

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojik Olarak İncelenmesi

Etiologic Analysis of Recurrent Pregnancy Losses

Şerif Aksin* ve Cengiz Andan

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Birbirini izleyen iki ya da daha fazla 20 haftaya kadar olan gebelik kayıpları tekrarlayan gebelik kaybı olarak adlandırılır. Kliniğimiz kayıtları retrospektif olarak incelenerek bölgemizdeki tekrarlayan gebelik kayıpları etiyolojik açıdan incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Şubat 2015-Mayıs 2017 yılları arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran tekrarlayan gebelik kaybı olguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Olguların yaş, gravida, parite, abortus sayısı ortalaması sırasıyla; 26.4 ± 7.2 , 4.4 ± 1.8 , 0.8 ± 1.2 ve 3.1 ± 1.4 idi. Olguların sadece %6.7'si sigara kullanmaktaydı. Olguların etiyolojik nedenleri incelendiğinde; koagülasyon bozukluğu, progesteron eksikliği, kronik sistemik hastalıklar, uterin anomaliler, kromozomal anomaliler ve bilinmeyen nedenler sırasıyla %20.5, %16.5, %12, %8.9, %6.5 ve %35.6 saptandı.

Sonuç: Tekrarlayan gebelik kaybı çiftler için duygusal sorunlara neden olan ve etiyolojisinde henüz açıklanamayan birçok nedeni bulunduran önemli bir obstetrik problemdir. Bu olgularda mutlaka ileri düzeyde değerlendirme yapılmalı ve olası nedenler ortaya çıkarılarak tekrarını önleme yoluna gidilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, etiyoloji, anormallikler

ABSTRACT

Objective: Two or more consecutive loss of pregnancy prior to 20 weeks is called recurrent pregnancy loss. We reviewed the records retrospectively and analyzed the etiology of recurrent pregnancy losses in our region.

Materials and Methods: This study was carried out by Sağlık Bilimleri University Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Training and Research Hospital. We retrospectively analyzed the cases of recurrent pregnancy loss between February 2015 and May 2017, who applied to Obstetrics and Gynecology Polyclinic.

Results: The mean age, mean gravida, mean parity, and mean abortus counts of the cases were; 26.4 ± 7.2 , 4.4 ± 1.8 , 0.8 ± 1.2 and 3.1 ± 1.4 , respectively. Only 6.7% of the cases were using cigarettes. When the etiological causes of the cases are analyzed; coagulation disorder, progesterone deficiency, chronic systemic diseases, uterine anomalies, chromosomal anomalies and unknown causes were detected 20.5%, 16.5%, 12%, 8.9%, 6.5% and 35.6%, respectively.

Conclusion: Recurrent pregnancy loss is an important obstetric problem that causes emotional problems for couples and has many causes that are not yet explained in the etiology. In these cases, an evaluation should be made at an advanced level and possible causes should be revealed to prevent repetition.

Key Words: Recurrent pregnancy loss, etiology, abnormalities

Giriş

Erken gebelik kaybı 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramdan daha düşük ağırlıktaki fetüsün kaybıdır. Klinik olarak fark edilen gebeliklerin yaklaşık %15-25'i düşük ile sonuçlanmaktadır. Bu gebelik kayıplarının çoğu 10. haftadan önce rastgele meydana gelen genetik kusurlar nedeniyle olmaktadır (1). Ayrıca yaş, sigara, alkol, aşırı kahve tüketimi, obezite, daha önceki düşüklerin sayısı, iyonize radyasyon, enfeksiyonlar ve kötü obstetrik

öykü gibi birçok faktör gebelik kaybı nedenleri arasında yer almaktadır (2). Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynecologists) tanımlamasına göre; vizüalize edilmeyen gebelikler dahil ardışık gerçekleşen 3 erken gebelik kaybıdır. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) ise ultrasonografi veya histopatolojik olarak saptanmış iki veya daha fazla olan gebelik kaybını TGK olarak tanımlamış ve bu

*Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Şerif Aksin, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
Tel: +90 (505) 277 49 37, E-mail: ser.ak.1011.bar@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.06.2017, Kabul Tarihi: 26.06.2017

kayıpların ardışık olma zorunluluğunun olmadığını ifade etmiştir (3-5). Kullanılan kriterlere göre TKG oranları değişmekle birlikte çiftlerin ortalama %2-5'ini etkileyen önemli bir obstetrik sorundur (5). TKG etiyojisi multifaktöryel olmakla beraber birçoğunda kesin neden hala bilinmemektedir.

