

## TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet OBUT<sup>1</sup>, Mehmet Sıddık EVSEN<sup>1</sup>, Hatice Ender SOYDİNCİ<sup>1</sup>, Muhammet Erdal SAK<sup>1</sup>, Ali ÖZLER<sup>1</sup>, Mehmet FİDANBOY<sup>2</sup>, Mahmut BALKAN<sup>2</sup>, Ayşegül TÜRKİYILMAZ<sup>2</sup>, Talip GÜL<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan hastalarda etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntemler:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine, 2008'den 2011 tarihine kadar başvuran hastaların verileri incelendi. Tanıya yönelik tüm testleri hastanemizde yapılmış olan 114 hasta çalışmaya alındı. Etiyolojiye yönelik ebeveyn kromozom analizi, annede antifosfolipid antikor pozitifliği, kongenital uterin anomaliler için histerosalpingografi, trombofilik bozukluklar (faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu) ve endokrinolojik (diabetes mellitus, tiroit endokrinopatisi) yönden tetkikleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı ve abortus sayıları sırasıyla  $29.7 \pm 6.6$ ,  $3.2 \pm 1.3$  idi. Elli (%43.9) hastada en az bir etiyolojik neden saptanırken, 64(%56.1) hasta idiopatik olarak değerlendirildi. Majör kromozom anomalisi olarak; dört ebeveynde dokuzuncu kromozomda inversiyon saptandı. Diğer patolojilerin oranı; kongenital uterus anomalisi: 14 (%12.3), faktör V Leiden mutasyonu: 7 (%6.1), protrombin gen mutasyonu: 6 (%5.3) ve 10 (%8.8) hastada antifosfolipid antikor pozitifliği idi. Ebeveynlerin %34,2'sinde karyotip analizinde 9qh+ izlendi.

**Sonuç:** Major kromozomal anomali, kongenital uterus anomalileri, trombofilik bozukluklar ve çalışmada değerlendirilen diğer patolojik durumlarının oranı daha önce yayınlanmış veriler ile benzer olduğu saptandı. Ebeveynlerin 39'unda (%34,2) 9. kromozomda qh+ (sentromer bölgesinde heterokromazi) polimorfizmi izlendi. Bu sonucun çalışılan toplumun genetik polimorfizmi? yoksa TGK ile ilişkili mi? olduğunu anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** etiyoloji, tanı, tekrarlayan gebelik kaybı

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 2 Sayfa: 67- 71*

## EVALUATION OF ETIOLOGIC CAUSES OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

### SUMMARY

**Objective:** The aim of the present study is to evaluate etiologic factors in patients with recurrent pregnancy loss (RPL).

**Material and methods:** The records of patients admitted to Obstetrics & Gynecology Clinic of Dicle University Medical Faculty Hospital, from 2008 to 2011 were evaluated. Of the 114 patients who all tests were applied for diagnosis in our hospital were enrolled to study. For etiologic evaluation; Parental chromosome analysis, maternal antiphospholipid antibodies, hysterosalpingography for mullerian anomalies, thrombophilic disorders (factor V leiden mutation, prothrombin gene mutation) and endocrine (diabetes mellitus, thyroid hormone disorder) tests applied to patients.

**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Mehmet Sıddık Evsen, Yenişehir mah. Mimar Sinan cad. Aslan Apt B Blok Kat: 7 No: 20 Yenişehir, Diyarbakır  
Tel: (0505) 357 43 63

e-posta: mevs26@yahoo.com

Alındığı tarih: 12.10.2012, revizyon sonrası alınma: 13.01.2013, kabul tarihi: 20.01.2013, online yayım tarihi: 25.01.2013

**Results:** The mean age and mean number of abortus were  $29.7 \pm 6.6$ ,  $3.2 \pm 1.3$  respectively. Fifty (43.9%) patients had at least one etiologic factor where as 64 (56.1%) were idiopathic. Major chromosomal aberrations were detected in four (%3.5) couples as inversion of the ninth chromosome. The frequency for other pathologies; mullerian anomaly: 14 (%12.3), factor V leiden mutation: 7 (%6.1), prothrombin gene mutation: 6 (%5.3) and antiphospholipid antibodies in 10 (%8.8) patients.

