

Habitual Abortus Hastalarının Kromozom Analizlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Chromosome Analysis of Habitual Abortion Patients Retrospective Evaluation

Nejmiye AKKUŞ¹ , Yelda DAĞCIOĞLU² , Pakize DÜZGÜN³ 

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı, Tokat, TÜRKİYE

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemize Habitual Abortus tanısı ile başvuran çiftlere uygun genetik danışmanlık verebilmek için hem majör kromozom anomalilerinin hem de polimorfizmlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle Tıbbi Genetik Polikliniğine başvuran toplam 491 kişi dâhil edildi. Tüm hastaların kromozom analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 491 hastanın 23'ünde (%4,6) bir kromozomal anomalisi tespit edilmiştir. 7 hastada perisentrik inversiyon, 5 hastada resiprokal traslokasyon, 5 kişide Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış, 1 hastada monozomi/trizomi, 1 hastada monozomi ve 3 hastada sayısal anomali tespit edildi. 468 hastanın kromozom analizi sonuçları normal olarak değerlendirildi.

Sonuç: Habitual abortus öyküsü olan çiftlerde, kromozom analizi sonuçları etiyolojik nedenin açıklanmasında önemlidir. Çalışmamız, kromozom anomalilerinin Habitual Abortus ile ilgili nedenleri belirlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olmak, özellikle yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan önce kromozom analizi önemine açıklık getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Habitual abortus, Tekrarlayan Gebelik Kaybı, Kromozom Anomalisi

Abstract

Background: The aim of this study was to retrospectively evaluate both major chromosomal abnormalities and polymorphisms in order to provide appropriate genetic counseling to couples admitted to our hospital with the diagnosis of Habitual Abortion.

Materials and Methods: A total of 491 patients who applied to the Medical Genetics Outpatient Clinic due to recurrent pregnancy loss were included in our study. Chromosome analysis results of all patients were evaluated retrospectively.

Results: In our study, 23 (4.6%) of a total of 491 individuals had polymorphism or one of the chromosomal abnormalities. Pericentric inversion was detected in 7 patients, reciprocal traslocation in 5 patients, increased heterochromatin region of Y chromosome in 5 patients, monosomy/trisomy in 1 patient, monosomy in 1 patient and numerical anomaly in 3 patients. The chromosome analysis results of the remaining 468 individuals were normal.

Conclusions: In our retrospective review of couples with a history of habitual abortion, we emphasize that chromosome analysis results are an important step to elucidate the etiology. Our study may help to identify the causes of chromosomal abnormalities related to Habitual Abortion. It also clarifies the importance of chromosomal analysis to be informed about treatment options, especially before resorting to assisted reproductive techniques.

Keywords: Habitual abortion, Recurrent pregnancy loss, Chromosomal abnormality

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Moleküler Biyolog Pakize DÜZGÜN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

E-mail: pakize.duzgun1418@gop.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 17.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 12.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1485813

Giriş

Abortus, gebeliklerde çok sık karşılaşılan durumlardan biridir. Bu ebeveynler için travmatik ve zorlayıcı bir deneyim olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'ne göre abortus; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin bir kısmının ya da tamamının uterustan atılması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Habitual Abortus (HA), 2 veya daha fazla düşük ile sonuçlanan gebelik kayıpları olarak adlandırılır. Tüm gebeliklerde %0,5-3 oranında görülmektedir (2). Bu durum, gebelik kayıplarının ardışık tekrarlarına sahip olan kadınlar için fiziksel ve duygusal bir yük taşıırken, aynı zamanda tıbbi bir sorunu da işaret etmektedir.

HA etiolojisine bakıldığında çok sayıda etken söz konusudur. Bunlar; genetik, anatomik, endokrinolojik, enfeksiyöz, immünojenik sebepler olabilir.