Bu çalışmada hastanemize başvuran tekrarlayan gebelik kaybı tanısı almış olan kadınların etiyojistik nedenlerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alan olguların dosya kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma grubu ASRM kriterlerine göre (yirminci gebelik haftasından küçük, istem dışı ve ardışık olması zorunlu olmayan ve ultrasonografik veya histopatolojik olarak saptanan en az iki gebelik kaybı olan olgular tekrarlayan gebelik kaybı tanısı alır) oluşturuldu (5). Çalışma grubundaki kadınların yaş, gebelik,

parite, abortus sayısı, sigara alışkanlığı, kronik sistemik hastalıkları, gebelik kaybının gerçekleştiği hafta, progesteron düzeyi ve tekrarlayan gebelik kaybının bilinen nedenleri kaydedildi. İstatistiksel incelemede Student's-t testi kullanıldı.

Bulgular

Hastanemizde Şubat 2015-Mayıs 2017 yılları arasında toplam 877 olgu tekrarlayan gebelik kaybı tanısı almıştır. Bu olguların 326'sı dosya kayıtlarının eksik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 551 olgu üzerinden çalışmaya devam edildi. Çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri tablo-1'de tekrarlayan gebelik kaybı nedenleri de tablo-2'de yer almaktadır. Çalışma grubundaki 37 (%6,7) olgunun sigara kullandığı belirlendi. Çalışma grubundaki 49 (%8,9) olgunun histerosalpingografisinde uterin anomali mevcuttu. Bu anomaliler laparoskopi ve histeroskopi ile teyid edilmişti (tablo-3). Altmış altı (%12) olguda kronik sistemik hastalık mevcuttu (tablo-4). Olguların 91 (%16,5)'inde gebelik döneminde bakılan progesteron düzeyinin <10 ng/ml olduğu görüldü. 113 (%20,5) olguda

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Ortalama+ SD	Minimum ve maksimum değerler
Yaş	26,4 ± 7,2	18-42
Gravida	4,4 ± 1,8	3-9
Parite	0,8 ± 1,2	0-5
Abortus sayısı	3,1 ± 1,4	3-6

SD: Standart sapma

Tablo 2. Olgularda saptanan tekrarlayan gebelik kaybı nedenleri

	Hasta sayısı (n) ve yüzdesi (%)
Uterus kaynaklı nedenler	49 (%8,9)
Kronik hastalık nedenli	66 (%12)
Progesteron yetmezliği nedenli	91 (%16,5)
Koagülasyon parametrelerinde anormallik	113 (%20,5)
Maternal kromozomal anomali saptanan	36 (%6,5)
Bilinmeyen nedenler	196 (%35,6)

Tablo 3. Histerosalpingografide saptanan anormallikler

	Hasta sayısı (n) ve yüzdesi (%)
Unikornuat uterus	16 (%32,6)
Bikornuat uterus	12 (%24,4)
Uterin septus	19 (%38,7)
Didelphis uteri	2 (%4)

Tablo 4. Olgularda saptanan kronik sistemik hastalıklar

	Hasta sayısı (n) ve yüzdesi (%)
Hipertansiyon (HT)	26 (%39,3)
Diabetes Mellitus (DM)	14 (%21,2)
Tiroid hormonlarında anormallik	18 (%27,2)
Epilepsi	5 (%7,5)
Psikiyatrik hastalıklar (major depresyon, bipolar duyuğu durum bozukluğu, şizofreni)	3 (%4,5)

koagülasyon parametrelerinin bir veya daha fazlasında (faktör V Leiden (FVL), prothrombin gen (PT G20210A) mutasyonu, protein C ve protein S düşüklüğü, antithrombin III (ATIII) düşüklüğü ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonunu içermekteydi) anormallik saptandı. Otuz altı (%6,5) olguda kromozomal anomali saptandı. 196 (%35,6) olguda ise herhangi bir neden saptanmadı.

Tartışma

Yaş gebelik kaybı için önemli faktörlerden biridir. Artan yaş ile birlikte gebelik kaybı oranında artış görülmektedir. 20'li yaşlarda bu oran %9 iken, 45 yaş ve sonrasında bu oran %75'lere ulaşmaktadır (6). Field ve ark. (7) maternal yaşın >40 olduğu olgularda tekrarlayan gebelik kaybının arttığını [OR %95 güven aralığı ile 6.25 (5.27–7.41)], 30'lu yaşlardan daha düşük yaşlarda ise bu riskin daha az olduğunu saptamışlardır. Artan yaş ile birlikte kromozomal anomali oranında da artış görülmektedir (8). Çalışma grubundaki olguların yaş ortalaması $26,4 \pm 7,2$ idi.

