

22 Haftayı Geçemeyen Gebelikler

Pregnancies Ending Before The 22nd Week Of Gestation

Gökçen ÖRGÜL, Burcu SOYAK, Emine AYDIN, Atakan TANAÇAN, Murat ÇAĞAN,
Mehmet Sinan BEKSAÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Ankara, Türkiye

ÖZ**Amaç:** 22. gebelik haftası öncesinde değişik nedenlerle sonlanan gebeliklerin dökümü, sıklığının belirlenmesi ve düşüklere sınıflamasına yönelik dönemsel sınırlara netlik kazandırmak**Gereç ve Yöntemler:** 2005-2015 yılları arasında 22. gebelik haftasından önce gebeliği sonlanan, gerekli takip ve tedavisi tek bir hekim tarafından yapılmış olan 2172 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yıllar arasında aynı hekimin takip edip doğumunu gerçekleştirdiği hasta sayısı 10280'dir. Gebeliğini kaybeden hastalar 8 alt gruba ayrılmıştır; Grup 1: anembriyonik gebelikler, Grup 2: 5-10 hafta 6 gün arası gerçekleşen düşüklere, Grup 3: 11-13 hafta 6 gün arası gerçekleşen düşüklere, Grup 4: 14 hafta üzeri düşüklere, Grup 5: istemli küretajlar, Grup 6: gestasyonel trofoblastik neoplaziler (GTN), Grup 7: ektopik gebelikler ve Grup 8 :tıbbi terminasyonlar olarak belirlenmiştir. Grupların risk değerlendirilmesi "Beksaç Obstetrik İndeksi" (BOİp) ile yapılmıştır (yaşayan çocuk sayısı $+ \pi /10$)/Gravida.**Bulgular:** Gruplardaki toplam hasta sayısı incelendiğinde; 190 hasta 1. grupta, 934 hasta 2. grupta, 62 hasta 3. grupta, 80 hasta 4. grupta, 615 hasta 5. grupta, 41 hasta 6. grupta, 37 hasta 7. grupta ve 213 hasta 8. gruptadır. İstemli küretajlar, dış gebelikler, GTN ve tıbbi terminasyonlar çıkartıldıktan sonra 22 hafta altında düşük yapan hasta sayısı 1265 ve düşük oranı %10,7 olarak hesaplanmıştır. Ortalama gravida, parite ve düşük sayıları ise sırasıyla 2,4; 0,7 ve 0,7 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen, ilk 4 grupta BOİ p değerleri düşük saptanmıştır.**Sonuç:** 22. gebelik haftasını geçemeyen gebeliklerin doğum hekimliğindeki yeri önemlidir. Söz konusu tıbbi problemlerin yönetiminde hekimlere kolaylık sağlayacak pratik bir gruplama biçimi sunularak yeni bir standardizasyon önerisinde bulunulmuştur.**Anahtar Kelimeler:** Gebelik kaybı, Terapotik küretaj**ABSTRACT****Aim:** To itemize pregnancies ending before the 22nd week of gestation due to several reasons, determine the frequency and clarify classification of miscarriages with a time based systematic.**Materials and Methods.** Between 2005 and 2015, totally 2172 patients whose pregnancies were ended before 22nd gestational week and whose follow-up/ treatment were performed by a single physician were included in the study. Total delivery number was 10280 during this period. Individuals were divided into 8 groups: Group 1: blighted ovums, Group 2: abortions occurred between 5 and 10 weeks 6 days, Group 3: abortions occurred between 11 and 13 weeks 6 days, Group 4: abortions occurred after 14th week, Group 5: unwanted pregnancies, Group 6: gestational trophoblastic diseases, Group 7: ectopic pregnancies, Group 8: termination of pregnancies. Beksaç Obstetrik İndeksi" (BOİp) was used to assess the risk level by using the formula of (number of living child $+ \pi /10$)/Gravida.**Results:** There were 190 patients in Group 1, 934 in Group 2, 62 in Group 3, 80 in Group 4, 615 in Group 5, 41 in Group 6, 37 in Group 7 and 213 in Group 8, respectively. The number of patients with pregnancy loss before 22th gestational week was 1265 with 10.7 percent when unwanted pregnancies, ectopic pregnancies, gestational trophoblastic diseases and termination of pregnancies were excluded. The mean gravida, parity and abortion were 2.4; 0.7 and 0.7, respectively. Although there was no significant difference between the subgroups, BOİ p values were decreased significantly among groups 1-4.**Conclusion:** Pregnancies that do not exceed the 22nd week of gestation is important in the clinical practice. We presented a practical classification system of acilitate physicians in the management of such medical problems.