**Conclusion:** The prevalence for major chromosomal aberrations, mullerian anomalies, thrombolytic disorders and other pathologic conditions which evaluated in the study were found similar to reported previously. Polymorphism of 9qh+ (heterochromatic centromeric regions) was seen in 39 (%34.2) parents. Further studies are needed to understand that, if this result related to the genetic polymorphism of the study population? or the pathology associated with RPL?.

**Key words:** diagnosis, etiology, recurrent pregnancy loss

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 2 Pages: 67- 71*

## GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) geleneksel olarak 20. gebelik haftasından önce klinik tanı konulmuş üç ve üzeri gebeliğin art arda kaybı olarak tarif edilmekteydi (molar ve ektopik gebelikler tanıma dâhil edilmemektedir)<sup>(1)</sup>. Son yıllarda iki gebelik kaybı ile üç ve üzeri gebelik kaybı olanlar arasında etiyolojik olarak fark olmadığı belirlenmesiyle, TGK tanımı; art arda iki ve üzeri gebelik kaybı şeklinde yapılmakta ve etiyolojik açıdan araştırılması önerilmektedir<sup>(2-4)</sup>.

Doğurganlık çağındaki gebe popülasyonunda art arda 2 gebelik kaybı %5, üç gebelik kaybı ise %0.3-1 oranında izlenmektedir<sup>(1,5)</sup>. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojik açıdan değerlendirilmesinde üzerinde görüş birliği sağlanmış bir tarama algoritması mevcut değildir. Patofizyolojisi karmaşık olan bu duruma neden olan birçok (genetik, anatomik, endokrin, çevresel, immünolojik) etken suçlanmakla birlikte olguların %50'sinde belirgin bir patoloji saptanamamaktadır<sup>(6)</sup>. Sonraki dönemde ise %71-76 oranında başarılı bir gebelik elde edilebilmektedir<sup>(7,8)</sup>.

Etiyolojik yönden TGK olan çiftlerde abortusun tekrarlama olasılığı ve tedavi edilebilecek bir patolojinin saptanması önemli bir durumdur. Etiyolojik nedenler genetik polimorfizm nedeniyle incelenen toplumlar arasında anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir. Bu çalışmada bölgemizde TGK olan hastaların etiyolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine, Ocak 2008 ve Aralık 2011 tarihleri arasında TGK nedeniyle başvuran hastaların verileri incelenerek yapıldı. Çalışma için Dicle üniversitesi yerel etik kurul onayı alındı. Kliniğimiz Güneydoğu Anadolu bölgesinde TGK olgularının sıklıkla etiyolojik araştırma için referans edildiği üçüncü basamak sağlık merkezidir. Abortus klinik olarak <20 hafta veya 500 gr fetal ağırlığın altında olan gebelik kaybı olarak kabul edildi<sup>(6)</sup>. Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle iki ve üzeri abortus yapan 572 hastanın etiyolojik araştırma için kliniğimize başvurmuş olduğu saptandı. Etiyolojiye yönelik; ebeveyn kromozom analizi, histerosalfingografi, diabetes mellitus (DM), tiroit endokrinopatisi, faktör V leiden (FVL) mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin IgG ve IgM, lupus antikoagülanı) yönünden tetkiklerinin tümü hastanemizde yapılmış olan 114 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların yaşı, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı kaydedildi. Boy ve kilo ölçümlerinden vücut kitle indeksi (VKİ) (VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) hesaplandı.

Ebeveyn kromozom analizi incelemesi için genetik laboratuvarında periferik kan kültürü yöntemi uygulandı, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği ile boyanarak 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirildi ve en az 10 bantlı metafazdan karyotip yapıldı. Karyotipte herhangi bir anomali tespit edildiğinde en az 50 bantlı metafazdan karyotip yapıldı.

Kromozomal inversiyon saptananlarda bölge bakıldı. Kromozomal qh+ saptanan olgulara C bantlama tekniği, ps+ artışı saptanan kromozomlara NOR bantlama tekniği uygulandı.