Çalışma grubundaki kadınların abortus sayısı ortalaması $3,1 \pm 1,4$ idi. Artan abortus sayısı ile birlikte daha sonraki gebeliklerin abortus ile sonuçlanma riskinin yükseldiği saptanmıştır (9,10).

Gebelik döneminde sigara kullanımının kötü gebelik sonuçları (abortus, intrauterin ölüm, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, düşük doğum ağırlığı, neonatal morbidite ve mortalite) ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Gebelikte sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre abortus 1.32 (%95 güven aralığı 1.21–1.44) kez daha yüksektir (11). Sigara yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda toplumda kadınlar arasında da sigara bağımlılığı artmaktadır. Çalışmamızda sigara kullanan 37 (%6,7) olgu saptandı.

Tekrarlayan gebelik kaybı incelendiğinde etiolojide birçok neden bulunmaktadır. Bu nedenler; anatomik, hormonal, kromozomal, enfeksiyon kaynaklı ve hematolojik nedenler

olarak sıralanabilir. Fakat detaylı bir inceleme yapılsa dahi, tekrarlayan gebelik kaybı olgularının %50'sinden fazlasında etiolojik neden belirlenememekte ve olguların daha sonraki gebeliklerinin %70'e yakını herhangi bir tedavi olmadan başarıya ulaşmaktadır (5, 11, 12). Bu çalışmadaki olgular etiolojik olarak incelendiğinde, %196 (%35,6)'da herhangi bir etiolojik neden saptanmadı. Hematolojik nedenli (koagülasyon parametrelerinde anormallik) saptanan 113 (%20,5) olgu, progesteron yetmezliğinin saptandığı 91 (%16,5) olgu, kronik hastalıklardan kaynaklı (HT, DM, tiroid işlev bozukluğu vs.) 66 (%12) olgu, anatomik nedenli 49 (%8,9) olgu ve maternal kromozomal anomali saptanan 36 (%6,5) olgu vardı.

Uterin malformasyon kadın üst genital sistem gelişiminin konjenital bir kusurudur. Toplumda fertil kadınların yaklaşık %4,3'ünde uterin anomali saptanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda bu oran yaklaşık %13' tür. Literatürde septat uterus olgularına daha sık rastlanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda septat uterus sıklığının yüksek olduğu da saptanmıştır. Unikornuat ve didelphis uteruslarda uterin kavitenin hacmi küçük olduğu için term gebeliklere %50'den daha az oranda ulaşmaktadır (13). Olgular incelendiğinde septat uterus ve unikornuat uterus olgularının yüksek sayıda olduğu saptandı (sırasıyla 19 (%38,7) ve 16 (%32,6) olgu). Septat uterus olguları histeroskopik rezeksiyondan fayda gören uterin anomali grubudur. Bu olgular saptandığında histeroskopik rezeksiyon yapılmalıdır. Aynı zamanda diğer uterin anomaliler saptandığında histeroskopik olarak uterin kavite hacminin değerlendirilmesi, gelecekte olası gebeliklerin terme ulaşmaları hakkındaki öngörü için faydalıdır.

Kronik hastalıklar arasında diyabet ve hipertansiyon, vasküler sistemi etkileyerek hem anne, hem de fetüs için birçok komplikasyona neden olmaktadır. Diyabetik annelerde gebelik sonuçları kötü olmakta, makrozomi, operatif