Giriş

Düşük gebeliğin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve klinik olarak kesinleştirilmiş gebeliklerin yüzde 15-20'si düşük ile sonlanmaktadır(1). Anne üzerinde olumsuz birçok etkisi olan bu durum aynı zamanda kişinin çevresinde yer alan bireyleri de etkilemektedir (2). Erken dönem gebelik kayıplarının (22 hafta öncesi spontan düşüklükler ve intrauterin eksitus olduğu saptanan fetüsler) büyük bir kısmında altta yatan neden belirlenmemektedir. Etiyolojisi saptanabilen sebeplere bakıldığında ise fetal kromozom bozuklukları ilk sırada yer almaktadır(3). Bununla birlikte, söz konusu geniş yelpazenin içinde uterusun yapısal bozuklukları (myom,septum vb.), endokrin bozukluklar (hipotiroidi, diyabet vb.), pıhtılaşma bozuklukları (trombofil, anti fosfolipid sendromu vb.), otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli nedenler yer almaktadır(4, 5).Gebeliğin sağlıklı bir çocuk doğması ile sonlanması hem klinisyenlerin hem de ailelerin en büyük beklentisidir. Bu durum her zaman mümkün olmamak ve gebeliğe özgü bazı olumsuz sonuçlar ile karşılaşmaktadır. Düşüklerin yanısıra ektopik gebelik, gestasyonel neoplazik hastalıklar (GTN) gibi istenmeyen gebelik sonuçları da gelişebilmekte ve tedavi edilmediği takdirde anne hayatını tehdit eder hale gelebilmektedir (6-8).

Öte yandan prenatal tarama ve prenatal tanı uygulamaları antenatal bakım programlarının ayrılmaz bir parçası olmuştur. Fetusun yaşama bağdaşmayacak değişik sağlık sorunlarının (kromozom bozuklukları, konjenital yapısal anomaliler ve değişik gen hastalıkları) saptanması halinde ve anne sağlığını riske sokacak durumlarda gebelik sonlandırılmaları düşünülebilmektedir(9). Etik ve yasal boyutu olan bu gibi durumlarda her toplumun belirlenmiş stratejilere sahip olması gerekmektedir. Ülkemizde, 2827 sayılı "Nüfus Planlaması Hakkında Kanun" ve bu yasaya bağlı yönetmelikler çerçevesince uygulamalar yapılmaktadır. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneğinin 2003 tarihli Ankara Deklarasyonu'na göre 24 haftanın üstündeki gebelik sonlandırılmaları etik kabul edilmemektedir. Bu arada yasal boyutuda dikkate almak gerekmektedir(10). Medeni kanununun 28nci maddesine göre, cenin (fetus) sağ doğmak kaydıyla anne rahmine düştüğü andan itibaren hak sahibi kabul edilmektedir. 2003 Ankara deklarasyonu "ana rahmine düşme" tanımını implantasyon olarak tanımlamaktadır (11).

