

مقایسه سطوح هورمونی پایه در افراد با سقط راجعه با علت مشخص و نامشخص

زهرا بصیرت^{۱*}، کریم اله حاجیان^۲، فاطمه بصیرت^۳

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استاد گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- پزشک عمومی

سابقه و هدف: سقط راجعه به حداقل ۲ سقط پیاپی در سه ماهه اول بارداری گفته می شود. به دلیل وابسته بودن حاملگی به تغییرات اندوکراین سیکل قاعدگی، اختلالات آن نیز می تواند در پیامد حاملگی موثر باشد. هدف از این مطالعه تعیین رابطه تغییرات هورمونی با موارد سقط راجعه است.

مواد و روشها: مطالعه به صورت مورد - شاهدهی بر روی ۹۲ بیمار با سقط راجعه مراجعه کننده به مرکز نازایی فاطمه زهرا (س) انجام شد. از تمام بیماران هیستروسالپنگوگرافی، کاریوتیپ والدین، سونوگرافی واژینال، اندازه گیری آنتی بادی آنتی فسفولیپید، آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، تاریخچه و معاینه فیزیکی، جهت ارزیابی علل احتمالی سقط راجعه انجام شد. سپس سطوح هورمونی (LH,FSH,TSH,Prolactin) در دو گروه با علت مشخص و نامشخص اندازه گیری و با هم مقایسه شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد $29/2 \pm 6/5$ (۴۱-۱۸ سال) و میانگین تعداد سقط $2/5 \pm 1/1$ و میانگین مدت ازدواج $5/5 \pm 4/2$ (۲۰-۱ سال) بود. میانگین هورمون ها در دو گروه با علت مشخص و نامشخص مقایسه شد، که TSH در گروه با علت نامشخص پائین تر بوده است به ترتیب $2/3 \pm 1/8$ و $1/5 \pm 1/1$ ($p=0/004$). پرولاکتین در بیماران با سقط مکرر همراه با تخمدان پلی کیستیک بالاتر بوده است ($p=0/05$).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، توصیه می شود اختلال عملکرد تیروئید و هیپرپرولاکتینمی به عنوان یکی از علل احتمالی سقط راجعه در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: سقط راجعه، از دست دادن مکرر حاملگی، سطح هورمونی پایه، هورمون محرک تیروئید، پرولاکتین.

مقدمه

(۱). در مطالعه انجام شده توسط Diejomaoh و همکاران علل عمده سقط، آنومالی رحم ($2/2\%$)، کروموزومی ($2/2\%$)، آنتی بادی آنتی فسفولیپید ($33/3\%$)، تخمدان پلی کیستیک (PCO) عفونت ها و علل متفرقه ($21/2\%$) بوده و $35/6\%$ علل ناشناخته داشته اند (۳). به دلیل وابسته بودن حاملگی نرمال به تغییرات اندوکراینولوژیک سیکل قاعدگی، تغییرات اندوکراین، احتمالاً در عاقبت حاملگی موثر

سقط راجعه به معنی سه سقط پی در پی، در سه ماه اول بارداری گفته می شود (۱). بعضی ها حداقل ۲ سقط پیاپی را سقط راجعه تلقی می کنند (۲). با وجود اینکه، فقط 1% زوجها مبتلا به سقط مکرر می شوند، به علت نامشخص بودن اثر درمان و اتیولوژی آن تجربه ای بسیار ناامید کننده برای بیمار و پزشک می باشد. فقط در کمتر از 50% موارد سقط راجعه، علت شناخته شده ای وجود دارد

سقط راجعه به صورت حداقل ۲ بار ختم خودبخودی حاملگی زیر ۲۰ هفته تعریف شد. همچنین کلیه افراد هر دو گروه سابقه حاملگی نرمال نداشتند. در تمامی افراد جهت بررسی علت سقط، هیستروسالپنگوگرافی در روز ۹-۱۱ سیکل قاعدگی جهت بررسی وضعیت ساختمانی رحم، کاریوتیپ والدین جهت بررسی اختلالات کروموزومی (با روش کشت خون و بررسی میکروسکوپی)، اندازه گیری آنتی بادی آنتی فسفولیپید و آنتی بادی آنتی کاردیولیپین (کیت ارگانتک شرکت ماینس آلمان)، ارزیابی هورمونی در روز سوم سیکل قاعدگی به روش Radio Immuno Assay توسط کیت کاوشیار، به صورت ارزیابی سطوح هورمونی هورمون لوتئینه کننده (LH)، هورمون محرک فولیکولی (FSH)، هورمون محرک تیروئید (TSH) و پرولاکتین (PRL) در یک آزمایشگاه انجام شد. همچنین پرسشنامه ای شامل: سن، مدت ازدواج، تعداد حاملگی، سن حاملگی ها در هر سقط، آنومالی رحم، اختلالات کروموزومی، تخمدان پلی کیستیک، عفونت، ارتباط فامیلی، آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، آنتی بادی آنتی فسفولیپید و سطح هورمونی FSH، LH، TSH و پرولاکتین در روز سوم سیکل قاعدگی از هر بیمار تکمیل گردید.

