

بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

اشرف معینی^{۱،۲}، فریبا صرافیون^۳، سعیده ضیایی^{۴*}، سقراط فقیه زاده^۴

۱- گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران، ایران

۲- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران

۳- گروه مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴- گروه آمار حیاتی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) به دلیل افزایش مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) بیشترین قابلیت مهار روند فیبرینولیز وجود دارد. کاهش سطح فعالیت فیبرینولیز در زنان مبتلا به PCOS می تواند به واسطه اعمال اثرات پروترومبوتیک ترومبوفیلی، موجب از دست رفتن بارداری یا سایر عوارض شود. این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تحلیلی ۱۲۳ زن نابارور مبتلا به PCOS به عنوان گروه مورد و ۷۳ زن نابارور با علل مردانه ناباروری و عدم ابتلا به PCOS به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. تمامی موارد برای درمان ناباروری در سال ۱۳۸۷ به بیمارستان روئین تن آرش تهران مراجعه کرده بودند. برای اندازه گیری فاکتورهای ترومبوفیلی، پروتئین S، APC-R، هموسیستئین و پارامترهای متابولیکی و آندوکرینی (FSH, LH, LH/FSH, FBS) GTT دو ساعته و پرولاکتین، نمونه خون ناشتا در روز سوم سیکل دریافت گردید و در هر دو گروه بررسی شد. از آزمون های آماری t مستقل، رگرسیون لجستیک، χ^2 و من-ویتنی برای بررسی داده های این تحقیق استفاده شد. $p \leq 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین پروتئین S و APC-R در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود؛ اما این اختلاف معنی دار نبود (به ترتیب با $p=0/702$ و $p=0/603$)، همچنین میانگین هموسیستئین در گروه شاهد ($13/25 \text{ mmol/l}$) بیشتر از گروه مورد ($12/49 \text{ mmol/l}$) بود؛ اما اختلاف معنی داری مشاهده نگردید ($p=0/107$). افزایش سن و ابتلا به PCOS شانس غیر طبیعی شدن هموسیستئین را افزایش می دهد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: براساس نتایج این مطالعه فاکتورهای ترومبوفیلی در گروه PCOS طبیعی و با گروه شاهد اختلاف معنی داری نداشت. مطالعه حاضر ارتباط چندانی بین فاکتورهای ترومبوفیلی و PCOS نشان نمی دهد؛ اما ابتلا به PCOS و افزایش سن، شانس غیرطبیعی شدن سطح هموسیستئین را افزایش می دهد.

* مسئول مکاتبه: سعیده

ضیایی، گروه مامایی، دانشکده

علوم پزشکی، دانشگاه تربیت

مدرس، تهران، ایران، صندوق

پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵

رایا نامه:

ziaei_sa@modares.ac.ir

دریافت: ۱۳۸۸/۴/۳

پذیرش: ۱۳۸۸/۸/۲۷

کلید واژگان: پروتئین S، ترومبوفیلی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، فاکتور V لیدن، مقاومت نسبت به پروتئین C فعال، مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن، ناباروری، هموسیستئین.

نحوه استناد به این مقاله: معینی اشرف، صرافیون فریبا، ضیایی سعیده، فقیه زاده سقراط. بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۱ (۱۳۸۹)، شماره ۲، صفحات: ۹۷-۱۰۳.

زمینه و هدف

دلیل عوارضی همچون عدم تخمک گذاری و هیرسوتیسم در نظر گرفته شده است. PCOS حدود ۴٪ زنان در سنین باروری و حدود ۵ تا ۱۰٪ جمعیت عمومی را تحت تأثیر قرار

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال آندوکرین هتروژن است که به عنوان عمومی ترین عامل ناباروری به

1- Polycystic Ovary Syndrome

می‌دهد. PCOS با الیگوآمنوره، آمنوره، عدم تخمک‌گذاری، ناباروری، گنادوتروپین‌های غیرطبیعی، میزان غیرطبیعی آندروژن، هیرسوتیسم، دیابت ملیتوس نوع II، چاقی، آکنه، هایپرپیگمانتاسیون پوست و هایپرانسولینمی مشخص می‌شود (۱-۳).