Bu çalışmanın amacı;22 hafta öncesinde değişik nedenlerle sonlanan gebeliklerin dökümü ve kendi içindeki sıklığının belirlenmesidir. Ayrıca, düşüklerin yönetiminde kolaylık sağlayacak yeni bir gruplama biçimi oluşturulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya 2005-2015 yılları arasında 22. gebelik haftasından önce farklı sebepler nedeniyle gebeliği sonlanan, gerekli takip ve tedavisi tek bir hekim tarafından yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Terapötik küretaj, tıbbi nedenli tahliye (12 haftadan küçük) ve tıbbi nedenli tahliye (12 haftadan büyük) tanı kodları ile hastane bilgisayar sistemindeki kayıtlı hasta verileri"Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Bilgi İşlem Daire Başkanlığından" etik kurul onayı ile alınmıştır. Elde edilen 9653 hastanın verileri tek tek incelenmiştir. Gebelik olmayan (jinekolojik endikasyonlu küretajlar) ya da hatalı tanı kodu girilmiş olan hastalar çıkartıldıktan sonra kalan 2172 hasta çalışma grubu olarak ele alınmıştır. Bu yıllar arasında aynı hekimin takip edip doğumunu gerçekleştirdiği hasta sayısı ise 10280 olarak bulunmuştur.

Gebelik haftası tayini için son adet tarihi ve ultrasonografik ölçümler kullanılı-

mıştır. Gebelik haftasında uyumsuzluk olması durumunda ilk trimester CRL (baş popo mesafesi) ölçümü esas alınmıştır. Hastaların yaşı ile gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı gibi demografik verileri not edilmiştir. Maternal hastalıklar ve saptanabilen fetal anomaliler ayrıca değerlendirilmiştir. Tüm hastaların son gebeliklerindeki "Beksac Obstetrics Index" (BOIp) değeri hesaplanmıştır ve bunun için (yaşayan çocuk sayısı + π /10)/Gravida) formülü kullanılmıştır (12).

Hastalar toplamda 8 ayrı gruba dağıtılarak incelenmiştir. Bunlar sırasıyla;Grup 1: anembriyonik gebelikler, Grup 2: 5-10 hafta 6 gün arası gerçekleşen düşüklükler ve intrauterin eksitus olduğu için sonlandırılanlar, Grup 3: 11-13 hafta 6 gün arası gerçekleşen düşüklükler ve intrauterin eksitus olduğu için sonlandırılanlar,, Grup 4: 14 hafta üzeri düşüklükler ve intrauterin eksitus olduğu için sonlandırılanlar,,Grup 5: istemli kürtajlar,Grup 6: GTN,Grup 7:ektopik gebelikler ve Grup 8:tıbbi terminasyonlar olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların tanımlanması ve kendi içindeki hasta dağılımı

	Tanım	Hasta Sayısı	Yüzde
Grup 1	Anembriyonik gebelikler	190	8,7
Grup 2	11 hafta altı gerçekleşen düşüklükler	934	43
Grup 3	11-13 hafta 6 gün arası gerçekleşen düşüklükler	62	2,9
Grup 4	14 hafta üzeri düşüklükler	80	3,7
Grup 5	İstemli kürtajlar	615	28,3
Grup 6	Gestasyonel neoplazik hastalıklar	41	1,9
Grup 7	Ektopik gebelikler	37	1,7
Grup 8	Tıbbi terminasyonlar	213	9,8

Erken gebelik haftası kayıplarında;transvajinal ultrasonografide 20 mm üzerindeki gebelik kesesi içerisinde fetal yapı izlenmemesi durumunda "anembriyonik gebelik", CRL 5 mm ve üzeri olduğu durumlarda fetal kalp atımının izlenmemesi durumunda "intrauterin eksitus" tanısı koyulmuştur. "İstemli küretajlar" yalnızca fetusun 10 haftayı geçmediği ve her iki ebeveynin imzalı onamı olduğu durumlarda yasal sınırlar içerisinde gerçekleştirilmiştir. "GTN" tanısı için klinik şüphe duyulan hastalardan elde edilen materyaller patolojik olarak incelenmiş ve tanı histopatolojik olarak kesinleştirilmiştir. Benzer şekilde "ektopik gebelik" şüphesi olan hastalarda, tanı ya klinik olarak yada histopatolojik olarak doğrulanmıştır.Maternal ya da fetal bir nedenden ötürü "tıbbi terminasyon" kararı perinatolog, neonatolog, patolog tarafından oluşturulan "Perinatoloji Konseyi" tarafından onaylandıktan sonra uygulanmıştır. On hafta altında düşük yapan hastalara D&C uygulanmıştır. Daha büyük hafta gebeliklerde ve terminasyon kararı alınan hastalarda medikal abortus ve sonrasında (gerekli hallerde) D&C uygulanmıştır. GTN ve ektopik gebelik tanısı alan hastalar ya medikal (metot- reksat)yada cerrahi olarak tedavi edilmişlerdir.