Hematoloji laboratuvarında EDTA'lı tüplere alınan venöz kandan, Light cycler cihazında Reel Time PCR yöntemiyle; FV Leiden ve protrombin gen mutasyonu çalışıldı. Lupus antikoagülan; Na-sitratlı tüplerde hemosil kiti ile Antikardiolipin IgG ve IgM ise Elisa yöntemiyle Alegra cihazında Organtek kitiyle çalışıldı. TSH, ft3, ft4 cobas kiti ile hormon laboratuvarında çalışıldı.

Hastaların 51'i primer habituel abortus (hiç canlı doğumu olmayan), 63'ü sekonder habituel abortus (en az bir canlı doğum öyküsü) idi. Otuz dört (%29,9) hastanın 2 abortu, 54 (%47,4) hastanın 3 abortu, 26 (%22,8) hastanın ise 4 ve üstü sayıda abortusu mevcuttu. Elli bir (%51,8) hastanın sadece ilk trimester kayıpları, 15 (%13,2) hastanın sadece ikinci trimester kayıpları geri kalan 40 (%35,1) hastanın ise hem ilk hem de ikinci trimester kaybı mevcuttu.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 15.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Verilerin frekans, ortalama ve standart sapmaları hesaplandı.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı ve ortalama abortus sayısı sırasıyla; 29,7±6,6, 3,2±1,3 olarak bulundu. Olguların demografik verileri Tablo I'de görülmektedir. Çalışmaya alınan 114 hastanın 50'sinde (%43,9) en az bir etiyojik neden mevcut iken, 64 (%56,1) hastada herhangi bir neden saptanmadı.

**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Mean±SD	Min-Max
Yaş, yıl	29,7±6,6	19-42
VKİ	23,5±3,3	17,8-31.2
Gravida	4,1±1,9	2-12
Parite	0,95±1,1	0-5
Abort	3,2±1,1	2-10
Yaşayan	0,81±0,95	0-5

**VKİ=** Vücut kitle indeksi, **Mean:** ortalama, **S.D=** Standart sapma, **Min-Max=** Minimum-Maximum

Major parental kromozom anormalliği olarak dört (%3,5) ebeveynde dokuzuncu kromozomda normal varyant olmayan inversiyon saptandı (3 kadında ve 1 erkekte). Major kromozom anormalliği olan olguların tümü primer habituel abortus grubunda idi. Kromozom analizi incelemesinde toplam 48 (%42,1) çiftin en az birinde kromozom sonucu 46XX veya 46XY'den farklı görünümde olduğu izlendi. Dokuzuncu kromozomda qh pozitifliği 27 kadın ve 20 erkekte saptandı. Major parental kromozom bozuklukları, anormal karyotip/kromozom varyantları Tablo II'de izlenmektedir.

**Tablo II:** Parental kromozom sonuçları.

Karyotip sonucu	46 XX, n (%)	46XY, n (%)
9qh+	27 (23,7)	20 (17,5)
inv 9	3 (2,6)	1 (0,9)
14ps+	1 (0,9)	1 (0,9)
1qh+	1 (0,9)	-
22ps+	-	2 (1,8)

n= hasta sayısı, %= Yüzde

Altı hastada tip 2 DM ve 11 hastada tiroit endokrinopatisi (klinik hipotiroidi: 5, subklinik hipotiroidi: 4, hipertiroidi: 2) şeklinde 17 (%14,9) hastada Endokrinolojik bozukluk saptandı. Uterusun anatomik değerlendirilmesinde 14 (%12,3) hastada kongenital uterin anomali saptandı. Kongenital uterus anomalileri; uterus bicornus: 6, uterus septus: 4, T shaped uterus:3 ve bir hastada uterus didelfis olduğu izlendi. Yedi (%6,1) hastada heterozigot FVL ve 6 (%5,3) hastada heterozigot protrombin gen mutasyonu olduğu izlendi. Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu hiçbir hastada homozigot mutasyon olarak izlenmedi. Antifosfolipid antikor pozitifliği 10 (%8,8) hastada saptandı.

## TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kaybı olgularında, her iki ebeveynin karyotip incelemesi önerilmektedir. Sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin yanı sıra, tek gen defekti, X'e bağlı poligenik/multifaktöryel anomalilerde TGK nedeni olarak tespit edilmiştir. Literatürde TGK'dan sorumlu olarak en sık saptanan major kromozomal anomaliler translokasyon ve inversiyon olarak rapor edilmektedir. Majör kromozomal düzensizlik normal populasyonda %0,7 iken TGK

olgularında %3-5 oranında rapor edilmektedir<sup>(1,9)</sup>. Alp ve ark'ları<sup>(10)</sup> bölgemizde TGK olan 434 çifti karyotip yönünden incelenmiş ve %6,9'nda eşlerden birinde kromozom düzensizliği saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarında minor kromozomal aberasyonlar dahil edilmemiş ve diğer etiyolojik nedenler irdelememiştir. Bu çalışmada sayısal ve yapısal kromozom incelemesi yapılmış olgular incelendiğinde %3,5 parental major kromozom anomalisi saptanırken, %23,7 bayan ve %17,5 erkek partnerda 9. Kromozomun heterokromatik sentromerik bölgesinde qh pozitifliği saptandı. Kromozomların heterokromatik sentromerik bölgelerinde polimorfizm tariflenmiştir<sup>(11)</sup>. Bu tür varyasyonların taşıyıcılarda fenotipik etkisinin olmadığı ancak infertil ve tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde daha sık olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(12)</sup>. Blumberg ve ark'ları<sup>(11)</sup> ise heterokromatik polimorfik varyantların TGK olgularında önemli olmadığını öne sürmüşlerdir. Qh pozitifliği gibi minor aberasyonlar genellikle rapor edilmemektedir, ancak bu çalışmada yükek sıklıkta izlenmesi, çalışma popülasyonundaki genetik farklılık veya etiyolojide bir neden olarak daha sonraki çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kongenital uterus anomalileri; normal kadın popülasyonunda %3-7 oranında saptanırken, TGK olgularında %10-15 oranında izlendiği belirtilmiştir. Literatürde en sıklıkla saptanan müllerian anomaliler; uterus septus ve uterus bicornus olarak rapor edilmektedir, özellikle uterin septumun TGK ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>(5,13,14)</sup>. Kongenital uterin anomali sıklığı bu çalışmada %12,3 olarak saptandı.

Gebelikte koagülasyon faktörlerindeki fizyolojik değişikliklerin oluşturduğu pıhtılaşmaya meyil durumunu kalıtsal trombofili mutasyon varlığı daha da şiddetlenmektedir. Kalıtsal trombofili mutasyonu olan kadınların gebeliklerinde; artmış venöz tromboz, pulmoner emboli, abortus, intrauterin fetal kayıp, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi kötü istenmeyen sonuçlarla ilişkili olduğu rapor edilmektedir<sup>(6,15)</sup>. Literatürde trombofilik bozuklukların TGK ile ilişkili olduğu hakkında çelişkili yayınlar vardır ancak mevcut iki metaanalizde FVL mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu ve Protein S eksikliğin araştırılması önerilmektedir<sup>(16,17)</sup>. Protein S eksikliği prevalansının %0,03 ile %0,13 arasında olduğu rapor edilmektedir. Anormal düşük düzey için üzerinde fikir birliği sağlanmış tam bir referans değer olmaması, değerlerin

ikinci bir ölçüm ile konfirme edilme önerisi ve yaş, cinsiyet gibi etmenlerle referans değerlerin değişebilmesi gibi nedenlerden dolayı protein S eksikliğinin tanısını koymak zordur<sup>(18,19)</sup>. Bu çalışmada protein S eksikliği nadir izlenmesi ve belirtilen zorluklar nedeniyle değerlendirilmedi.

MTHFR gen mutasyonu, Protein C eksikliği ve Antitrombin 3 eksikliği ile fetal kayıp riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir<sup>(16,17)</sup>, bu nedenle belirtilen trombofilik bozukluklar çalışmaya dahil edilmedi. Ülkemizde TGK olan olgularda FVL mutasyon pozitifliği %7,9-%18,2, protrombin gen mutasyonu ise %1,7-%5,37 arasında rapor edilmiştir<sup>(20-22)</sup>. Protrombin gen ve FVL mutasyonu saptanmış olgularda tromboflaksi gebelik sonuçlarını iyileştirdiği için önerilmiştir<sup>(16)</sup>. Bu çalışmada FVL mutasyon sıklığı % 6,1 iken protrombin gen mutasyon sıklığını ise %5,3 olarak saptadık.