از طرفی دوران بارداری، دوره‌ای پرخطر از نظر ایجاد اختلالات ترومبوآمبولیک از جمله ترومبوآمبولیسم وریدی و آمبولی ریه است (۴). تغییرات مرتبط با بارداری در زمینه هموستاتیک و پروتئین‌های فیبرینولیتیک باعث افزایش قابلیت انعقادپذیری در این دوران می‌شود (۵). علاوه بر این تعدادی از پروتئین‌های تنظیمی مهم در بدن (مانند پروتئین S) که در جهت حفظ سیالیت خون عمل می‌کنند در اثر جهش‌های تاثیرگذار، با کمبود ارثی مواجه هستند و از آنجاییکه این کمبودها ممکن است با ترومبوآمبولی راجعه همراه باشند مجموعاً ترومبوفیلی نامیده می‌شوند (۱،۴،۵). از دیگر دلایل اصلی ترومبوز بارداری، وجود بیماری ارثی انعقادی به نام فاکتور V لیدن (مقاومت نسبت به پروتئین C فعال) است که موجب حوادث ترومبوتیک می‌شود (۶-۸). افزایش میزان هموسیستئین خون نیز عامل خطر برای ترومبوز وریدی است (۲).

اختلالات ترومبوفیلی می‌توانند باعث عوارض مادری مثل ترومبوآمبولیسم وریدی و آمبولی ریوی (۱)؛ همچنین باعث سقط مکرر (۱۰-۸، ۱)، مرده‌زایی (۸،۹)، دکولمان، محدودیت رشد داخل رحمی جنین و پره‌اکلامپسی گردد که ناشی از اختلال هموستاتیک در بستر جفتی می‌باشد (۱،۸،۹). علاوه بر این کاهش جریان خون جفتی و انفارکتوس‌های جفتی در زنان با ترومبوفیلی و سقط مکرر، مکرراً گزارش شده است (۲،۱۱،۱۲). نقص در سیستم فیبرینولیز هم به عنوان یکی از عوامل تسریع‌کننده ترومبوز محسوب می‌شود و اصلی‌ترین عامل در این رابطه افزایش سطح مهارکننده فعال کننده پلازمینوژن (PAI-1)^۱ است که علاوه بر افزایش در دوره بارداری، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (القا شده بر اثر انسولین) نیز افزایش می‌یابد (۱۶-۱۳،۲۰) و

دارای عملکرد مهار فیبرینولیز می‌باشد که در نتیجه این عملکرد، هایپوفیبرینولیزیس^۲ ایجاد می‌شود (۱،۱۴).

مطالعات انجام شده افزایش خطر ترومبوز به صورت ترومبوفیلی فامیلی را در افراد مبتلا به PCOS گزارش کرده‌اند؛ به طوری که این افراد ۳ برابر بیشتر در معرض خطر ترومبوزیس وریدی می‌باشند (۱،۱۴). علاوه بر مقاومت به انسولین، چاقی نیز به عنوان یکی از تظاهرات و قسمتی از ژنتیک PCOS می‌باشد که می‌تواند باعث افزایش خطر اختلالات ترومبوفیلیک گردد (۱۷،۱۸)، بنابراین زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک احتمالاً در دوران بارداری علاوه بر عوارض مادری (ترومبوآمبولیسم وریدی، ترومبوفلیت وریدی‌های عمقی و ...) در معرض سایر عوارض بارداری (سقط مکرر، محدودیت رشد جنینی و ...) نیز می‌باشند. به همین دلیل ضرورت بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی که احتمالاً در ایجاد عوارض ترومبوتیک دخیل می‌باشند مشخص می‌گردد. بنابراین در صورت وجود، ارتباط مثبت بین فاکتورهای ترومبوفیلی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منطقی به نظر می‌رسد. در دوران بارداری در زنان مبتلا به PCOS جهت پیشگیری از عوارض احتمالی ترومبوتیک در مادر و سایر عوارض بارداری پیشنهاد مداخلات درمانی (استفاده از داروهای ضد انعقاد) مطرح می‌گردد. حال اصلی‌ترین سؤال تحقیق این است که آیا ارتباطی بین PCOS و فاکتورهای ترومبوفیلی وجود دارد یا خیر؟. با توجه به اینکه در زمینه فاکتورهای ترومبوفیلی و PCOS در ایران تحقیقی صورت نگرفته است و در سطح جهانی نیز تعداد مطالعات محدود می‌باشد؛ لذا انجام این پژوهش ضروری به نظر می‌رسد.