Elde edilen verilerin istatistiksel incelemesi için "SPSS Statistics Premium 23V" programı kullanılmıştır. Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı "Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan" elde edilmiştir.

Bulgular

Gruplardaki hasta sayısı dağılımı incelendiğinde; 190 hasta 1.grupta, 934 hasta 2.grupta, 62 hasta 3.grupta, 80 hasta 4.grupta, 615 hasta 5.grupta, 41 hasta 6.grupta, 37 hasta 7.grupta ve 213 hasta 8.gruptadır.

Spontan düşükleri sınıflandırabilmek ve kendi arasındaki dağılımlarını anlayabilmek için ilk 4 grup kendi içlerinde tekrar değerlendirildi. İstimli küretajlar, dış gebelikler, GTN ve tıbbi terminasyonlar çıkartıldıktan sonra "22 hafta altında düşük yapan" hasta sayısı 1265 ve spontan düşük oranı %10,7 (doğum yapan hastalar eklendiğinde) olarak hesaplanmıştır. Bu hastalara ait veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo2: 22 hafta altında spontan düşük yapan hastaların demografik verileri

	N	%	Ort. gebelik Süresi (gün)	Gravida	Parite	Yaşayan Çocuk	Abort	Yaş	BOİp
Grup 1	190	15	-*	2,4	0,8	0,7	0,6	32,5	0,5
Grup 2	934	73,8	54,1	2,4	0,7	0,7	0,7	32,2	0,4
Grup 3	61	4,8	77,6	2,7	0,9	0,8	0,7	32,4	0,4
Grup 4	80	6,3	104,3	2,8	0,9	0,8	0,8	31,6	0,4
Toplam	1265		59,1*	2,4	0,7	0,7	0,7	32,2	0,4

*anembriyonik gebeliklerin istatistiksel analizde dışlanmıştır.

Onbir hafta altında gerçekleşen düşüklerin yüzdesi 73,8 iken; azalan sıklık sırasına göre anembriyonik gebelikler %15, 14 hafta üzeri düşükler %6,3, 11-14 hafta arası düşükler %4,8 olarak hesaplanmıştır. Bu grupta yer alan hastaların ortalama gravida, parite ve düşük sayıları sırasıyla 2,4, 0,7 ve 0,7 olarak hesaplanmıştır. Annelerin düşük yaptığı andaki ortalama yaşı 32,2 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Anembriyonik gebelikler (net hafta tayini yapılmadığı için) dışlandıktan sonra kalan hastaların ortalama düşük zamanı 8 hafta 4 gün (59,1 gün) olarak bulunmuştur. Gruplara tek tek bakıldığında ise bu değer; grup 2 için 7 hafta 6 gün, grup 3 için 11 hafta 5 gün ve grup 4 için 14 hafta 6 gün olarak bulunmuştur. Bu gruplarda mevcut gebelikler için hesaplanan BOİp değerleri grup 1'de $0,5 \pm 0,25$, grup 2'de $0,4 \pm 0,22$, grup 3'te $0,4 \pm 0,21$ ve grup 4'te $0,4 \pm 0,21$ olarak hesaplanmıştır ve gruplar arasında istatistik olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

Tıbbi terminasyon uygulanan 212 hastanın endikasyonlara göre dağılımı şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1: Tıbbi terminasyon uygulanan hastaların endikasyonlara göre dağılımı (mat. hast: maternal hastalıklar, iuex: intrauterin ölümler, emr: erken membranrüptürü)

