

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDA AKTİVE PROTEİN C DİRENCİ, ENDOJEN ANTİKOAGÜLANLAR VE KOAGULASYON PARAMETRELERİ

Gökalg ÖNER¹, İptisam İpek MÜDERRİS¹, Çetin SAATÇİ²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Ana Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Amaç: Yirminci gebelik haftasından önce üç veya daha fazla tekrarlayan abortus öyküsü olarak tanımlanan tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), reproduktif yaşlarda olan tüm kadınların %1-5 kadarında görülmektedir. Bu yüzden aktive protein C rezistansı (APCR), protein C ve S eksikliği, antitrombin eksikliği gibi maternal trombofililer, TGK açısından önemli patolojilerdir. Biz bu çalışmada TGK'da trombofili parametrelerinin rolünü ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya TGK olan 35 hasta ve hiçbir düşüğü olmayan sağlıklı 53 kontrol hastası dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri arasında; TGK'na neden olabilecek uterin anomali varlığı, kronik sistemik hastalık varlığı, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları varlığı kabul edildi.

Bulgular: Her iki grupta yaşlar açısından fark yoktur. TGK olan 35 hastanın ortalama düşük sayısı 3.57 ± 1.54 (3-11 tane) idi. Hastalar APC direnci oranları açısından karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.028$). Her iki grup karşılaştırıldığında protein C, protein S ve antitrombin III seviyeleri düşük olmalarına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Sonuç: APC direncini, protein C ve S eksikliğini ve antitrombin III eksikliğini içeren trombofililer TGK ile ilişkilidirler. TGK olan hastalarda trombofili boyutu gebeliğin prognozunda önemli yer tutmaktadır ve gebelik takibinin tedavisinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: tekrarlayan düşük, trombofili

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 4 Sayfa: 244- 8

SUMMARY

ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE, ENDOGENOUS ANTICOAGULANTS AND COAGULATION PARAMETERS IN RECURRENT PREGNANCY LOSS

Objective: Recurrent miscarriage is usually defined as three or more consecutive miscarriages before 20 weeks and it occurs in 0.5%-1% of total pregnancies. Therefore, activated protein C resistance (APCR), protein C and S deficiency, antithrombin deficiency is important pathologies for RPL. In this study, our aim was to assess the role of thrombophilia parameters in RPL.

Material and methods: 35 patients with RPL and 53 healthy control without RPL were included in this study. Exclusion criterias of this study were uterin anomalies, chronic systemic disease, antiphospholipid and anticardiolipin antibodies entity that caused RPL.

Results: There was no difference between two groups for ages. The mean pregnancy loss of 35 patients with RPL was

Yazışma adresi: Asistan Gökalg Öner, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 38039 Kayseri.

Tel.: (506) 234 68 22

e-posta: onerg@yahoo.com

Alındığı tarih: 06.12.2010, revizyon sonrası alınma: 18.03.2011, kabul tarihi: 11.08.2011, online yayın tarihi: 23.08. 2011

3.57 ± 1.54 (3-11 items). When patients were compared for the APC resistance, there was a significant difference between the groups. Although the values of protein C, protein S and antithrombin III were low, there was no statistically significant difference between groups.

Conclusion: Thrombophilia including APC resistance, protein C and S deficiency, antithrombin deficiency is associated with RPL. Thrombophilia is consequential for the prognosis of pregnancy and is considered for the following of pregnancy in patients with pregnancy.

Key words: habitual abortion, thrombophilia

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 4 Pages: 244- 8

GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), ardışık olarak üç veya daha fazla gebeliğin 20. haftadan önce sonlanması veya 500 gr ağırlığın altında fetusun doğması olarak tanımlanmıştır ve tüm gebeliklerin % 0.5- % 1'de görülmektedir⁽¹⁾. Daha önce bir spontan abortusu olan bir kadında daha sonraki gebeliğin abortusuyla sonuçlanma oranı yaklaşık %20'dir; daha önce ard arda üç düşüğü bulunan bir kadında ise bu oran yaklaşık %50'ye kadar yükselmektedir⁽²⁾. Abortusun sebepleri çok çeşitlidir ve çoğunlukla bilinmemektedir. TGK etiolojisini açıklamak için birçok neden öne sürülmüştür. Bunlar; genetik, anatomik, endokrinolojik faktörler, plasental anomaliler, enfeksiyon, sigara ve alkol tüketimi, değişik çevresel faktörler (iyonize radyasyon, kimyasal ajan maruziyeti) ve stres olarak sıralanabilir⁽³⁾.