HA olanlarda düşük materyalinde kromozomal anomali sıklığı yaklaşık %50-60 civarındadır (3). Dünya genelinde, kromozom anomalileri nedeniyle HA yaşayan çiftlerde oran %2-8 olarak tespit edilmiştir (4). Aynı zamanda %50-60 oranında kayıpla sonuçlanan gebeliklerde kromozomal anomalilerin olduğu da bildirilmiştir (4). Çiftlerdeki kromozomal anomalilerin tekrarlayan düşüklerde güçlü etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple, tekrarlayan gebelik kayıplarının genetik nedenini değerlendirmek için ebeveynlerin karyotip analizi yaptırması gerekmektedir (5). Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olarak ikiye ayrılır. Sayısal anomaliler monozomi ve trizomi olarak, yapısal kromozom anomalileri ise delesyon, dublikasyon, translokasyonlar, inversiyonlar ve ring kromozom olarak bilinmektedir. HA yaşayan çiftlerde en çok gözlenen kromozom anomalileri %2-5'inde resiprokal translokasyonlar ve robertsonian translokasyonları bulunmuştur (6).

Bu çalışmada, hastanemize başvuran HA öyküsü bulunan ebeveynlerde kromozomal anomalilerin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Çalışmayı oluşturan örnek grubu 2020-2023 tarihleri arasında

Tıbbi Genetik kliniğine tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü ile (2 veya üzeri meydana gelen gebelik kaybı olarak dikkate alındı) başvuran hastalardan oluşturuldu.

Çalışma grubunun demografik özellikleri ve karyotip analizleri retrospektif olarak taranmış olup kayıt altına alınmıştır.

Çalışmada hastalardan 1 tüp heparinli tüpe periferik kan alınmıştır. Karyotipleme için kısa süreli hücre kültürü, 72 saat 20 metafazda 400 GPL bantlama yapılmıştır. Örnek grubunu oluşturan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS PASW statistics 18.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Süreklilik gösteren verilerin tanımlayıcı sonuçları ortalama \pm SD şeklinde, kategorik verilerin tanımlayıcı sonuçları ise sayı ve yüzde oran (n %) olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü ve bazı anomalilerin nadir olması nedeniyle istatistiksel gücün sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Bulgular

Bu çalışmaya HA öyküsü ile gelen 271 (%55,2) kadın çalışma grubu ve 220 (%44,8) erkek hasta çalışma grubu dâhil edilmiştir. Çalışmamızda %55,2 oranında kadın %44,8 oranında erkek hasta grubu bulunmaktadır. Yaş aralığı 18-51 oranında değişmektedir.

İncelenen 468 bireyin normal karyotiplere sahip olduğu görülmektedir. Monozomi, trizomi (%0,4) ve kromozoma ekleme (%0,2) vakaları nadir görülmektedir. Resiprokal translokasyonlar (%1,0), sayısal kromozom anomalileri (%0,6), Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış (%1,0) ve perisentrik inversiyonlar (%1,4) dikkate değerdir. Çalışmamızda %44,8 oranında erkek hastadan %2,2 oranında kromozomal değişimler görülmüştür. Aynı zamanda çalışma grubumuza katılan %55,2 kadın hasta grubumuz restorspektif olarak tarandığında %2,4 oranında hem sayısal hem yapısal kromozom anomalileri karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Habitual Abortus Öyküsü Olan Olguların Kromozom Analiz Sonuçları

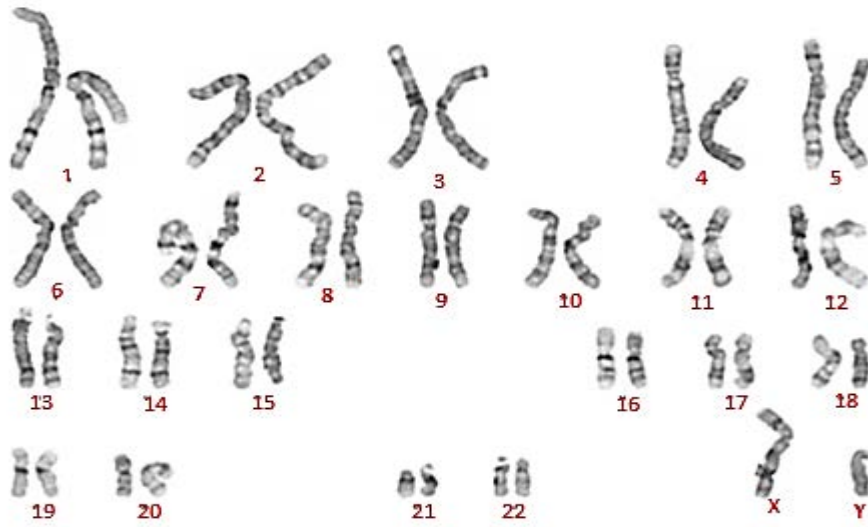
Kromozom Anomali ve Polimorfizm	Karyotip	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
Normal	46,XX - 46,XY	467	97,2
Ekleme	46,XY,add(9)(q13)	1	0,2
Monozomi	45,X[3]/46,XX[47]	1	0,2
Monozomi/ Trizomi	45,X[4]/47,XXX[2]/46,XX[44]	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(11)(p11.2;q13.5)	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XY,inv(2)(p11.2q13)	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(8)(p23.3q21.2)mat	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(1;15)(q32;q15)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XY,t(7;10)(p22;q21.2)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(3;13)(q25;q12)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(1;8)(p13;p23)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XY t(3;6)(p13;p25)	1	0,2
Sayısal	47,XXX[2]/46,XX[48]	1	0,2
Sayısal	47,XXY[3]/46,XY[47]	1	0,2
Sayısal	47,XXX[2]/46,XX[47]	1	0,2
Total		481	100

Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde meydana gelen polimorfizmler erkek infertilitesinde araştırılan bir konudur. Çalışmamızda %1.0 oranıyla karşımıza çıkan kromozomal polimorfizm kısırılık ve düşükle sonuçlanan HA ile ilişkili olabilir (Şekil 1). Şekil 2'de kadın çalışma grubunda rastlanılan perisentrik inversiyon görülmektedir. Şekilde görülen perisentrik inversiyon %1.98'lik insidansı ile 9. Kromozomda çok sık görülen inversiyondur (7).

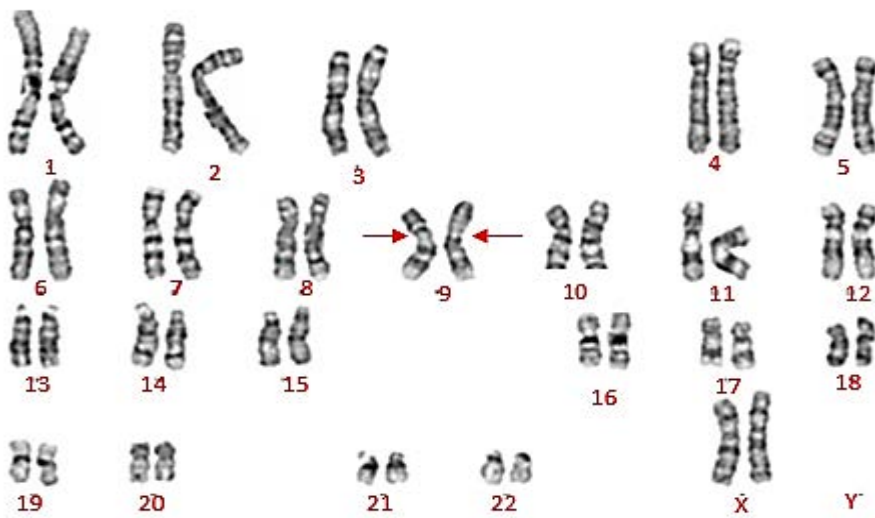
Toplam 492 hastadan oluşan çalışma grubumuzda 23 kişide (%4,6) eşlerden birinde kromozomal anomali saptanmıştır. %4 oranında iki düşük öyküsü olan HA tanısı almış olguların yaş ortalaması 32 bulunmuştur. %2,5 oranında üç düşük öyküsü olan olguların yaş ortalaması ise 31 olarak saptanmıştır. Bir olguda 15 düşük öyküsü olup yaşı 33 olarak saptanmıştır. Yaş ile sonuç arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p değeri >0,05).

Tablo 2. Yaygın Polimorfizmler

Polimorfizmler	Karyotip	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış	46,XYqh+	5	1
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(9)(p11q13)	3	0,6
Perisentrik inversiyon	46,XY,inv(9)(p11q13)	1	0,2
	Total	9	1,8



Şekil 1. 46,XYqh+ genotipine sahip bireyde Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde gözlenen artış polimorfizm olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 2. 46,XX, inv(9)(p11q13) genotipine sahip bireyde 9 no'lu kromozomun p11q13 bölgesinde gözlenen perisentrik inversiyon.