Bu grupta yer alan hastaların 167'sinde fetusun sağlık problemleri (kromozomal bozukluklar, konjenital anomaliler, tek gen mutasyonları vb), 24'ünde erken membran rüptürü, 14'ünde ciddi maternal hastalık (malignite, kalp yetmezliği, skolyoz vb), 3'ünde nedeni anlaşılamayan intrauterin eksitus, 2'sinde konjenital enfeksiyon (CMV ve toxoplazmosis), 2'sinde preterm eylem saptanmıştır.

Çalışma grubunda yer alan 167 fetusta "saptanabilir" çeşitli problemler tespit edilmiştir ve tamamı grup 8'de yer almaktadır. Bu 167 hastanın 43'ünde kromozom bozukluğu, 30'unda SSS anomalisi, 16'sında çoklu sistem anomalisi, 15'inde kardiyak anomali, 14'ünde hidrops fetalis ve kalan 49'unda farklı anomaliler saptanmıştır. Bu hastaların tanı alma haftaları incelendiğinde 131 (%78,4) fetusun 14'üncü gebelik haftası sonrasında tanı aldığı görülmüştür. Kalan 36 hastanın ise 14 hafta öncesinde tanı aldığı ve bu fetuslarda özellikle ailesel geçişli hastalıklar (spinal muskuler atrofi, glikojen depo hastalıkları vb) ve kromozomal bozuklukları (trizomi 21, monozomi X gibi) olduğu görülmüştür.

Çoğul gebeliklere bakıldığında 17 ikiz ile 1 dördüz gebelik saptanmıştır. Çoğul gebelikler spontan düşük yapan hastaların %1,2'sini (istimli küretaj, ektopik gebelik ve GTN grubu çıkartıldığında) oluşturmaktadır. İkiz gebeliklerde toplam 3 anomalili fetus saptanmıştır ve bu gebeliklerin tamamının monokoryonik monoamniyotik olduğu görülmüştür. Bu fetuslarda açık nöral tüp defekti, fallot tetralojisi ve trizomi 13 saptanmıştır. Erken membran rüptürü veya iyatrojenik preterm eylem nedeniyle 26 hastanın düşük yaptığı görülmüştür. Spontan düşük yapanların %1,8'ini bu grup oluşturmaktadır.

Grup 5'te yer alan istimli küretaj grubunda; 4 konjenital enfeksiyon şüphesi, 86 teratojen maruziyeti ve 23 ciddi maternal hastalık bulunmaktaydı. Tıbbi terminasyon kararı alınmasını beklemeyen ve ciddi anksiyetesi olan bu 113 hasta, istimli kürtaj grubunun yaklaşık beşte birini oluşturmaktaydı.

Tartışma

Olumsuz gebelik sonuçları farklı kategori ve isimler altında sınıflandırılmaktadır. Özellikle klinik uygulamada; GTN ve ektopik gebeliklerin tanı, tedavi ve sınıflandırmaları nettir (13, 14). Düşükler için kaçınılmaz, septik, inkomplet gibi sınıflandırma yöntemleri zaten olmakla birlikte (15), yalnızca düşük haftası göz önüne alınarak oluşturulacak yeni bir sınıflandırma ile klinisyenlere kolaylık sağlanacaktır.

Düşükler ile özellikle gebeliğin erken haftalarında sık karşılaşmaktadır. Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki, gebe olduğunu bilen kadınlarda spontan gebelik kaybı %8-20 arasında gerçekleşmektedir. Tüm düşükler incelendiğinde bunların %80'i ilk 12 hafta içerisinde gerçekleşmektedir (16, 17). Ancak daha kapsamlı çalışmalarda bu verilere kimyasal gebeliklerde eklendiğinde düşük oranı %31'e kadar çıkmaktadır (15). Bizim çalışmamızda spontan düşük oranı literatüre benzer şekilde yüzde 10,7 idi. Gebelik haftası göz önüne alınarak incelendiğinde, tüm düşüklerin %88,8'inin on bir haftadan önce (grup 1 ve 2) gerçekleştiği gözlenmiştir.