Son yıllarda TGK etiolojisinde trombofililer giderek önem kazanmıştır. Etiyolojisi bilinmeyen ya da açıklanamayan birçok olguda ileri tetkik yapılmasına rağmen çoğu olguda herhangi bir neden bulunamasına karşın düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) veya aspirin başlandığında pozitif canlı doğum oranları elde edilmiştir⁽⁴⁾. Bunun sebebi trombozun nedeninin sadece tek bir faktöre bağlı olmaması veya etiyolojiye yönelik yapılan testlerin her türlü nedeni açıklayamamasından kaynaklanmaktadır⁽⁵⁾.

Aktive protein C (APC) direnci en yaygın kalıtsal trombofili nedenidir. Olguların büyük çoğunluğu faktör V Leiden (FVL) olarak adlandırılan, faktör V geninde 506. pozisyonda glisin argininle yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir mutasyona dayanır. Bu da APC'nin inaktivasyonuna karşı faktör Va proteinini dirençli kılar. Bu mutasyonun popülasyonda tahmini sıklığı Avrupa ve Amerika'da yaklaşık olarak % 2-7 arasında değişmekte olup, kalıtsal trombofilili ve

trombozlu olguların yaklaşık olarak % 20-50'sinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. APC rezistansı geliştiği, bu durumdan Faktör V ve VIII düzeylerindeki artış ve serbest Protein S düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğu belirtilmiştir⁽⁶⁾.

Doğal antikoagülanlardan antitrombin III (AT III), trombin başta olmak üzere aktive olmuş Faktör X, IX, XII'yi inaktive eder. Gebelikte AT III'ün seviyesinde önemli bir değişiklik olmasa da doğum sırasında ve doğumu izleyen bir hafta içerisinde düzeylerinde azalma gözlenir⁽⁷⁾.

Prokoagülan proteinlerden Faktör V ve Faktör VIII bir doğal antikoagülan olan Protein C tarafından proteolizle parçalanarak inaktive edilir. Protein S ise Protein C'nin bu proteoliz ile inaktivasyon reaksiyonlarındaki kofaktördür. Protein C gebelikte sabit kalır ya da hafif artışlar gösterirken Protein S önemli ölçüde azalır⁽⁸⁾. Prokoagülan ve antikoagülanların gebelik sırasında gösterdikleri bu değişiklikler prokoagülanların lehine, yani trombus oluşmasına yatkın yeni bir denge sağlayacaktır.

Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplazental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu yüzden aktive protein C rezistansı (APCR), protein C, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği gibi maternal trombofililer, obstetrik açıdan önemli patolojilerdir. Biz bu çalışmada TGK'da trombofili parametrelerinin rolünü ortaya koymaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2006-2007 yılları arasındaki TGK olan 35 hasta ve aynı yaş grubundan sistemik hastalığı olmayan, tromboz açısından bireysel ve ailesel öyküsü olmayan daha önce sağlıklı gebeliği olan ve hiçbir düşüğü olmayan 53 kontrol hastası dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri arasında; TGK'na neden olabilecek uterin anomali varlığı, kronik sistemik hastalık varlığı, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları varlığı kabul edildi.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve tromboz öyküsü açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastaların demografik özellikleri, düşük sayıları, tekrarlayan düşüklerin gebelik haftası, tromboz öyküsü, eşi ile akraba evliliği kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlardan Na-sitratlı ve EDTA'lı tüplere venöz kan alındı. Protein C, protein S ve AT III için; içinde sodyum sitrat olan tüplere 2 cc kan alınarak bekletilmeden kromojenik yöntemle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Prospektif kesitsel olarak dizayn edilen çalışmada, Student-T, Mann-Whitney U testi ile normal veya normal dağılmayan gruplar karşılaştırıldı. Ayrıca değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde yazıldı. Bu hesaplamalarda SPSS 15.0 versiyonu kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların yaşları kontrol grubunda ortalama 27.89 \pm 5.66 ve vaka grubunda ortalama 28.71 \pm 5.64 idi ve her iki grupta yaşlar açısından fark yoktur ($p=0.50$). İki grupta gebelik, parite, abortus ve yaşayan bebek bakımından karşılaştırıldığında tüm parametreler açısından anlamlı farklar görüldü ($p<0.001$). TGK olan 35 hastanın ortalama düşük sayısı 3.57 \pm 1.54 (3-11 tane) idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında koagülasyon parametreleri olan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT) açısından anlamlı olarak TGK olan hastalarda fark bulunurken ($p=0.029$ ve $p<0.001$) internasyonal normalize oranı (INR) açısından fark bulunamamıştır ($p=0.83$). Diğer koagülasyon parametreleri açısından d-dimer ve fibrinojen açısından fark yoktur ($p>0.05$). Hastalar APC direnci sensitivite oranları açısından karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.028$). Her iki grup karşılaştırıldığında protein C, ($p=0.45$), protein S ($p=0.19$) ve AT III ($p=0.21$) seviyeleri düşük olmalarına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur (Tablo I).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri, aktive protein C direnci, endojen antikoagülanlar ve koagülasyon parametreleri.

	Vaka grubu 35	Kontrol grubu 53	P
Yaş (yıl)	28.71 \pm 5.64	27.89 \pm 5.66	>0.05
Gebelik	3.88 \pm 1.89	2.28 \pm 1.27	<0.001
Parite	0.51 \pm 0.98	1.08 \pm 1.05	<0.001
Abortus	3.57 \pm 1.53	0.30 \pm 0.57	<0.001
Yaşayan bebek	0.31 \pm 0.63	1.07 \pm 1.05	<0.001
APTT	29.82 \pm 3.78	28.89 \pm 5.04	0.029
PT	12.43 \pm 1.00	11.56 \pm 1.14	<0.001
INR	0.91 \pm 0.21	0.96 \pm 0.09	>0.05
D-Dimer	0.82 \pm 0.23	1.27 \pm 0.81	>0.05
Fibrinojen	399.09 \pm 81.79	477.76 \pm 108.24	>0.05
Aktive protein C direnci	2.37 \pm 0.81	2.08 \pm 0.60	0.028
Protein C %	116.54 \pm 24.23	120.45 \pm 23.66	>0.05
Protein S %	93.64 \pm 43.07	81.16 \pm 35.68	>0.05
Antitrombin III %	101.55 \pm 19.45	107.10 \pm 20.62	>0.05

Tekrarlayan gebelik kaybı ve trombofilisi pozitif olan 35 hastada sırasıyla 5 (% 14) hastada APC rezistansı, 2 (% 5) hastada Protein S eksikliği ve 1 (% 3) hastada ise Protein C eksikliği mevcuttu. Hiçbir hastada AT III eksikliği mevcut değildi.