Tartışma

Kromozom anomalileri HA olgularında önemli bir nedendir. Abortus, gebeliklerin yaklaşık %10 ila 15'inde meydana gelmektedir. Erken düşüklerde epidemiyolojik olarak açıklanan en sık neden, fetal kromozomal anormalliklerdir. 12 ila 22 hafta arasındaki düşükler gebelik sonuçlarının yaklaşık %4'ünü oluşturur ve bunların %4'ünden azında kromozomal hatalar görülür. Düşüklerin çoğunluğu kromozomal olarak normal ebeveynlerde meydana gelir. Abort öyküsü olan çiftlerin yalnızca %2-4'ünde partnerlerden birinde yapısal kromozom anomaliler tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda %4,6 oranında kromozomal anomali saptanmıştır ve bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

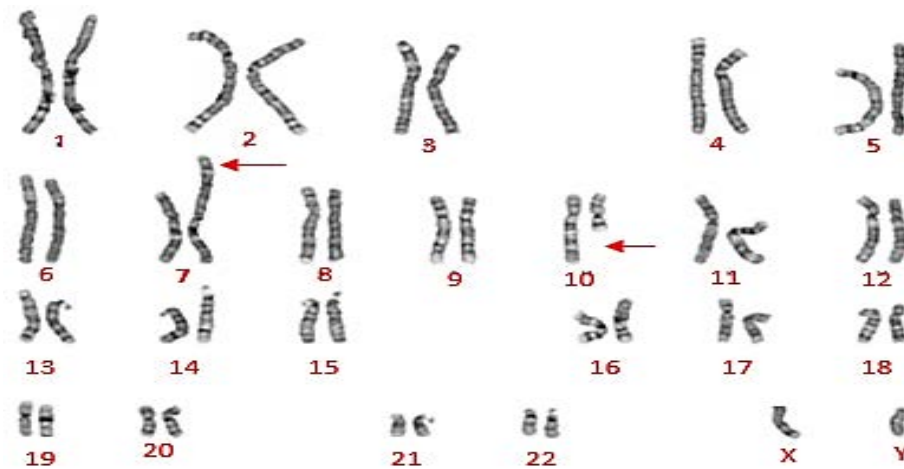
Kromozomal anormallikler yapısal ve sayısal anormallikleri içerir. Yapısal anormallikler spermatogeneze etki edebilir ve infertiliteye sebep olabilir.

Yapısal anomali olan inversiyonlar, erkeklerde infertiliteye sebep olduğu kanıtlanmıştır(9). Erkeklerde görülen Yqh+ polimorfizmi "Atlı ve ark." 'nın yapmış olduğu araştırmada Yqh+ için artmış heterokromatin bölgesinin üreme sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Y kromozomunda meydana gelen polimorfizmler hücre bölünmesi esnasında homolog kromozom eşleşmesinde hatalara neden olup hücre bölünmesi sırasında bozukluklara, embriyoda gelişim eksikliklerine, teratojenite bozukluklarına, ölü doğuma ve gebelik kayıplarına sebep olabilir (10). Bizim çalışmamızın sonuçlarında Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış %1.0 oranı ile kendini göstermektedir (Tablo2). Y kromozomunda bulunan polimorfizmler hücre bölünmesi sırasında homolog kromozom eşleşmesinde engel oluşturabilir, bunun sonucu olarak hücre bölünmesi sırasında dengesizlik, embriyonik gelişim sıkıntıları, teratojenik bozukluklar, ölü doğum ve düşük gibi bozukluklara yol açabilir (11).

46,XX, inv(9)(p11q13) perisentrik inversiyonu polimorfizm olarak kategorize edilir ve 9. kromozomda p11q12 bölgelerinde gözlenen inversiyonlar sıklıkla gözlenmektedir (12). Bizim çalışmamızda 3 vakada rapor edilmiştir.

