

Bölüm 1

ABORTUS (GEBELİK KAYBI)

Serkan KUMBASAR¹

ABORTUSLAR

Abortuslar ,antenatal dönemin birinci ve ikinci trimesterde kanama yapan nedenler arasında ilk sırayı alır.Dünya Sağlık Örgütü, abortusu, gebelik materyalinin 20. haftadan önce kaybedilmesi veya sonlandırılması veya fetüsün < 500 gram altında doğması olarak tarif etmektedirler (1) Spontan abortuslar, gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonudur (2)Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır(3).

Meydana geliş zamanları, meydana geliş şekilleri, klinik durumları ve tamamlanma şekillerine göre abortuslar gruplara ayrılarak sınıflandırılabilir

Meydana geliş zamanına göre abortuslar

1. Subklinik abortuslar(biyokimyasal gebelik).

Fekondasyondan hemen sonraki günlerde abortun olduğu zamandır.Bu nedenle kadınlar gebe kaldığını bilemez, sonuçta ,ya zamanında menstrual kanama veya birkaç gün geciken menstrual kanama ile gebelik sonlanır(4).Bu olgularda gebelik testleri (bhcg) pozitifdir. Embriyo çok küçük olduğundan gestasyonel kese intrauterin veya extrauterin ultrasonografide görülemez.Stabil olgularda ek müdahale gerek yoktur.Seri beta hcg testi yapılarak hcg seviyeleri sıfırlanana kadar bu olgular takip edilmelidir(5)

2. Erken abortus:0-12.Gestasyonel haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır(6)

3. Geç abortuslar:13-20 Gestasyonel haftaları arasında oluşan abortuslardır (7)

Meydana geliş şekline göre abortuslar

1.Spontan abortuslar: Cerrahi veya medikal girişim olmaksızın istenen bir gebeliğin abortusla sonlanmasıdır.Tanı alan gebeliklerin %18-20'si spontan abortusla sonuçlanırken ,gebeliklerin çoğu (%30-60) beklenen menstrual siklus civarında kaybedilir ve tanı konulamaz.(8)

¹ Başaistan, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma hastanesi, doktor1977@hotmail.com

2.Provake ,(indüklenmiş) abortuslar:Bu olgularda kendi aralarında iki bölüme ayrılırlar

a)**Terapötik abortuslar:** Gebeliğin devamı annenin veya fetusun sağlığını tehlikeye sokacak sorunlar meydana getiriyorsa veya fetusun yaşama bağdaşmayacak anomalileri var ise bu tür olguların 20. Gebelik haftasından evvel zorunlu bir şekilde hekim tarafından sonlandırılmasına denir (9)

b)**İstemli abortuslar:**Anne veya fetusun sağlığını tehdit edecek hiçbir tıbbi endikasyon veya sorun olmadan isteğe bağlı istenmeyen bir gebelik olgusunun 10. haftadan evvel sonlandırılmasıdır.(10)

Tamamlanma şekillerine göre abortuslar:

a)**Komplet Abortus**(Tam düşük):Embriyo veya fetüs eklerinin tamamının uterus kavitesinin dışına atılmasıdır.Gebelik materyali atıldıktan sonra servikal os kapanır.Aşırı kanama ,kramp tarzı ağrı ile gebelik materyalin atılması tipiktir. Düşük meydana geldikten sonra ağrı genellikle kesilir (11). Herhangi bir ek müdahaleye gerek yoktur.Ulasonografide uterusda gestasyonel kese olmadan kalınlaşmış bir endometrium görüntüsü mevcuttur.Komplet abortusda ek müdahale gerektirecek endometrial kalınlık konusunda net bir sınır değer belirli değildir. Tanının net olmadığı durumlarda seri bhcg düzeyi ile takib yapılır.Komplet abortta serum bhcg seviyeleri hızla düşer .(12)

b)**İnkopmlet Abort**(Kısmi Düşük):Embriyo ve fetüs eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının kavitede kaldığı durumdur.Serviks açık ve silinmiştir, eşlik eden kanama vardır.(1) 10. Gebelik haftasından evvel fetüs ve plasenta genellikle birlikte atılır.10. gebelik haftası ve daha büyük gebeliklerde fetüs ve plasanta ayrı ayrı atılır.İnkomplet abortun tedavisinde 3 yönetim seçeneği vardır:küretaj(başarı%95-100), misoprostol (başarısızlık oranı %5-30), bekleme tedavisi (başarısızlık oranı %25).(1)Misoprostol ve bekleme tedavisi uterin enfeksiyonu olan veya klinik olarak stabil olmayan olgularda uygulanmamalıdır.(13)