Otoimmün bazı hastalıklar TGK nedeni olarak suçlanmıştır ancak sadece Antifosfolipid antikor sendromu tanısı için bir kriter olarak kullanılmaktadır<sup>(23)</sup>. Literatürde antifosfolipid antikorları görülme sıklığı genel popülasyona göre, TGK olgularında anlamlı yüksek çıktığı belirtilmiş ve etyolojik araştırma içinde yer alması önerilmiştir. Antifosfolipid antikorları pozitif olan kadınlarda fetal gelişme geriliği ve erken doğum riski daha yüksek olarak bildirilmiştir<sup>(1,23)</sup>. Bu çalışmada literatüre uygun olarak %8,8 hastada antifosfolipid antikor pozitifliği izlendi.

Literatürde tartışmalı olmakla beraber, DM ve tiroit endokrinopatisinin; infertilite, kongenital anomaliler ve TGK ile ilişki olduğu rapor edilmektedir<sup>(1,6,24-26)</sup>. Bu çalışmada %14,9 hastada tip 2 DM veya tiroit endokrinopatisi izlendi. Bunun dışında luteal faz defekti, hiperprolaktinemi, polistik over sendromu ve insülin direncide etyolojide suçlanan diğer endokrin bozukluklardır<sup>(1,27,28)</sup>. Bu çalışmada DM ve tiroit endokrinopatisi dışındaki endokrin nedenler araştırılmadı.

Bu çalışmanın; retrospektif olması, vaka sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmaması gibi kısıtlılıkları mevcuttur ancak özellikle bölgemizdeki TGK olgularının değerlendirilmesinde önemli olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bölgemizde TGK olguları değerlendirildiğinde; genetik, anatomik, immünolojik nedenler açısından literatüre benzer oranda olduğu saptadık. Ebeveynlerin 39'unda (%34,2) 9. kromozomda

qh+ saptanmasının, incelenen popülasyonun genetik polimorfizmini? yoksa TKG ile ilişkilimi? olduğunu anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Fox-Lee Laura, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss. In Berek JS ed, Berek & Novak Gynecology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.p. 1277- 322.
2. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010; 93(4): 1234- 43.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89: 1603.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1): 63.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 12; 368: 601- 11.
6. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2(2): 76- 83.
7. Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss-epidemiological characteristics, etiology and next pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2012; 29; 40(4): 389- 96.
8. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62(5): 574- 81.
9. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KB, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 16(33): 137- 41.
10. Alp MN, Oral D. Tekrarlayan spontan abortusları olan çiftlerde genetik araştırmalar. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(2): 71- 80.
11. Blumberg BD, Shulkin JD, Rotter JI, Mohandas T, Kaback MM. Minor chromosomal variants and major chromosomal anomalies in couples with recurrent abortion. *Am J Hum Genet* 1982; 34(6): 948- 60.
12. Dundar M, Caglayan AO, Saatci C, Batukan C, Basbug M, Ozkul Y. Can the classical euchromatic variants of 9q12/qh+ cause recurrent abortions? *Genet Couns* 2008; 19(3): 281- 6.
13. Devi-Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1): 25- 32.
14. Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril* 2003; 80(5): 1212- 5.
15. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54(12): 754- 65.
16. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 558- 63.
17. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901- 8.
18. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001; 113: 636- 41.
19. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008; 14(6): 1222- 8.
20. Özdemir S, Balcı O, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2010; 20(3): 93- 7.
21. Şahin Fİ, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan gebelik kayıplarında trombofili mutasyon sıklıkları. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; 31(2): 104- 9.
22. Altıntaş A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyıldız O, et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 2007; 86: 727- 31.
23. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5(2): 41- 53.
24. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17(2): 127- 36.
25. Dönmez M, Şişli T, Atış A, Aydın Y. Spontan abortus ve tiroit fonksiyonları. *Perinataloji Dergisi* 2005; 13(2): 110- 3.
26. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2): 167- 81.
27. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 151- 60.
28. Celik N, Evsen MS, Sak ME, Soydinc E, Gul T. Evaluation of the relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss. *Ginekol Pol* 2011; 82(4): 272- 5.