روش بررسی

این مطالعه تحلیلی در دو گروه به عنوان گروه‌های مورد و شاهد در سال ۱۳۸۷ در بیمارستان رویین تن آرش تهران انجام گردید. بیماران شامل ۱۲۳ زن نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و گروه شاهد شامل ۷۳ زن نابارور (بدون PCOS) با علت ناباروری مردانه بودند که هر دو

2- Hypofibrinolysis

1- Plasminogen Activator Inhibitor-1

مقادیر LH و FSH به روش الکتروکمی لومینسانس^۳ (ECL) بوسیله کیت‌های تجاری (Roche, Germany) اندازه‌گیری شدند. آزمایش FBS و GTT نیز به روش آنزیمی (پارس آزمون، ایران) انجام گردید. درصد فعالیت تام پروتئین S و R-APC استفاده از روش Clotting Assay و با کیت‌های استاگو (Stago, France) تعیین شد. غلظت هموسیستئین خون ناشتا نیز به روش آنزیمی و به وسیله کیت‌های IBL (IBL, Germany) سنجیده شد.

محدوده‌های طبیعی برای پروتئین S، ۱۴۰-۶۵٪ و براساس محدوده‌های طبیعی کیت‌های استاگو است، که مقادیر کمتر از ۶۵٪ نشان دهنده کمبود پروتئین S می‌باشد. اساس آزمایش APC-R بر مبنای دیر کرد زمان انعقاد پلاسمای مورد آزمایش با حضور پروتئین C فعال در محیط کلسیم‌دار است و نتیجه به ثانیه بیان می‌شود و محدوده طبیعی بیشتر از ۱۲۰ ثانیه است. محدوده طبیعی برای هموسیستئین ۱۰-۵ mmol/l و مقادیر بیشتر از ۱۰ mmol/l غیر طبیعی در نظر گرفته می‌شود.

در ضمن محدوده طبیعی برای FBS ۷۰-۱۱۰ mg/dl و برای GTT ۷۵ گرم دو ساعته > ۱۴۰ mg/dl و محدوده غیرطبیعی ۱۹۹-۱۴۰ mg/dl در نظر گرفته شد.

از آزمون K-S (کالموگراف-اسمیرنوف) برای بررسی طبیعی بودن پارامترهای بالینی، هورمونی و بیوشیمیایی استفاده شد و از آنجاییکه هورمون‌های LH و تستوسترون توزیع طبیعی نداشتند برای مقایسه آنها از آزمون Mann-Whitney و برای مقایسه هورمون‌های FSH و نسبت LH/FSH، پرولاکتین، تستوسترون، FBS و GTT ۷۵ گرم دو ساعته از آزمون t مستقل استفاده شد.

برای بررسی عوامل تاثیرگذار احتمالی مانند متغیرهای سن، BMI، قند خون ناشتا، مقاومت نسبت به انسولین (بوسیله سنجش GTT ۷۵ گرم دو ساعته) و PCOS روی فاکتورهای ترومبوفیلی، از آزمون لجستیک رگرسیون چندگانه استفاده گردید. همه p-value ها دو دامنه‌ای بوده و $p \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار منظور گردید.

گروه برای درمان ناباروری مراجعه کرده بودند. مشخصات ثبت شده این خانمها شامل تاریخچه خانوادگی، حوادث ترومبوتیک، سن، شاخص توده بدنی (BMI)، مصرف سیگار، داروهای مصرفی، سابقه اعمال جراحی، سابقه بیماریهای هماتولوژیکی، بدخیمی و کبدی بود. زنان وارد شده به مطالعه در سنین باروری ۲۰ تا ۴۰ ساله بودند. گروه مورد، دارای معیارهای تشخیصی PCOS (معیار روتردام) بودند. زنان مبتلا به سندرم کوشینگ، هایپرپرولاکتینمی، بیماری‌های کبدی (هیپاتیت، سیروز و ...) و عفونت میوکاردیال اخیر، سرطانها، زنان با سابقه سقط یا عمل جراحی در طول ۵ ماه گذشته، سابقه مصرف داروهای ضد انعقادی مثل آسپیرین و هپارین در ۱۵ روز گذشته و افراد تحت درمان با استروئیدهای جنسی و متفورمین از مطالعه حذف گردیدند.

