortusların en sık olarak mart ayında olduğu, bunun yanında konsepsiyonların en sık olarak aralık-ocak aylarında olduğu bildirilmiştir (5). Hindistan'da yapılan bir çalışmada 26-30 yaş arası kadınlarda abortusların en sık mart, ağustos aylarında olduğu bildirilmiştir (16).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise spontan abortusların mart ve ağustos aylarında daha sık olduğu bildirilmiştir (17). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada abortusların en sık olarak şubat ayında olduğu bildirilmiştir (18). Genel olarak ilkbahar aylarında abortus insidansının arttığı bildirilmesine rağmen Kuzey Carolina'da yapılan bir başka çalışmada gebelikler prospektif olarak takip edilmiş gebelik kayıpları en sık sonbaharda görülmüştür ancak örneklem sayısı küçüktü (n=221) (19).

Bizim çalışmamızda abortusların genel dağılımında mevsimler arasında fark bulunmamıştır. Ancak alt gruplara göre dağılım incelendiğinde missed abortuslar ilkbahar mevsiminde, kimyasal gebelikler kış mevsiminde, abortus incipience yaz mevsiminde daha sık görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Missed abortus olan gebelerde gebelik başarısızlığı için birçok neden bildirilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı immünolojik nedenlerdir. İmmünolojik açıdan bakıldığında gebelik organ nakline benzemektedir. Normal şartlarda gebenin immun sistemi yarı allojenik fetüsü tolere edebilir ancak hem fetüsü hem anneyi yabancı patojenlerden tek başına koruyamaz (20). Gebelik sırasında endometriumun desidualizasyonu ile uterus, embriyo implantasyonu için optimal hale

gelir. Embriyo kalitesi ve desiduanın fizyolojik durumu insanlarda gebelik başarısının ayrılmaz parçalarıdır (21). Desidua, embriyoyu maternal bağışıklık hücrelerinin saldırısından korur ve plasenta oluşumundan önce embriyoya beslenme desteği sağlar (22). Desidual sitokinler, fetüs ve maternal bağışıklık sistemi arasında hassas dengenin korunmasında önemli rol oynarlar. Eğer bu hassas denge olumsuz etkilenirse, immun düzenleyici mekanizmalar yetersiz olabilir ve bu durum gebelikte başarısızlığa neden olabilir (23). Abortusların immünolojik mekanizmalarla bağlantısını açıklayan çalışmalar sınırlıdır. İlkbaharda polenlerin yoğun olması nedeni ile alerjik ve immünolojik olayların etkisinin gebeler üzerinde diğer mevsimlere göre daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde bulunan çalışmaların çoğu hastane taburcu verilerinden elde edilmiş ulusal veriler olup istemli küretajları da içermektedir. Bizim çalışmamız spontan abortusların mevsimsel dağılımını incelemeyi amaçladığından istemli küretajlar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki veriler literatürdeki veriler ile tamamen örtüşmemektedir. Bu çalışmanın zayıf noktası sadece kliniğimize başvuran hastalar üzerinde bilgi vermesi ve mevsimlerin multifaktörel etkilerinin abortus ile direk ilişkisinin tespit edilmesinin mümkün olmamasıdır.

Sonuç olarak gebelik kaybı genellikle hasta ve partneri için stres faktörüdür, sosyal ve psikolojik iyilik halini olumsuz etkilemektedir (24). Bu nedenle gebelerin yaşadığı bölgelerin konumsal, mevsimsel ve çevresel özellikleri de dikkate alınarak gebeliği olumsuz etkileyebilecek faktörlere maruziyetlerinin asgari koşullara indirilmesine özen gösterilmelidir. Anne karnında büyüyen fetüsün daha sağlıklı büyüme göstermesi için günümüzde değişen mevsimleri ve çevresel faktörler içeren parametreler ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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(4):189-94.
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve Tübitak, Ankara Türkiye. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2014. Yayın No: NEE-HÜ.14.01 ISBN 978-975-491-390-3.
3. Caroline E, O'Brien O and K. Guidelines on the diagnosis and management of abortus. Farquharson RG, Stephenson MD. Early pregnancy. 1st ed. New York: Cambridge University Press. 2010. P.129.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Ectopic Pregnancy. Twicker DM, Wendel GD. Williams Obstetrics. 22nd ed, Dallas, Texas, McGraw Hill Professional, 2005, p.239-240.
5. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortus from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1996; 65(2):250-253.
6. Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define abortus? *Fertil Steril*. 2012;98(5):1091-6.
7. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, Glanc P, Brown DL, et al. ACR appropriateness Criteria, first trimester bleeding. *Ultrasound Q*. 2013; 29(2):91-6.
8. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology*. 1991;178(2):375-7.
9. Acharya G, Morgan H. First-trimester, three-dimensional transvaginal ultrasound volumetry in normal pregnancies and spontaneous abortus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):575-9.
10. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361(4):379-87.
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 ;320(7251):1708-12.
12. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al Early risk factors for abortus: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(1):101-13.
13. Parnell AM, Rodgers JL. Seasonality of induced abortion in North Carolina. *Journal of Biosocial Science*. 1998, 30(3):321-332
14. Peterson DJ, Alexander GR. Seasonal variation in adolescent conceptions, induced abortions, and late initiation of prenatal care. *Public Health Rep*. 1992; 107(6): 701-706.
15. Weerasinghe DP, MacIntyre CR. Seasonality of births and abortions in New South Wales, Australia. *Med Sci Monit*. 2003; 9(12): 534-540.
16. Talukder SI, Haque A. Frequency of abortion in different seasons and age groups. *Mymensingh Medical Journal: MMJ*. 2003;12(1): 8-10.
17. Kallan JE, Enneking EA. Seasonal patterns of spontaneous abortion. *Journal of Bio Social Science*. 1992; 24(1):71-5.
18. Cohen IC, Bracken MB. Monthly variation in conceptions leading to induced abortion. *Social Biology*. 1977; 24(3): 245-250.
19. Weinberg CR, Moledor E, Baird DD and Wilcox AJ. Is there a seasonal pattern in risk of early pregnancy loss? *Epidemiology*. 1994;5(5):484-9.
20. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. 2014;1 (162):41-48.
21. Skret-Magierlo J, Wicherek L, Basta P, Galazka K, Sikora J, Wilk M, et al. RCAS1 decidual immunoreactivity during cesarean section

in scar decidualis: immune cell presence and activity. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(3):187-194.

22. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):635-649.

23. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10): 702-708.

24. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.*2013;346: f3676.