Hasta yaşları 30'lu olup 2 düşük yapmış hastalardır. 9. kromozomda sıklıkla karşımıza çıkan 46,XX, inv(9)(p11q13) polimorfizminin tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda çalışmamız sonucu 7 olgu ile en çok karşımıza çıkan yapısal anomali perisentrik inversiyonlardır (Tablo 2). Yqh+ ve inv9' daki değişimler polimorfizm olarak değerlendirilmektedir. Fakat HA etiolojisinde hala tartışma konusudur. Eşlerin her ikisinde de polimorfik bölge var ise anomali gamet oluşturma riski artmaktadır (16). Yapılan bir çalışmada Y kromozomunun uzun kolundaki heterokromatin bölge artışının (Yqh+) mitotik hatalara yol açabileceğini ve dolayısıyla ölü doğum veya abort olabileceğini göstermektedir (11).

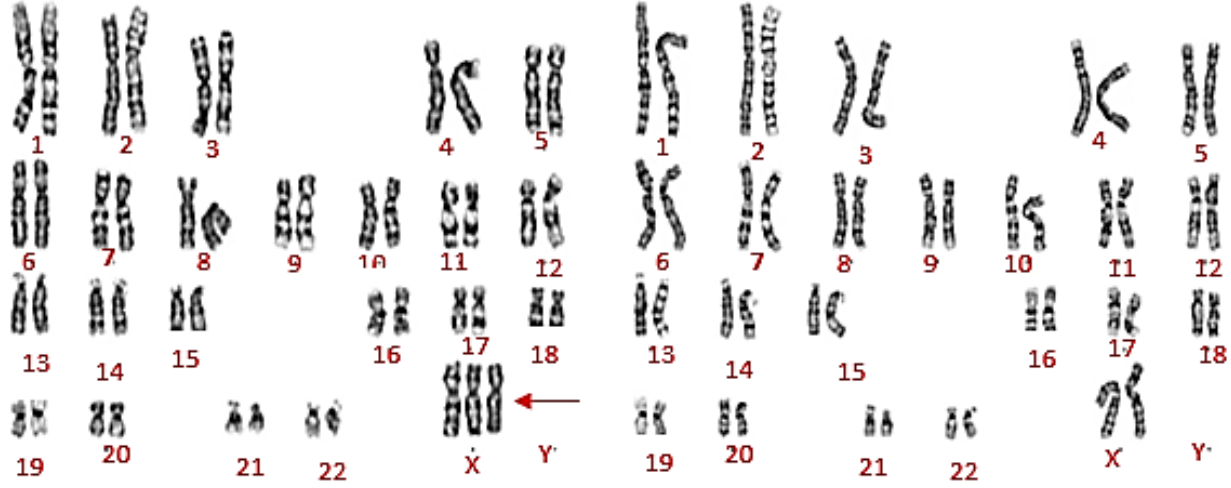
Çalışmamızda 5 farklı resiprokal translokasyon olgusu tespit edilmiştir. Şekil 3'de görülen 46,XY, t(7;10)(p22;q21.2) karyotip sonucunda resiprokal translokasyon olgusu görülmektedir. Dengeli olarak görülen resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz şekilde bulunmaktadır. Ancak, bu bireylerin önemli bir risk taşıdığı da unutulmamalıdır. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları, kromozomların dengeli bir şekilde birbirine bağlandığı, ancak genel kromozom yapısının değişmediği durumdadırlar. Bu durum, normal görünen bireylerin bile dengesiz gametler üretme riskini artırır. Dolayısıyla, bu bireyler, hamilelik sırasında anormal kromozomlar içeren gametler üretme olasılığında artış yaşarlar (13). Bu olgulardan 46,XX, t(3;13)(q25;q12) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığına sahip olguda 15 düşük tespit edilmiştir. Bu olguya bakıldığında bazı dengeli resiprokal translokasyonların gebelik sürecinde masum olmadığını söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalarda Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireylerin %50 oranında dengesiz genetik materyal taşıyan gamet hücreleri meydana getirmeleri sebebiyle canlı doğumla sonuçlanmayan gebelik kayıplarına veya anomali fetuslara sahip olabilecekleri bilinmektedir ve aynı zamanda 1, 3, 7, 17, 19 ve 22 numaralı kromozomlarda gerçekleşen resiprokal translokasyonların embriyo kayıplarına sebep olduğu bildirilmiştir (14).