doğum, fetal anomali riskinde de artış saptanmaktadır (14). Timar ve ark. (15) yaptıkları çalışmada, kan glukozu regülasyonunun kötü olduğu kadınlarda gebelik sonuçlarının (abortus, gebelik kaybı vs.) kötü olduğunu, fakat sıkı glisemik kontrol ile gebelik sonuçlarında iyileşme olduğunu ifade etmişlerdir. Kronik hipertansiyon gebelerin %1-5'ini etkilemektedir. Hipertansiyon vasküler sistemde hasara neden olmaktadır. Hipertansif gebelerde abortus, intrauterin ölümler, ablasyoplasenta, intrauterin gelişme geriliği gibi perinatal komplikasyonlar sık görülmektedir (16,17). Tiroid işlev bozuklukları primer olarak infertilite yönünden önem arz etmektedir. Ayrıca gebelerde fetal nöral gelişim için de önemli olan hormon tiroid hormonudur. İlk trimesterde fetal tiroid gland immatür olduğu için anneden geçen serbest T4 bu görevi görmektedir. Hipotiroidisi olan olgularda kötü obstetrik sonuçların olduğu bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidi ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır (18-20). Çalışma grubunda kronik sistemik hastalık değerlendirmesi yapıldığında; 26 olguda hipertansiyon, 14 olguda diyabet, 18 olgunun ise tiroid hormon seviyelerinde anormallik mevcuttu. Tedavi edilerek, önlenilebilen bu olgular maternal ve daha sonraki gebeliklerde gelişebilecek komplikasyonları engellemek için endokrinoloji polikliniği takibine yönlendirildi.

Progesteron, ovulasyon, implantasyon ve gebeliğin sürdürülmesinde santral etkili önemli bir hormondur. Gebelikte hCG etkisi ile corpus luteumdan sentezlenir. Progesteron, zona pellusida lizisi için gerekli enzim aktivasyonunu stimüle ederken, endometriyumda da bazı mediatörlerin salınımını aktive eder, endometriyumda fizyolojik ve histolojik değişiklikler yapar ve endometriyumu implantasyona hazır hale getirir. Böylece fertilize ovumun endometriyuma implantasyonuna yardımcı olur. Ayrıca uterus düz kaslarında kontraksiyonları azaltarak, gebeliğin sürdürülmesine yardımcı olur (21). Luteal faz defekti (LFD) tanısı için serum progesteron ölçümü veya endometrial biyopsi kullanılabilir. Fakat endometrial biyopsi invaziv bir tanı yöntemi olduğu için, daha pratik ve non-invaziv tanı yöntemi olan serum progesteron düzeyi ölçülmektedir. Luteal faz defekti tanısı çoğu hastada retrospektif olarak konulur. Mid-luteal serum progesteron düzeyi >10 ng/ml nadiren anormal LFD ile ilişkilirken, proseteron seviyesinin <12 ng/ml olması artmış gebelik kaybı ile ilişkilidir (22,23). Çalışma grubundaki 91 (%16,5) olguda gebelik döneminde bakılan progesteron düzeyinin <10 ng/ml olduğu görüldü. Bu da gebelik kaybının progesteron

yetmezliğinden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Bu olgularda gebelik döneminde progesteron seviyesi ölçülerek, luteal faz defekti saptanabilir ve luteal faz desteği sağlanarak, progesteron eksikliğine bağlı gelişebilecek gebelik kayıpları engellenebilir.

Erken gebelik kayıplarının çoğunda maternal veya paternal kaynaklı kromozomal anomali olabileceği gibi embriyo kaynaklı genetik anormallikler de olabilmektedir (24). Sugiura- Ogasawara ve ark. (25) yaptıkları çalışmada tekrarlayan düşüğü olan olgularda anormal kromozomal yapı insidansını %41,1 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada, açıklanamayan nedenin tekrarlayan düşük oranının %24,5 olduğu ifade etmişlerdir. Tekrarlayan düşüğü olan olguların %2-5'inde dengeli resiprokal translokasyonlar ve Robertsonian translokasyonlar saptanmıştır (4). Çalışma grubunda 36 (%6,5) olguda maternal kaynaklı kromozomal bozukluk olduğu saptandı. Fakat çalışma grubundaki olguların dosyalarında paternal kaynaklı veri mevcut değildi. Ayrıca kromozom anomalisinin sayı anomalisi veya gen kaynaklı anomali olup-olmadığı detaylı olarak yazılmadığı için detaylı bir değerlendirme yapılamadı. Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgular değerlendirilirken hem maternal hem de paternal kromozom analizi yapılmalıdır. Kromozomlar sayı yönünden değerlendirilirken, aynı zamanda gen analizi ve translokasyonlar yönünden de incelenmelidir. Günümüzde genetik değerlendirmede ilerleme olmasına rağmen, birçok genin işlevi henüz aydınlatılamamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybının olası nedeni olabilecek genlerin tanınması gelecekteki kayıpları önlemek için önemlidir.