Klinik Durumuna Göre Abortuslar

a)**Abortus imminens:**Gebeliğin 20 .haftasından evvel servikal kanal kapalı iken vaginal kanamanın olması durumudur. Düşük tehditi anlamına gelir. Tüm gebeliklerin %20 sinde görülür.Fetal kardiyak aktivite vardır.Vaginal kanamaya suprapubik hassasiyet,hafif kramplar,pelvik basınç veya persistan bel ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir(14).Abortus imminens vakalarının çoğunda gebelik kaybı olmaz ancak bu olgularda plasenta previa, ablasyo plasenta, plasantanın elle çıkarılması,sezaryenle doğum, erken membran rüptürü. Preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, intrauterin büyüme kısıtlılığı ,fetal ve neonetal ölüm riski

gibi olumsuz gebelik sonuçları arttığı tespit edilmiştir.(15,16).Kesin tedavisi yoktur.Gözlem tedavisi yapılır.Yatak istirahatının önerilmekle birlikte ,gebelik sonuçlarına etkisi yoktur.Progesteronun tedavisinin etkinliği net değildir.

b)**Abortus insipiens:** Kaçınılmaz,durdurulamayn düşük anlamına gelir.Servikal kanal açıktır.Kasıklarda kramp tarzında ağrı belirgin olup, kanama miktarı fazladır. Amniyon zarı yırtılmış olabilir, fetüs ve ekleri çoğunlukla eksternal servikal kanaldan görülebilir.. Tedavide küretaj önerilmelidir(11)

c) **Missed abortus:** Embriyonun veya fetüsün ölü bir şekilde servikal kanal kapalı iken fark edilmeden günler veya haftalar boyunca intrauterin durumda bulunmasına denir. Missed abortta progesteron ,östrojen, sex hormon bağlayıcı globin,testesteron gibi hormonlar azalırken farklı olarak kortizol seviyesi artar.

Amerikan radyoloji derneğinden tarafından olası bir intrauterin canlı fetüsün zarar görmemesi için missed abort tanı kriterleri belirlenmiştir. Amerikan radyoloji derneğinden önerisine göre missed abort tanını koyarken öncelikle trans abdominal usg yerine her zaman transvaginal usg kullanılmalı, fetal kalb atımının değerlendirilmesi için M-MOD görüntüleme kullanılmalı,erken dönemde embriyoyu degerlendirmede doppler usg kullanılmamalıdır.Ultrasonografik olarak CR-L(Baş-Popo mesafesi)=7mm veya üstünde fetal kalb atımının olmaması,ortalama gebelik kesesinin çapı=25 veya üzerinde olmasına rağmen embriyonun gözükmemesi,Gebelik kesesi ve yolk salk izlendikten 11 gün sonra fetal kalb atımının olmaması, sadece gebelik kesesi görüldükten 2 hafta sonra fetal kalb atımının izlenmemesi durumunda missed abort tanısı konulabilir.(17,18) Anembrionik gebelik de missed abortus olarak görülmektedir. Anembrionik gebeliğin küretaj materyalinde ençok monozomi-x görülür.