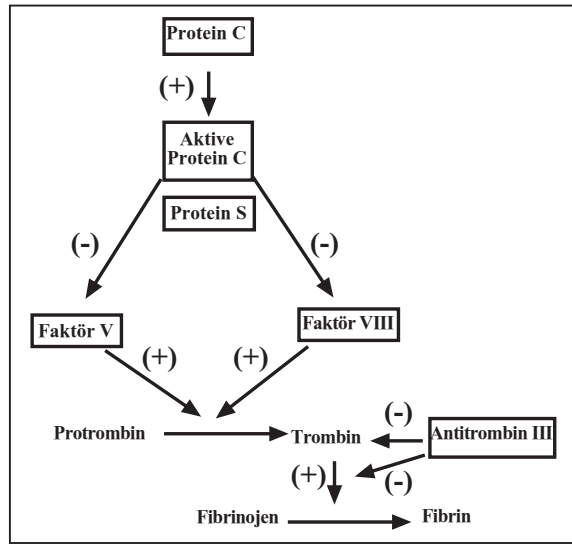
TARTIŞMA

TGK'a neden olan olası etiyolojik faktörler; genetik nedenler (yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, tek gen defektleri, translokasyon taşıyıcıları, inversiyonlar gibi; %3-5 olguda), endokrin nedenler (luteal faz yetmezliği, polikistik over sendromu, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, tiroid otoantikorları veya tiroid hastalığı gibi; %15-60 olguda), uterin nedenler (uterin anomaliler, myom, servikal yetmezlik, uterin sineşi gibi; %10-50 olguda), immünolojik faktörler (antifosfolipid antikor sendromu, allojenik faktörler; %5-15 olguda), trombofilik bozukluklar (herediter trombofililere bağlı, örneğin; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S, protein C ve antitrombin eksikliği gibi) olabildiği gibi çevresel faktörler (sigara içme, anesteziik madde maruziyeti gibi) ve ovaryan rezerv düşüklüğü de olabilir. Ancak olguların çoğunda etiyolojik bir faktör gösterilemeyebilir^(9,10).

Trombofilik herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir. İlk kez AT III eksikliği, sonra sırasıyla protein C ve protein S eksiklikleri herediter trombofilide etken

olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bu 3 eksiklik herediter trombofilinin % 5-15'ni oluşturmaktadır⁽¹²⁾. 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları herediter trombofilisi olan bazı hastalardan alınan plazma örneklerinin APC'nin antikoagulan etkisine karşı dirençli olduğunu görmüşlerdir. Aktive Protein C rezistansı olarak adlandırılan bu bozukluğun tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtsal trombozun en sık nedeni olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. APC rezistansı, protein C ve S eksikliği gibi herediter trombofililer tekrarlayan gebelik kaybıyla sıklıkla ilişkilidirler⁽¹⁴⁾. Koagulasyon sistemindeki etkileri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II: Koagulasyon basamaklarının şematik görüntüsü.



1994 yılında APC'ye rezistansın Faktör V genindeki bir nokta mutasyona bağlı olduğu anlaşılmıştır ve mutant gene Faktör V Leiden (FVL) adı verilmiştir. FVL mutasyonu APC'nin en sık nedeni olsa da tek nedeni değildir. APCR'li hastaların % 90'ında FVL mutasyonu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. APCR, herediter trombofilinin en sık nedeni olup olguların % 20-50'sini kapsamaktadır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Tekrarlayan gebelik kaybı olan başka bir çalışmada ise 184 hastanın 34'de (% 18) izole APCR görülmüştür⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamızda ise bu oran % 14 civarındadır ve bu oran literatür ile uyumludur.

AT III eksikliğinin toplumdaki prevalansı 1/2000-1/5000 arasında değişmektedir. Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur^(20,21). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada AT III pozitifliği mevcut değildi. Protein C'nin karaciğerde sentezlenen ve trombin tarafından antikoagulan aktiviteye sahip bir serin proteaz haline

dönüştürülen bir etkisi mevcuttur⁽²²⁾. Toplumdaki insidansı ise 1000'de 1-5'tir. Protein C eksikliğinin genetik geçişi otozomal dominanttır⁽²³⁾. Protein S, ise K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Faktör V Leiden, Protein C, Protein S eksikliği olan kadınlarda herediter trombofilik bozukluklarla, fetal kayıplar arasındaki ilişki incelendiğinde, özellikle kombine defektli veya AT III eksikliği olan kadınlar başta ölü doğum olmak üzere obstetrik açıdan artmış riske sahiptir⁽²⁴⁾. Çalışmamızda > 2 tekrarlayan gebelik kaybı olan 35 hasta, ve 53 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grupları yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.