Sağlıklı kadınlarda spontan düşük ile ilişkili en önemli risk faktörü ileri anne yaşıdır. Yapılan bir çalışmada anne yaşının artması ile düşük arasındaki pozitif ilişki yansıtılmış ve 40 yaş üstünde oran %40'a kadar çıkmaktadır (18). Bizim hasta grubumuzda ortalama anne yaşı 32,2 olarak hesaplanmıştır ancak düşük yapılan haftalarda maternal yaş ortalaması benzer idi.

Düşük ile ilişkili bir diğer risk faktörü ise hastanın daha önceden en az bir kez düşük yapmış olmasıdır. Bir kez düşük yapan kadında düşüğün tekrarlama olasılığı %20, 2 düşüktan sonra %28 iken 3 düşüktan sonra bu oran %43'e kadar çıkmaktadır (19). Gravida ile düşük riski arasındaki ilişki ise net değildir ve çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (20, 21). Bizim çalışmamızda 22 hafta altında spontan düşük yapan hastaların gravidası 2,4, önceki düşük sayısı 0,7 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda, grupların risk durumları "BOİp" kullanılarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistik olarak önemli fark bulunmamıştır. Ancak, BOİp değerleri tüm gruplarda genel olarak düşük izlenmiş olup, bu hastalarda kötü obstetrik öykü sıklığı yüksek olarak gözlenmiştir.

Yapısal anomaliler ve kromozom hastalıkları gibi fetal nedenler de düşük etiolojisinde önemli yer tutmaktadır. Kromozom hastalıkları tek başına ele alındığında %85'inde anöploidi, %10'unda triploidi ve %4'ünde tetraploidi alta yatan neden olarak saptanmıştır (22). Onbir hafta altında gerçekleşen düşükler ve boş gebeliklerde kromozom bozuklukları %50 etiyolojik neden olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, gebelik haftası ilerledikçe kromozom hastalığına bağlı düşük riski de azalmaktadır (23). Bizim çalışmamızda 43 hastada kromozom

anomalisi tespit edilmiştir. Tüm düşük materyallerine rutin genetik inceleme yapılmadığı için bu sayı oransal olarak az görünmektedir. Konjenital yapısal anomaliler de spontan düşüklere diğer bir önemli nedenidir. Teratojenik ajanlar, travma (amniyotik bant) ve maternal hastalıklar (diyabet- kaudal agenezi gibi) yapısal anomaliler ve düşüklere neden olabilmektedir(24). Çalışma grubundaki 167 hastada yaşamla bağdaşmayan bir yapısal anomali saptanmıştır ve bu gebeliklerin tamamı sonlandırılmıştır.

Düşük tehdidi ve erken gebelik dönemi fetal kayıpları (22 hafta öncesi) dikkatli bir şekilde yönetilmesi gereken obstetrik komplikasyonlardır. Takdir edileceği üzere her komplikasyonun altında yatan bir nedeni vardır fakat nedeni bilinmeyen tıbbi problemlerin tedavisi yoktur. İleri tıpta prensip; nedene yönelik önlem alınması, tedavilerin planlanması, prognozun belirlenmesi ve gelecekte aynı problemle karşılaşmamak için gerekli işlemlerin yapılmasıdır. Bu aşamada aynı tıbbi dilin kullanılmasında fayda vardır. Ayrıca, düşük nedenine yönelik yaklaşımlarda "FePUMaÇe" (Fetus-Plasenta-Uterus-Maternal-Çevresel) kavramının kullanılması düşünme sistematiği açısından hekime avantaj sağlamaktadır. Önermiş olduğumuz gruplama sistemi tabanlı FePUMaÇe yaklaşımının düşük tehdidi ve erken gebelik dönemi fetal kayıplarının yönetiminde kolaylık sağlayacağına inanmaktayız (25).