ارتباط فامیلی مثبت به صورت وابستگی فامیلی درجه ۳ و تخمدان پلی کیستیک براساس وجود ۱۰ کیست یا بیشتر با قطر ۲-۸ میلی متر در یک سطح و افزایش دانسیته استرومای تخمدان در سونوگرافی روز سوم سیکل قاعدگی، تعریف شد (۶). عفونت به صورت ابتلا به کوریوآمنیونیت در بارداری با توجه به وجود تب و حساسیت رحم در لمس و شواهد آزمایشگاهی موجود، در نظر گرفته شد (۷).

اختلالات آناتومیک نیز آنومالی های ساختمانی رحم مرتبط با سقط تعریف شد (۳). موارد سقط راجعه که دارای حداقل یکی از علل سقط راجعه شامل اختلالات آناتومیک، اختلالات کروموزومی، تخمدان پلی کیستیک، ارتباط فامیلی، اختلالات ایمنولوژیک بوده سقط راجعه با علت مشخص تعریف شد.

سطوح نرمال آزمایشات به صورت FSH: ۲/۵-۱۳nmol/lit، LH: ۱/۴-۱۳nmol/lit، TSH: ۰/۳-۵/۱nmol/lit، PRL: ۳/۲-۲۵/۳Nmol/lit، ACA کمتر از ۱۰mIU/l، APL کمتر

هستند. این تغییرات شامل عدم کفایت فاز لوتئال، بیماری تیروئید، هیپرپرولاکتینمی و کاهش ذخیره تخمدانی است. افزایش LH موجب پیری زودرس اووسیت و عدم هماهنگی در بلوغ اندومتر می شود. همچنین بیشتر بیماران با LH بالا، ویژگیهای PCO^۱ را دارند و بیمارانی چاق با افزایش سطح آندروژن می باشند. با اینکه این موضوع بسیار بحث انگیز است، احتمالاً افزایش آندروژن بر آندومتر اثرات معکوس دارد که در سقط های مکرر دخیل می باشد. ارتباط هیپوتیروئیدی و هیپرپرولاکتینمی با سقط مکرر هنوز هم بسیار مطرح است. اخیراً سعی شده است که فاکتورهای نمایانگر ذخیره تخمدانی (FSH روز سوم و استرادیول روز سوم) را با از دست دادن مکرر حاملگی مرتبط سازند (۴).

در مطالعه Troust که روی ۵۷ زن با سقط راجعه^۲ (۳۶ مورد با علت نامشخص و ۲۱ مورد با علت مشخص) انجام شد، دریافتند که زنان با سقط راجعه بدون علت مشخص، سطوح بالاتری از FSH سرم روز ۳ و استرادیول در مقایسه با زنان گروه با علت مشخص داشتند. بنابراین کاهش ذخیره تخمدانی ممکن است در سقط راجعه دخیل بوده و باید به عنوان یکی از علل، در پیگیری موارد سقط راجعه مدنظر قرار گیرد (۵).

چون شناختن موارد سقط مرتبط با اختلالات هورمونی می تواند مادر را تابع درمان اندوکرینی جهت پیشگیری از سقط های آینده نماید. لذا برآن شدیم تا سطح هورمونی پایه را در بیماران با سقط راجعه ارزیابی کنیم.

مواد و روشها

مطالعه حاضر به روش مورد - شاهدی (Case-control) بر روی ۹۲ زن مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل که دارای سقط راجعه بودند، انجام شد. بیماران پس از ویزیت اولیه و انجام آزمایشات، بر اساس وجود یا عدم وجود علتی برای سقط به دو گروه ۳۵ نفری (سقط راجعه با علت مشخص) و ۵۷ نفری (سقط راجعه بدون علت مشخص) تقسیم شدند. افراد بطور متوسط ۳ تا ۶ ماه پس از سقط، جهت درمان مراجعه کرده و وارد مطالعه شدند.