Missed aborrta semptom olarak kanama ve ağrı minimaldir.Missed abort da ölü fetüs dokusundan salınan doku tromboplastini dolaşıma karışarak dissemine intravaskuler koagulopati tablosuna sebep olabilir. Bu yüzden en kısa sürede gebelik tahliyesi yapılmalıdır.Tedavi öncesi dic paneli kontrol edilmelidir.(19)

d)**Tekrarlayan gebelik kaybı:**20 haftanın altında (ve/veya 500gr altında) ardışık birbirini takip eden 3veya daha fazla gebelik kaybına denir. Görülme sıklığı %1-2'tür. 2 veya daha fazla fetal kayıp olduğunda araştırılmalıdır.(20)Tekrarlayan 5 gebelik kaybindan sonra bile canlı gebelik elde etme oranı yüzde 50 dir .Tekrarlayan gebelik kayıplarının çoğunun sebebi idiopatikdir.Bilinen sebepler arasında genetik, anatomik, immün, trombofilik ve endokrinolojik nedenler bulunur.(21)

e) **Septik abortus:**İstege bağlı küretajın yasal hale gelmesinden sonra anne ölümlerine neden olabilen tehlikeli vede enfektif septik abortlar büyük oranda azalmıştır.buna rağmen hem spontan hemde induklenmiş abortlarda enfeksiyon

ajanları myometrumu invaze ederek parametrite peritonite ve septisemiye neden olabilirler. Bu septik tabloya sebep olan patojenler vajen florasına aittirler. Özellikle en korkulanı *S. pyogenes*'in meydana getirdiği nekrotizan enfeksiyon ve toksik şok sendromudur (22). *Clostridium perfringens*, *Clostridium sordellii* gibi virulansı düşük organizmalarda benzer şekilde toksik şok sendromu yaparak maternal ölümlere sebep olabilirler (23).

Klinikde ateş kötü kokulu akıntı, karında ve servikal muayenede şiddetli hassasiyet vardır. Gecikmiş olgularda DİC bulguları bulunur. Tedavi olgunun hospitalize edilerek geniş spectrumlu antibiyotiklerin derhal uygulanmasını içerir. Eğer uterusda rest düşündüren bulgular var ise o zaman vakum küretaj uygulanabilir. Çoğu olgu tedaviye birkaç gün içinde cevap verir. Olgular afebril olduklarında oral antibiyotik yazılmasına gerek olmadan taburcu olabilirler. Eğer nadir de olsa klinik kötüleşme ve yaygın peritonit varlığında görüntüleme yöntemlerinde uterus duvarlarında hava imajı görülmesi durumunda laparotomi endikasyonu vardır. Uterus nekrotik ise histerektomi yapılabilir. (24)

İnsidans

Spontan abortlar reprofüktif dönemdeki kadınların en fazla görülen tıbbi problemi- dir. Klinik olarak tanı konulan gebelerin %20 si abort ile sonuçlanır. Biyokimyasal gebelik kayıplarında dahil edildiğinde bu oran %31'e çıkmaktadır (25). Spontan abortların %80 i ilk trimestirde meydana gelir. Abort ihtimali hafta arttıkça azalır ve 14. Haftada %2 kadar düşer (26).

Etioloji

Abortuslarda etiolojik faktörler oldukça fazladır. Bu nedenle etiolojik faktörleri 3 grupta sınıflandırabiliriz.

- Embriyoya ait faktörler
- Maternal faktörler
- Paternal faktörler

Embriyonel faktörler

Spontan düşüğe neden olan embriyonel faktörler, çoğu kez ilk trimestirde görülürler. Tüm düşüklerin yaklaşık yarısı öploid (normal karyotip) düşüklerdir. Embriyonik olarak diğer kısımdaki kayıpların yaklaşık yarısında ise kromozomal anomaliler vardır. Bu grupta en sık karşılaştığımız neden, kromozom sayısı bozukluklarıdır. kromozomal anormalliklerin yüzde 95 maternal kaynaklı, yüzde 5 ise paternal kaynaklı gametogenez kusurundan kaynaklanır. (27)

En sık otozomal trisomiler(%50-60) görülür,ardından%9-13 oranında monozomi X ve %11-12 arasında triploidiler görülür. Trisomi olgularında sıkça 16. Kromozomda görülür, hiç bir yenidoğanda görülmemesi oldukça fatal etkili olduğunu gösterir. Trisomiler abortus materyallerinde 1. kromozom dışındaki tüm kromozom için tanımlanmıştır .22. ve 21.kromozomlardaki trisomiler ikinci sırada yer alır ve yenidoğanda 21. Trisomiye rastlanması nedeni ile fatal etkili olmadığı düşünülmektedir. Trisomi olgularında esas patoloji maternal yaş ile orantılı artan birinci mayoz bölünmesi sırasındaki homolog kromozomların ayrılmama durumudur.(non disjunction). (27,28)