Sonuç

22nci gebelik haftasını geçemeyen gebeliklerin doğum hekimliğindeki yeri önemlidir. Söz konusu tıbbi problemlerin yönetiminde hekimlere kolaylık sağlayacak pratik bir gruplama biçimi sunulmuştur. Sorun, fetal kayıpların nedenlerinin çok farklı olması ve her zaman net bir biçimde belirlenememesidir. Altta yatan muhtemel biyolojik olayların bu yaklaşımla daha uyumlu bir biçimde sınıflandırılması mümkün görünmektedir.

Kaynaklar

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(2):76-83.
2. Nikčević AV, Kuczmierczyk AR, Nicolaidis KH. The influence of medical and psychological interventions on women's distress after miscarriage. *Journal of Psychosomatic Research.* 2007;63(3):283-90.
3. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. *Human Genetics Berlin: Springer-Verlag.* 1987:233-44.
4. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1313-20.
5. Esin S, Beksaç S, Balcı S. Successful Management of the Pregnancy Complicated with Thrombophilia, Uterine Unicorn and Previous Pregnancy Loss: A Case Report. *Gynecol Obstet Reprod. Med.* 2006;12(3).
6. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1218-23.
7. Turgal M, Beksaç MS. Molar Pregnancy and Poor Obstetrics Outcome: Retrospective Evaluation of Six Cases. *J. Med. Cases.* 2016;7(6):239-41.
8. Sari N, Işık H, Başar H, Seven A, Bostancı A. The Role of Beta-hCG Progesterone and Creatine Kinase in the Early Diagnosis of Ectopic Pregnancies. *Gynecol Obstet Reprod. Med.* 2016;19(3).
9. Sedgh G, Singh S, Shah IH, Åhman E, Henshaw SK, Bankole A. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *The Lancet.* 2012;379(9816):625-32.
10. M. Sinan Beksaç MÇ, Şebnem Akipek Öcal ve Tuğrul Katoğlu. Embriyo ve Fetus; Etik ve Yasal Boyut. In: M.Sinan Beksaç ŞAÖ, Tuğrul Katoğlu editor. *Doğum Hekimliği Maternal-Fetal Tıp'ta Etik Ve Yasal Boyut.* Ankara: Mebas Medikal Basın Yayın Ltd.Şti.; 2004.
11. Ed. BS. Doğum Hekimliği Maternal-Fetal Tıpta Etik ve yasal Boyut. Ankara: Medikal Network; 2004.
12. Beksaç MS, Aydın E, Tuğral M, Karağaoğlu E. An Obstetrics Index for the Assessment of Risk Levels of "High Risk Pregnancy" Groups. *Gynecol Obstet Reprod. Med.* 2016;21(1).
13. Akkurt MÖ, Karakoç G, Doğan MM, Yalçın Y, Tatar B. Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri. *JGON.* 2015;12(4).
14. Shih I-M, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J. Gynecol Pat.* 2001;20(1):31-47.
15. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2000;14(5):839-54.
16. 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.
17. Guvendag Guven ES, Okur H, Beksaç MS. Placental fas/fas ligand expression in early pregnancy losses. *Am. J. Reprod. Imm.* 2008;60(1):1-7.
18. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708-12.
19. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am. J. Epid.* 2000;151(1):98-105.
20. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Hum. Reprod.* 1991;6(9):1332-7.
21. Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early Human Development.* 1982;7(2):165-78.
22. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2, PART 1):202-9.
23. Romero S, Geiersbach K, Paxton C, Rose N, Schisterman E, Branch D, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultr. Obstet Gynecol.* 2015;45(1):89-94.
24. Stevenson RE, Solomon BD, Everman DB. *Human malformations and related anomalies: Oxford University Press;* 2015.
25. M. Sinan Beksaç SAE. Fetal Kayıp. In: Beksaç MS, editor. *Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekoloji-I.* Ankara: Medical Network; 2006. p. 1205-9.