¹ Polycystic ovary

² Recurrent abortion

میانگین هورمون ها در کل افراد مورد مطالعه در مورد FSH، $6/5 \pm 4/7$ در مورد LH، $7/3 \pm 4/8$ ، TSH، $1/8 \pm 1/4$ و در مورد پرولاکتین $16/4 \pm 12/1$ بوده که همگی در محدوده نرمال آزمایشات بودند. میانگین هورمون ها به تفکیک علت مشخص و نامشخص در جدول ۲، به تفکیک علل در جدول ۳ نشان داده شد.

جدول ۲. سطح هورمون ها (میانگین $\pm$ انحراف معیار) به تفکیک علت مشخص و نامشخص

p-value	Mean $\pm$ SD	علت سقط
انواع هورمون ها		
FSH		
0/619	6/2 $\pm$ 3/5	مشخص
	6/7 $\pm$ 5/3	نامشخص
LH		
0/464	7/8 $\pm$ 5/5	مشخص
	7/1 $\pm$ 4/4	نامشخص
TSH		
0/004	2/3 $\pm$ 1/8	مشخص
	1/5 $\pm$ 1/0	نامشخص
PRL		
0/535	17/4 $\pm$ 13/8	مشخص
	15/9 $\pm$ 11/1	نامشخص

توزیع فراوانی نسبی وضعیت غیر طبیعی هورمون های LH، FSH، TSH و PRL به تفکیک علل مختلف سقط ارزیابی شد که در افراد با تخمدان پلی کیستیک سطح پرولاکتین بالاتر بوده است ($p < 0/05$).

همچنین در افراد با علل ایمنولوژیک، سطح TSH بطور معنی داری پایین تر بوده است ($p = 0/034$).

از 15 mIU/L تعریف شد، سطح هورمونی پایه روز سوم سیکل قاعدگی در دو گروه سقط راجعه با علت مشخص و نامشخص مورد مقایسه قرار گرفت.

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای داده های کیفی، از تست X^2 و تست دقیق فیشر استفاده شد و مقایسه میانگین سطح هورمون ها در گروه های مختلف، با استفاده از آزمون t در دو گروه مستقل انجام گرفت.

یافته ها

۹۲ مورد بیمار با سقط راجعه شامل ۳۵ (۳۸٪) مورد با علت مشخص و ۵۷ (۶۲٪) با علت نامشخص که به مرکز ناباروری فاطمه زهرا (س) مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. فراوانی و درصد علل مرتبط با سقط در جدول ۱ نشان داده شد. ۵ نفر دارای سن زیر ۲۰ سال (۵/۷٪)، ۶۲ نفر سن ۲۰-۳۴ سال (۷۱/۳٪) و ۲۰ نفر سن ۳۵ سال و بیشتر (۲۳٪) داشته اند و در ۵ مورد سن نامشخص داشته اند. میانگین سنی گروه مورد مطالعه $29/2 \pm 6/5$ (۴۶-۱۸ سال)، میانگین مدت ازدواج $5/5 \pm 4/2$ (۲۰-۱ سال) و میانگین تعداد سقط $2/5 \pm 1/1$ (۸-۲ عدد) بوده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد علل مرتبط با سقط راجعه در افراد مورد مطالعه

علل مرتبط با سقط	وجود دارد	وجود ندارد	جمع
	تعداد(٪)	تعداد(٪)	تعداد(٪)
آنومالی رحم	10 (10/8)	82 (89/2)	92 (100)
اختلالات کروموزومی	8 (8/7)	84 (91/3)	92 (100)
تخمدان پلی کیستیک	16 (17)	76 (83)	92 (100)
عفونت	3 (3/2)	89 (96/8)	92 (100)
ارتباط فامیلی	10 (11)	82 (89)	92 (100)
آنتی کاردیو لیپتین و آنتی فسفولیپید آنتی بادی	11 (12)	81 (88)	92 (100)