İkinci sıklıkla kromozom anomalisi monozomi X(45XO) olgularıdır. Monozomi x dışındaki monozomiler ise nadirdir ve hayatla bağdaşmaz. olgularına hiç rastlanmamıştır. (28)

Triploidiler ise daha çok hidropik veya molar gebelikle ilişkili bulunmuştur. Parsiyel moller genellikle erken gebelik haftalarda düşük ile sonuçlanır.İleri haftalarda kadar yaşayan fetuslarda deformasyon gözüktür.Maternal ve paternal yaşın ileri olması triploidi insidansını arttırmaz. Tetraploidik fetuslar nadiren gözüktür ve erken haftalarda abort ile kaybedilir.(28)

Maternal faktörler

Anneye ait faktörler daha ziyade 1.trimestir sonu ile 2. Trimestir abortuslarına neden olurlar.

Enfeksiyonlar: Apendisit , pyelitis gibi bazı akut enfeksiyonlar genel septisemi ve yüksek ateş yaparak uterus aktivitesini arttırıp, düşüğe neden olabilirler.

Listrezosis ,toxoplamosis ,rubella ,daha az sıklıkla brusellozis ,clamidya ve diğer bazı bakteriyel enfeksiyonlardada spontan abort insdansı artmıştır.Bu tür olgularda abortuda gidiş nedeni olarak fetusun enfeksiyondan direkt etkilenmesinden ziyade, enfeksiyonun uterus duvarına penetre olup, trnsplasental yolla korion ve amniin sıvısına geçerek bir korioamnionit tablosu neden olması suçlanmaktadır. Oluşan korioamnionit enfeksiyonu ise prostogalndinlerin salınmasını tetikleyerek uterus kontraksiyonlarına sebep olmakta ve böylece düşük meydana gelmektedir.trepnoma pallidium olgularında ise spiroketler plasanta bariyerini geçerek ,geç dönemlerde fetal abort yada fetal ölümlere sebep olabilmektedir.Üreoplasma urealiticum, mycoplasma hominis ,hiv-1,cmv,hsv gibi etkenlerin abortusla ile ilişkisi net degildir.(29)

Periodontal polimikrobial enfeksiyon düşük riskini 2-4 kat arttırdığı ve bakteriyel vaginosis de özellikle 2. Trimestirde düşüklere yol açtığı gösterilmiştir.(30)

Endokrin anormallikler

Luteal faz defekti, İnsülin bağımlı Diyabetes mellitus, Hipotiroidi,hipertiroidi,obesite spontan abortus riski artmıştır.(31,32)

Medikal hastalıklar

Annenin renal ve hipertansif hastalıklar,çölyak hastalığı, tüberküloz,Wilson hastalığı,von willebrand hastalığı, siyanotik kalb hastalıkları,inflamatuar barsak hastalıkları, ve karsinomatozis gibi kronik yıkım yapan hastalıklar, kollajen doku hastalıklarında (SLE)spontan abortus insidansında artış vardır.Annede ki endometriozis spontan abortus insidansının artırdığı bildirilmektedir.(1,33)

Beslenme

Çok ileri derecede beslenme bozuklukları veya morbid obezite artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir. (34)

Toksik nedenler ve çevresel faktörler

Alkol,amfetamin,5 rad' dan fazla radyasyon, antineoplastik ajanlar(metotreksat, aminopterin), günde 10 adetten fazla sigara kullanımı,500mg üzeri kafein alımı ile abort riski artar. Benzen, arsenik ,etil oksid, bisfenol fitalatlar,poliklorinli bifeniller,ddt abort riskini artıran çevresel faktörlerdir. Günde 3 saatten fazla nitrik okside soluyan teknisyenlerde de abortus riskinin arttığı gösterilmiştir. Sitotoksik kemoterapötik ajanlar hazırlayan hemşirelerde de düşük riskinde hafif bir artış saptanmıştır.(1,35,36)