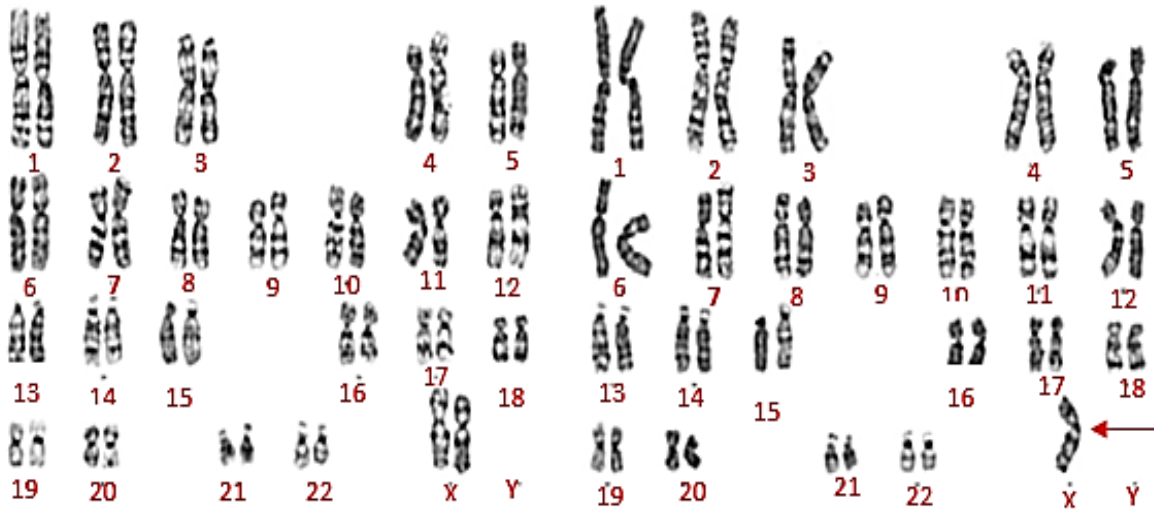
Şekil 3. 46,XY, t(7;10)(p22;q21.2) genotipe sahip bireyde 7 v10 no'lu kromozomların p22 ile q21.2 bölgelerine ilişkin dengeli olarak görülen resiprokal translokasyon tespit edilmiştir.

Şekil 4’de karşımıza çıkan monozomi ve trizomi vakasında yapılan kromozom analizinde incelenen 4 metafazda X kromozomuna ait monozomi, 2 metafazda ise X kromozomuna ait trizomi tespit edilmiştir. Şekil 5’de ise 3 metafazda X kro-

mozomuna ait monozomi saptanmıştır. Karşımıza çıkan 2 olgunun 40 ve 41 yaşlarındadır. X kromozomu yokluğu, kadınlarda ileri yaş ile birlikte görülebilen bir durumdur (15). Bu hastalarda X kromozomu açısından FISH analizi ile araştırılması önerilir.



Şekil 4. 45,X[4]/47,XXX[2]/46,XX[44] genotipe sahip bireyde incelenen 4 metafazda X kromozomuna ait monozomi, metafazda ise X kromozomuna ait trizomi tespit edilmiştir.



Şekil 5. 45,X[3]/46,XX[47] 3 metafazda X kromozomuna ait monozomi tespit edilmiştir.

HA öyküsü olan bireyleri retrospektif olarak taradığımız çalışmamızda eşleri birlikte kromozom analizi açısından değerlendirme yaptık. Kromozom analizinin yanı sıra trombofil paneli etkisi’de bu konuda tartışma konusudur. ACOG verileri HA yaşayan kadınlarda trombofil panelini önermemektedir (17, 18). HA etiolojisine bakıldığında Trombofil paneli ile ilgili çalışmalarda bulunmaktadır. Elde edilen bazı çalışmalarda kalıtsal trombofililer sistemik trombozla olan ilişkileri kanıtlanmış olan bazı varyantların HA ile ilişkisinde araştırma konusu olmayı sürdürmektedir (1).