جدول ۳. سطوح هورمون ها به تفکیک علل در افراد با سقط راجعه با علت مشخص

هورمون ها	FSH	LH	TSH	PRL
علت سقط	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
آنومالی رحم				
دارد	۶/۹±۴/۹	۷/۴±۵/۸	۲/۵±۱/۴	۱۵/۱±۴/۵
ندارد	۶/۵±۴/۷	۷/۴±۴/۸	۱/۷±۱/۴	۱۶/۴±۱۲/۸
اختلال کروموزوم				
دارد	۵/۶±۳/۸	۸/۸±۷/۵	۱/۶±۱/۲	۱۸/۱±۲۰/۱
ندارد	۶/۶±۴/۹	۷/۱±۴/۵	۱/۸±۱/۴	۱۵/۹±۱۰/۹
تخمندان پلی کیستیک				
دارد	۶/۱±۳/۴	۹/۳±۵/۲	۱/۸±۱/۲	۱۸/۰±۱۴/۲
ندارد	۶/۵±۴/۹	۷/۱±۴/۷	۲/۲±۱/۲	۱۵/۶±۱۱/۹
عفونت				
دارد	۶/۰±۴/۸	۳/۸±۱/۲	۲/۷±۱/۴	۲/۵±۵/۹
ندارد	۶/۴±۴/۵	۷/۴±۴/۸	۱/۹±۱/۴	۱۶/۲±۱۲/۱
سابقه فامیلی				
دارد	۶/۲±۳/۴	۸/۶±۵/۴	۲/۲±۱/۵	۱۳/۳±۴/۹
ندارد	۶/۵±۴/۸	۷/۲±۴/۸	۱/۸±۱/۴	۱۶/۶±۱۲/۶
اختلال ایمنولوژیک				
دارد	۶/۴±۴/۰	۵/۹±۴/۵	*۲/۸±۲/۸	۱۲/۸±۵/۹
ندارد	۶/۷±۰/۵	۷/۸±۵/۱	۱/۷±۱/۳	۱۶/۴±۱۳/۲

* (p=۰/۰۳۴)

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر آزمایشات هورمونی شامل LH، FSH، TSH و PRL در روز سوم قاعدگی در دو گروه سقط راجعه با علت مشخص و بدون علت مشخص، اندازه گیری و مقایسه شد. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۲۹/۲±۶/۵ (۱۸-۴۱ سال) و میانگین تعداد سقط ۲/۵±۱/۱ (۲-۸) بوده است.

در مطالعه Nardo و همکاران میانگین سنی گروه مورد مطالعه، ۳۲ سال و میانگین تعداد سقط ۴ عدد بوده است (۸). در مطالعه Clifford و همکاران، میانگین سنی ۳۲/۹ سال و میانگین

تعداد سقط ۴ عدد بوده است (۹). در مطالعه Rai و همکاران، میانگین سنی ۳۳ سال و در مطالعه Bussen و همکاران میانگین سنی گروه مطالعه ۳۳/۲ سال و میانگین تعداد سقط ۳/۹ عدد بوده است (۱۰۶). با توجه به میانگین سنی در مطالعه حاضر پائین تر بودن آن ممکن است به علت پائین تر بودن سن ازدواج در منطقه مورد مطالعه باشد. در مطالعه حاضر درصد آنومالی رحم ۱۰/۸٪، اختلالات کروموزومی ۸/۷٪، PCO ۱۷٪، عفونت ۳/۲٪، ارتباط فامیلی ۱۱٪ و فاکتورهای ایمنولوژیک ۱۲٪ بوده و ۶۲٪ علت ناشناخته داشتند. در مطالعه انجام شده توسط Diejomaoh و

دخیل ندانسته اند (۱۴).

در مطالعه Nardo و همکاران، هیچ ارتباطی بین PCO و افزایش ترشح LH، تستوسترون بالا و BMI با پیش آگهی حاملگی در خانم های با سقط راجعه بدون علت یافت نشد (۸). در مطالعه Troust و همکاران، زنان با سقط راجعه بدون علت مشخص، شیوع بالاتری از افزایش FSH سرم در روز ۳ و استرادیول در مقایسه با گروه کنترل (سقط راجعه با علت مشخص) داشته اند. بنابراین دخالت کاهش ذخیره تخمدانی در سقط راجعه را ممکن و آن را به عنوان یکی از پیگیری های لازم در موارد سقط راجعه دانسته اند (۵). Tulppala و همکاران دریافتند که حضور PCO نمی تواند سقط را پیش بینی کند، اما PCO و هیپرآندروژنیسم می تواند با سقط راجعه مرتبط باشد (۱۵).