Kalıtımsal trombofili, venöz trombozlar ile ilişkilidir ve koagülasyon kaskadında rol alan proteinlerin genetik değişimi sonucu meydana gelmektedir. Venöz tromboz hikayesi olan gebelerde bu proteinlerin incelenmesi önerilmektedir (26). Lissalde-Lavigne ve ark. (27) FVL ve FIIG20210A mutasyonları ile artmış düşük riski olduğunu ifade etmişlerdir [sırasıyla OR 3.19, %95 güven aralığı ile (CI) 2.37-4.30, p <0.001 ve OR 2.36, %95 CI, 1.72-3.24, p <0.001]. Preston ve ark. (28) benzer şekilde kalıtımsal trombofili ile artmış düşük riskinin olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Jong ve ark. (29) kalıtımsal trombofili ile düşük riski arasındaki ilişkinin güçlü olmadığını, bu olgularda antikoagülan tedavinin canlı doğum oranını değiştirmediğini belirtmiş ve rutin olarak bu testlerin yapılmasının ek fayda sağlamadığını ifade etmiştir. Çalışma grubundaki 113 (%20,5) olguda koagülasyon parametrelerinin bir veya daha

fazlasında anormallik mevcuttu. Tekrarlayan gebelik kaybının nedenini açıklayabilmek için hastanemizde bu testleri rutin olarak istemekteyiz.

Detaylı incelemeye rağmen tekrarlayan gebelik kayıplarının çoğunda etiyolojik neden net olarak saptanamamaktadır (30). Bizim çalışmamızda 196 (%35,5) olguda etiyoloji saptanamamıştır.

Sonuç olarak, tekrarlayan gebelik kayıpları çiftlerde ekonomik yükü olan ve aynı zamanda duygusal sorunlara neden olabilen obstetrik bir komplikasyondur. Etiyolojide birçok neden mevcut olmasına rağmen birçoğunda gerçek neden hala bilinmemektedir. Hiçbir neden ortaya konamadığı halde başarılı bir gebelik olasılığının her zaman mevcut olduğunun bildirilmesi tekrarlayan gebelik kayıpları yaşayan çiftlere olumlu bir katkı yapacaktır (31).

Genetik inceleme, çevresel toksik maddelerin detaylı araştırılması, immün sistemin ayrıntılı değerlendirilmesi, özellikle gebelik üzerine negatif etkisi olan interlökinler ve sitokinlerin incelenmesi etiolojide rolü olabilecek diğer birçok nedenin bulunmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Jacobs, P.A. and Hassold, T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: F. Vogel, K. Sperling (Eds.) Human genetics. Springer-Verlag, Berlin 1987; 233-244.
2. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. [Early recurrent miscarriage: Evaluation and management]. [Article in French] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2014; 43(10): 812-841.
3. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Qenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod 2015; 30(3): 495-498.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, Guideline No. 17. The Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. 2011. [Accessed January 10, 2017]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatment-couples-recurrent-miscarriage-green-top>
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1103-1111.
6. 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): 1708-1712.
7. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. Hum Reprod 2015; 30(5): 1239-1245.
8. Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Muñoz M, Creus M, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. Hum Reprod 2012; 27(10): 3109-3117.
9. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997; 12(2): 387-389.
10. Cauchi MN, Pepperell R, Kloss M, Lim D. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. Am J Reprod Immunol 1991; 26(2): 72-75.
11. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. Semin Reprod Med 2000; 18(4): 433-440.
12. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(1): 132-145.
13. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update 2001; 7(2): 161-174.
14. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991-2002.
15. Timar B, Timar R, Albai A, Stoian D, Nitu R, Craina M. Predictors for pregnancy outcomes in Romanian women with Type 1 Diabetes Mellitus: a prospective study. Diabetol Metab Syndr 2014; 6(1): 125.
16. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? Hypertension 2016; 68(5): 1153-1159.
17. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 348: 2301.
18. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric

- outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(5): 560-565.
19. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 239-245.
 20. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1): 85-92.
 21. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997; 18(4): 502-519.
 22. Cumming DC, Honoré LH, Scott JZ, Williams KP. The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil Steril* 1985; 43(5): 715-719.
 23. Arck PC, Rücke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 101-113.
 24. Werner M, Reh A, Grifo J, Perle MA. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(8): 817-820.
 25. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27(8): 2297-2303.
 26. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 706-717.
 27. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi JP, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost* 2005; 3(10): 2178-2184.
 28. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348(9032): 913-916.
 29. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2011; 29(6): 540-547.
 30. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci* 2014; 7(3): 159-169.
 31. Deniz R, Baykuş Y, Kavak Çelik E. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarına yaklaşım. *Kafkas J Med Sci* 2016; 6: 130-137.