Aktive protein C direnci plazmada APTT esaslı metotlarla aktive protein C kullanılmaksızın veya kullanılarak ölçülebilir⁽²⁵⁾. Metotlar basit ve ucuzdur. Dahası, FVL mutasyonu kadar "APC Direnci Sendromu"na da duyarlıdır. FVL mutasyonu aktive protein C direnci olgularının hepsini olmasa bile önemli bir kısmını içermektedir. Başka bir olasılık, test plazmasının faktör V eksik plazma ile dilasyonu sonrası test plazmasında APTT esaslı metotların uygulanmasıdır. Bizim çalışmamızda da APTT tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta yüksek bulunmuş ve bunun en olası nedeni APC direncindeki yüksekliktir.

APCR tekrarlayan gebelik kayıpları, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm ile ilişkilidir^(25,26). Protein C, protein S veya AT III eksikliği ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında artmış ilişki bulunmaktadır⁽²⁷⁾. Trombofil pozitifliği olan tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı artmış gebelik oranlarıyla ilişkilidir^(28,29). Fakat yapılmış tüm meta-analiz ve vaka-kontrol çalışmalarında aspirin kullanımının tekrarlayan gebelik kaybında canlı doğum oranlarını etkilemediği gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Preston ve ark. 843 tekrarlayan gebelik kaybı olan hastada trombofilili bayanlarda kontrol grubuna göre artmış risk olduğunu göstermişlerdir⁽⁸⁾.

Bizim çalışmamızda da tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak trombofil pozitifliği mevcuttur ve trombofil pozitifliğinin bilinmesi durumunda bir sonraki gebelik planlanması ve takibi açısından önemlidir. Trombofil ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasında yapılmış birçok çalışma mevcuttur ve sonuçları tartışmalıdır. Yalnız bizim çalışmamızda da belirtildiği gibi TGK olan hastalarda trombofil boyutu gebeliğin

prognozunda önemli yer tutmaktadır ve gebelik takibinin tedavisinde dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baik KH, Lee EJ, Kim YS. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med*. 2007; 13: 310- 7.
2. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*. 1989; 299: 541- 5.
3. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 435- 9.
4. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387- 9.
5. Sambrano GR, Weiss EJ, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. Role of thrombin signalling in platelets in haemostasis and thrombosis. *Nature* 2001; 413: 74- 8.
6. Mc Coll, Walker G. The role of inherited thrombophilic venous thromboembolism associated with pregnancy. *B J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 756- 66.
7. Letsky EA, Swiet M, Loscalzo J, Schafer AI. Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; *Thrombosis and Hemorrhage*. Blackwell Scientific Publications, 1994; 965- 98.
8. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et. al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 1996; 348: 913- 6.
9. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 591- 7.
10. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412- 24.
11. Booto LD, Yang Q. 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies. *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 862- 77.
12. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Stabellini G. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? *Am J Med Genet*, 2001; 98: 357- 60.
13. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol*, 1997; 97(3): 551- 4.
14. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135- 44.
15. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol*, 2000; 93: 157- 65.
16. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Comment in: Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 1999; 71(6): 1048- 53.
17. Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med*, 2000; 18(4): 369- 77.
18. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res*. 2003; 109: 73- 81.
19. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 43: 31- 5.
20. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR. Methylenetetrahydrofolate reductase Thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet*, 1999; 86: 71- 4.
21. Richard E, Bonnette, Marie A, Caudill, Anita M, Boddie. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 167- 70.
22. Richard E, Bonnette, Marie A, Caudill, Anita M, Boddie. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 167- 70.
23. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR. Methylenetetrahydrofolate reductase Thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet*, 1999; 86: 71- 4.
24. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*, 1999; 72: 765- 74.
25. Sedano S, Gaffney G, Mortimer G, Lyons M, Cleary B, Murray M, et al. Activated protein C resistance (APCR) and placental fibrin deposition. *Placenta*. 2008; 29: 833- 7.
26. Dogan Y, Has R. Pregnancy and thrombophilia. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2010; 3: 64- 9.
27. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost*. 1996; 75: 387- 8.
28. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 263- 8.
29. Rotmensch S, Liberati M, Mittelman M, Ben-Rafael Z. Activated protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 170- 3.
30. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006; 368: 601- 11.