نتایج مطالعه Li و همکاران، حاکی از عدم وجود ارتباط میان سقط راجعه و هیپرپرولاکتینمی و عملکرد غیر طبیعی تیروئید بوده است. اما اختلالات اندومتریوم و اندوکراین، در یک چهارم خانم های با سقط راجعه بدون علت مشخص وجود داشته است (۱۶). در مطالعه حاضر سطح هورمونهای FSH، LH، TSH و پرولاکتین در علل مختلف مرتبط با سقط بررسی شد که در افراد با علل ایمونولوژیک، سطح TSH بطور معنی داری پائین تر بوده است ($p=0.034$).

Kutteh و همکاران، دریافتند که آنتی بادی آنتی تیروئید به عنوان یک اتو آنتی بادی، می تواند بیانگر فعالیت اتوایمیون و وجود ارتباط با افزایش خطر ختم حاملگی و بیماریهای تیروئید بعد از زایمان باشد. در این مطالعه آنتی بادی آنتی تیروئید، در زنان با سقط راجعه شایع تر بوده است (۱۷).

در مطالعه Lazaru آنتی بادی تیروئید پراکسیداز در ۱۰٪ خانم ها در سن حاملگی ۱۴ هفته وجود داشته است، که آنرا با افزایش شکست حاملگی، افزایش شیوع اختلال عملکرد تیروئید و افزایش احتمال تیروئیدیت بعد از زایمان مرتبط دانسته اند. یافته ها بیانگر وجود هیپوتیروئیدیسم (شامل هیپوتیروئیدی تحت بالینی) در حدود ۲/۵٪ حاملگی ها بوده، که به عنوان یک علت نازایی نیز شناخته شده است (۱۸). لذا هیپوتیروئیدیسم از علل احتمالی سقط می باشد، که پیشنهاد می شود در بیماران با سقط راجعه، بعنوان

همکاران علل عمده سقط شامل آنومالی رحم (۲/۲٪)، کروموزومی (۲/۲٪)، آنتی بادی آنتی فسفولیپید (۳۳/۳٪)، PCO، عفونت ها و علل متفرقه (۲۱/۲٪) بوده و ۳۵/۶٪ علل ناشناخته داشته اند (۳). در مطالعه Clifford و همکاران، ۵۶٪ بیماران، PCO داشتند و آنتی بادی آنتی فسفولیپید در ۱۴٪ زنان یافت شد و اختلال کروموزومی در ۳/۶٪ بیماران وجود داشت (۹). در مطالعه Berkane (۱) و Balasch (۱۱) ۵۰٪ بیماران سقط با علت مشخص داشتند. در مطالعه Rai و همکاران، PCO در ۴۰/۷٪ مورد و در مطالعه Lidell و همکاران، PCO در ۳۶٪ موارد وجود داشته است (۱۲و۱۳). در مطالعه Christiansen و همکاران، ۱۰٪ اختلالات ساختمانی رحم، ۱۰٪ اختلالات اندوکرینی و ۱۵٪ آنتی بادی آنتی فسفولیپید داشته اند (۱۳). با توجه به مطالعات مذکور، علت یابی و شناخت علل موجود مرتبط با سقط در افراد با سقط راجعه، کمک شایانی در رفع علل و در نتیجه بهبود پیش آگهی حاملگی دارد. در مطالعه حاضر، میانگین هورمون ها در افراد با سقط راجعه در محدوده نرمال می باشد و در مقایسه هورمونی انجام شده بین دو گروه سقط راجعه با علت مشخص و نامشخص، فقط TSH در گروه نامشخص پائین تر بوده است ($p=0.004$).

در مطالعه Christiansen و همکاران، ۲٪ زنان با از دست دادن حاملگی در تریمستر دوم، هیپوتیروئید بودند. بنابراین پیشنهاد شد در تمام زنان با سقط، عملکرد تیروئید آنها بررسی شود (۱۳). در مطالعه Bussen و همکاران، که در دو گروه، سقط راجعه خودبخودی در مقایسه با زنان نولی گراوید با نازایی فاکتور مردانه یا لوله ای - انجام شد. پرولاکتین و آندوستروئیدون در گروه سقط راجعه بالاتر از گروه شاهد (علیرغم وجود در محدوده نرمال)، و TSH در دو گروه مشابه بوده است. که یافته های فوق را با علت سقط راجعه مرتبط دانسته و شناختن این موارد را کمکی جهت تابعیت بیماران برای درمان اندوکرینی لازم، فرض کردند (۱۰).