Travma

Delici veya ateşli silahlarla direkt uterus yaralanmaları veya amniosentez gibi girişimlerde abort riski artmıştır.İndirekt travmalarda (trafik kazaları ,elektrik çarpmalarında)gebelik kaybına sebep olabilirler.(1)

Genital organ anomalileri

Uterus kavitesini çok azaltan konjenital anomaliler,(füzyon bozuklukları,bikornuat ,septat uteruslar), submukoz ve intramural myomlar geç spontan abortus insidansını artırır.(1,37,38) Keza intra uterin şineşiler ,cervikal yetmezliklerde ve plasental anomalilerde abort ihtimali artar.(1,39) İntrauterin dönemde des mazuzyeti kalan kız çocuklarında uterus ,vajen, ve serviks ait konjenital anomaliler sıkça görülür.Bu olguların gebeliklerinde abort insidansı çok yüksektir.(40)

Cerrahi girişim

Komplike olmayan cerrahi işlemlerin abort insidansını arttırmamaktadır.Gebelikde over cerrahisi gerektirecek bir endikasyon olursa(over tm) gebeliğin haftası

10 haftadan büyük ise gebelik kaybına neden olmadığı görülmüştür.10 haftadan küçük gebeliklerde ise korpus luteum çıkarılırsa progesteron takviyesi yapılarak düşük ihtimali azaltılmalıdır.(1,41)

Paternal Faktörler

Abortuslarda paternal faktörler üzerindeki araştırmalar halen yetersizdir.Artan baba yaşı, spermiumdaki anomaliler vede spermatazoondaki kromozom anomalilerin abort insidansında artışa yol açtığı düşünülmektedir.(42)

Abortuslarda Laboratuvar tetkikleri

Hcg titresinin düşük olması veya hcg seviyelerinin 48 saatte en az % 53'lık artışın olmaması gebelik kaybı lehinedir.(43)Abortus olgularında progesteron,estradiol düzeylerinde azalma olur.Özellikle 17hidroksiprogesteron düzeyleri, hcg titresi normal olmasına rağmen abortusa gidecek olgularda düşüktür.(44).Fetal ölüm gerçekleşirse total testosteron ve seks steroid bağlayıcı globunde anlamlı bir düşme,-serbest kortizolde anlamlı bir artış olur.

TEDAVİ

Abortus imminensgözlem tedavisi uygulanırken diğer abortuslarda ise uterusun boşaltılması gereklidir.Spontan abortlarda medikal yaklaşım,aspirasyon küretaj yapılabilir.Medikal tedavide mizoprostol veya mifeprestol verilebilir(45).Aspirasyon küretaj yoğun kanması olan vital bulguları stabil olmayan veya takibe uyumsuz olgulara yapılabilir(46).Uterus boşaltımından önce hemogram ,hematoktit, kan grubu fibrinojen düzeyleri, koagulasyon faktörlerine bakılmalıdır.Fibrinojen düzeyleri 100mg/dl altında ise revizyon öncesi fibrinojen taviyesi yapılarak fibrinojen seviyesi 150mg/dlı üzerine çıkarılmalıdır.Tüm abortus tiplerinde anne rh negatif ise mutlaka düşük sonrası anti-d immunglobin yapılmalıdır.(47)

KAYNAKLAR

- 1.Cunningham, F., et al., Chapter 6. 25 ed. Obstetrics Williams. 2014: Mc Graw-Hill Companies. 350-376.
2. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. Hum Reprod Update 2001;7(5):501-11
3. 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.
4. Caroline E, O' Brien O and K. Guidelines on the diagnosis andmanagement of abortus. Farquharson RG, Stephenson MD. Early pregnancy. 1st ed. New York: Cambridge University Press. 2010.P.129
5. Barnhart, K.T., Ectopic pregnancy. New England Journal of Medicine, 2009. 361(4): p. 379-387.
6. Tulandi, T. and H. Al-Fozan, Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate Inc 2013.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

7. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 135: second- trimester abortion. *Obstet Gynecol*, 2013. 121(6): p. 1394-406.
8. Creinin, M.D., et al., Early pregnancy failure—current management concepts. *Obstetrical & gynecological survey*, 2001. 56(2): p. 105-113. 9.Aksu, F., et al., Terapötik abortus. *Cerrahpaşa j med*, 1998. 29(4): p. 175-179.
10. Kavanagh, A., et al., 'Abortion'or 'termination of pregnancy'? Views from abortion care providers in Scotland, UK. *BMJ sexual & reproductive health*, 2018. 44(2): p. 122-127.
11. Özgünen, T. F. (2007). Abortus; düşükler: sınıflandırma, genel bilgiler ve kliniktablo. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3(5), 1-6.
12. Condous G , Okaro E, Khalid A, et al: Do we need to follow up complete miscarriages with serum human chorionic gonadotrophin levels? *BJOG* 112:827, 2005
13. Kim C, Barnard S , Neilson JP, et al: Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD007223, 2017
14. Everett, C., Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *Bmj*, 1997. 315(7099): p. 32-4.
15. Lykke JA, Dideriksen L, Lidegaard O, et al: First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 115:935, 2010
16. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, et al: Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 117:245, 2010
17. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T , et al: Diagnostic criteria for nonviable
18. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, et al: ACR Appropriateness Criteria first trimester bleeding. *Ultrasound Q* 29(2):91 , 2013
19. Wu, H.L., et al., Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 1664
20. Bhattacharya S, To wne nd J , Bhattacharya S: Recurrent miscarriage: are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bioi* 150:24, 2010
21. Brigham SA, Conlon C , Farquhason RG: A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 14(11) :2868, 1999
22. DaiflJL, Levie M, Chudnof S, et al: Group A streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 113 (2 Pt 2): 504, 2009
23. Meites E, Zane S , Gould C: Fatal listeriosis infections after medical abortions. *N Engl J Med* 363 (14) : 1382, 2010
24. Eschenbach DA: Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 125 (5) : 1042, 2015
25. Warren, J.E. and R.M. Silver, *Genetics of pregnancy loss*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2008. 51(1): p. 84-95
26. Wyatt, P.R., et al., Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2005. 192(1): p. 240-246.
27. Jenderny J : Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet* 7:38, 2014
28. Eiben B , Bartels I , Bahr-Prosch S , et al: Cytogenetic analysis of 50 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum nGenet* 47:656, 1990
29. Penta, M., et al., Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *The new microbiologica*, 2003. 26(4): p. 329-337.
30. Castañeda, R., et al., *Endemic goiter in pregnant women: utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests*. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2002. 109(12): p. 1366-1372.
31. van den Boogaard, E., et al., Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2011. 17(5): p. 605-19.

32. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 127-136.
33. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JE. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186-190.
34. Maconochie, N., et al., Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. 114(2): p. 170-186.
35. Dranitsaris, G., et al., Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of oncology pharmacy practice*, 2005. 11(2): p. 69-78.
36. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB: Environmental exposure to endocrinedisrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril* 1 06 (4) :94 1 , 20 1 6
37. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999 Jul 14:1735-40
38. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 17;1(1):CD008576. doi: 10.1002/14651858.CD008576.pub4.
39. Live births after Asherman syndrome treatment. Hanstede MMF, van der Meij E, Veersema S, Emanuel MH. *Fertil Steril*. 2021 Oct;116(4):1181-1187. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.099. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34130799
40. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72: 1-7.
41. mazze I, Kallen B : Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1 6 1 : 1 1 78, 1 989
42. Sartorius GA, Nieschlag E: Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 1 6 (1) :65, 20 1 0
43. Barnhart, K.T., et al., Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. 104(1): p. 50- 55.
44. Akkurt, M.Ö., et al., Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri. *Jinekoloji- Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2015. 12(4): p. 140-143.
45. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, H o PC: Misoprostol: pharmacokinetic proiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 99 Suppl2:S 1 60, 2007
46. O 'Connell K, Jones HE, Simon M , e t al: First-trimester surgical abortion practices: a survey of National Abortion Federation members. *Contraception* 79(5):385, 2009
47. Fung Kee Fung, K., Eason, E., Crane, J., Armson, A., De La Ronde, S., et al (2003). Prevention of Rh Alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can*, 25(9): 716-719