Bulgular, genetik çeşitliliğin varlığını ve kromozom anomallerinin genellikle nadir olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, genetik danışmanlık ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve nadir genetik bozukluklara sahip bireylerin daha iyi yönetilmesi için önemli bir temel oluşturabilir. Gelecekteki çalışmalar, bu bulguları doğrulamak ve genetik hastalıkların tanısı ve tedavisi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için geniş örneklem üzerinden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik Onam: Çalışmamız 23.11.2023 tarihinde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı No:83116987-800, Proje No: 23-KAEK-271).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.A.

Literatür Tarama: P.D.

Tasarım: N.A.

Veri toplama: Y.D.

Analiz ve yorum: Y.D.

Makale yazımı: P.D.

Eleştirel incelenmesi: N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar Finansal Destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Doğan M, Gezdirici A, Yavaş C, Eröz R. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedeniyle Çalışılan 306 Çiftin Kromozom Analizi ve Trombofil Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Sağlık Bilimlerinde Değer. 2022;12(2):280-5.
- Deniz R, Baykuş Y, Kavak EÇ. Approach to Recurrent Early Pregnancy Loss. Kafkas tıp bilimleri dergisi. July 2016;6(2):130-137.
- Bhattacharya S, Bhattacharya S. Effect of Miscarriage on Future Pregnancies. Women's Health. 2009;5(1):5-8.
- Pal AK, Ambulkar PS, Waghmare JE, Wankhede V, Shende MR, Tarnekar AM. Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss: A Retrospective Study. J Hum Reprod Sci. 2018 Jul-Sep;11(3):247-253.
- Ozawa N, Maruyama T, Nagashima T, Ono M, Arase T, Ishimoto H, Yoshimura Y. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):1301-4.
- Aksin Ş, Andan C. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojik olarak incelenmesi. Van Tıp Dergisi 2017;24(4): 322-327.
- Tural Ş, Güneş S, Kara N, Koçak İ, Ökten G. Homolog kromozom çiftinin her ikisinde inv(9)(p11q13) kromozom yapısı görülen, 46,XX,inv(9)(p11q13) x2 karyotipine sahip, habituel abortuslu bir olgu. J Clin Obstet Gynecol. 2007;17(4):331-3.
- Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 42: 11-25.
- Fan H, Liu Z, Zhan P, Jia G. Pericentric inversion of chromosome 6 and male fertility problems. Open Med (Wars). 2022 Jan 19;17(1):191-196.
- Atlı Ei, Mail Ç, Gurkan H, Yalçın-tepe S, Demir S, Atlı E. Y chromosome polymorphism in Turkish patients with reproductive problems: a genetic centre experience. Eur Res J. July 2023;9(4):725-729.
- Wang Y, Li G, Zuo MZ, Fang JH, Li HR, Quan DD, Huang L, Peng PP. Y chromosome polymorphisms may contribute to an increased risk of male-induced unexplained recurrent miscarriage. Biosci Rep. 2017;37(2)
- Yıldız SH, Şener YM, Akçalı N, Özdemir Erdoğan M, Yıldız M. Kromozom polimorfizmleri ile infertilite arasındaki ilişkinin analizi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2023;24(2):173-8.
- Akbaş E, Şenli H, Çayan S, Altıntaş ZM, Mamur BA, Çayan F, Türköz G, Erdoğan NE. Tekrarlayan düşük öykülü ailede dengeli resiprokal translokasyon olgusu: 46,XY,t(4;13)(q31.3;q33). J Clin Exp Invest. 2012;3(2):290-2.
- Arslan B, Sarı M, Kimyon AS, Aras N. 46,XY,t(10;17)(p13;q22)

resiprokal translokasyon ve tekrarlayan gebelik kayıpları: Olgu sunumu. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019;12(3):561-6.

- Balta B, Erdoğan M, Kiraz A, Yılmaz Z. The role of chromosome analysis in patients with recurrent pregnancy loss. Ahi Evran Medical Journal, 2021;5(1):8-12.
- Tural Ş, Güneş S, Kara N, Koçak İ, and Ökten, G. Homolog Kromozom Çiftinin Her İkisinde inv (9) (p11q13) Kromozom Yapısı Görülen, 46,XX,inv (9) (p11q13) x2 Karyotipine Sahip, Habituel Abortuslu Bir Olgu. J Clin Obstet Gynecol 17.4 (2007): 331-333.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.020.
- McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012;24(3):229-34.