در مطالعه Gurbuz و همکاران، FSH، استرادیول، LH، پرولاکتین و DHEAS در گروه سقط راجعه بدون علت مشخص به طور واضحی بالاتر از گروه با علت مشخص بوده است و همچنین TSH و تستوسترون در دو گروه مشابه بوده است. در نتیجه گیری انجام شده، اختلالات اندوکرینی فاز فولیکولار را در سقط راجعه

یکی از تست های ارزیابی در نظر گرفته شود. در بررسی توزیع فراوانی علل مختلف سقط، برحسب وضعیت غیرطبیعی بودن آزمایشات هورمونی، هیپرپرولاکتینمی در افراد با PCO مشاهده شد ($p < 0.05$). در مطالعه Gu یافته ها بیانگر اثر هیپرپرولاکتینمی و هیپرپرولاکتینمی روی بلوغ غیرطبیعی فولیکول و یا نقص عمل لوتئال به درجات مختلف بوده است. میزان پرولاکتین را با عملکرد لوتئال در اوایل حاملگی مرتبط دانسته اند (۱۹). در مطالعه Ando و همکاران هیپرپرولاکتینمی به عنوان یکی از علل سقط راجعه (با علت نامشخص) بوده است. بیماران با اختلالات هیپرپرولاکتینمی

بدون اختلال عملکرد جسم زرد، با بروموکریپتین تحت درمان قرار گرفتند و این درمان کمک موثری در نگهداری حاملگی داشته است (۲۰). یافته های این مطالعه، نشان داد که اختلالات عملکردی تیروئید و هیپرپرولاکتینمی باید به عنوان یک اختلال اندوکرین در افراد با سقط راجعه در نظر گرفته شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری پرسنل محترم مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Berkane N, Verstatete L, Uzan S. Recurrent miscarriage. Rev Prat 2003; 53(17): 1906-12.
2. Faure GC, Bene MC, Rsarbarino Monnier P. Recurrent pregnancy loss: which immunological laboratory test? Gynecol Obstet Fertil 2003; 31(9): 786-8.
3. Diejomaoh MF, AL-Azemi M, Jirous J. The etiology and pattern of recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol 2002; 22(1): 62-7.
4. Daniel JS, Joseph A. Recurrent pregnancy loss, In. Berek JS, Rinehart RD, Adams Hillard PJ. Novak's gynecology, 13rd ed, USA, Lippincott Williams & Wilkins Co 2005; 2: 1072-4.
5. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values. Fertil Steril 2000; 74(2): 335-7.
6. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage- a reappraisal. Hum Reprod 2000; 15(3): 612-5.
7. Hill JA. Recurrent pregnancy loss, In Rayan KJ: Berkowitz RL, Barbieri RL, Dunaif A. Kistner's gynecology and women's health, 7th ed, London, Mosby Co 1999; pp: 396-422.
8. Nardo LG, Rai R, Backos M, EL Gaddal S, Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentration do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril 2002; 77(2): 348-52.
9. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9(70): 1328-32.
10. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod 1999; 14(1): 18-20.

11. Balasch J. Antiphospholipid antibodies: a major advance in the management of recurrent abortion. *Autoimmun Rev* 2004; 3(3): 228-33.
12. Liddle HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1997; 37(4): 402-6.
13. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 821-39.
14. Gurbuz B, Yalti S, Ozden S, Ficicioglu C. High basal estradiol level and FSH/ LH ratio in unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270(1): 37-9.
15. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatori B, Ylikorkala B. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage. Prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100(4): 348-52.
16. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000; 107(12): 1471-9.
17. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71(50): 843-8.
18. Lazaru S, John H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology diagnosis, and management (Miscellaneous article). *Treat Endocrinol* 2005; 4(1): 31-41.
19. Gu F. Effect of serum prolactin levels on luteal function in patients with recurrent abortions. *Zhonghua Fu Chan Keza Zhi* 1993; 28(1): 34-7, 60.
20. Ando N, Gorai I, Hirabuki T, Onose R, Hirahara F, Minaguchi H. Prolactin disorders in patients with habitual abortion. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44(6): 650-6.