آزمایش‌های هورمونی شامل اندازه‌گیری LH، FSH، پرولاکتین، تستوسترون تام، FBS^۱ و GTT^۲ ۷۵ گرم ۲ ساعته طی ساعت ۷ تا ۱۰ صبح روز سوم سیکل قاعدگی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. سطوح پلاسمایی پارامترها مشخص شد و بالاترین حد طبیعی تستوسترون تام $1/4-0/3$ ng/ml و نسبت غیر طبیعی $LH/FSH > 1/5$ در نظر گرفته شد.

آزمایشات ترومبوفیلی شامل پروتئین S، مقاومت نسبت به پروتئین C فعال (نشانگر وجود فاکتور V لیدن در خون) و سطح هموسیستئین خون که به طور همزمان با آزمایش‌های هورمونی در روز سوم سیکل قاعدگی در مورد همه زنان بررسی گردید.

برای انجام آزمایش‌های ترومبوفیلی، خون‌های گرفته شده در لوله سیتراته (حاوی ۳cc سیترات و ۲Vcc خون) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای معمولی اتاق نگهداری شده، سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰-۲۵۰۰ سانتریفوژ گردیدند. پلاسمای جدا شده در دمای ۷۰ °C- تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند.

1- Fasting Blood Sugar
2- Glucose Tolerance Test

3- Electro Chemi Luminescence

جدول ۳. نتایج لجستیک رگرسیون چند گانه در زنان نابارور مبتلا و غیر مبتلا به PCOS، در مراجعین به بیمارستان روئین تن آرش تهران، ۱۳۸۷ (n=۱۹۶)

متغیر وابسته فاکتور هموسیستئین می باشد.

متغیر	CI (%۹۵)	Odds Ratio	p-value
سن (سال)	۱/۰۱۲-۱/۲۱۳	۱/۱۰۸	۰/۰۲۶
گروه (۱)	۰/۱۷۱-۰/۸۳۸	۰/۳۷۸	۰/۰۱۷

متغیر وابسته فاکتور هموسیستئین می باشد.

و APC-R هیچکدام از متغیرهای مورد بررسی در مدل باقی نماندند؛ اما در مورد فاکتور هموسیستئین دو متغیر سن (p=۰/۰۲۶) و Group (p=۰/۰۱۷) در مدل باقی ماندند و با فاکتور هموسیستئین رابطه نشان دادند. بدین معنی که هر سال افزایش سن شانس غیر طبیعی شدن سطح هموسیستئین را ۱/۱۰۸ برابر ساخته و ابتلا به PCOS نیز شانس غیر طبیعی بودن سطح هموسیستئین را ۲/۶۴۶ برابر می سازد (جدول ۳).

بحث

ترومبوفیلی ارثی، گروهی از اختلالات انعقادی است که باعث افزایش خطر ترومبوز می شوند (۱) که این اختلالات انعقادی نه تنها باعث افزایش بیماری های ترومبوآمبولیک در مادر در طول بارداری و بعد از زایمان می شوند؛ بلکه با افزایش خطر از دست دادن بارداری نیز ارتباط دارند (۱۹،۲۰). اصلی ترین عامل ترومبوفیلی فامیلی مقاومت به پروتئین C فعال شده (APC-R) است که در اثر یک موتاسیون نقطه ای، گلو تاتیون به جای آرژینین در موقعیت ۵۰۶ مولکول فاکتور V، جایگزین می شود (۲۱). علاوه بر این تخمدان های پلی کیستیک، یافته ای مشترک در زنان با سقط جنین راجعه هستند (۲۲) که احتمالاً علت سقط جنین راجعه افزایش خطر ترومبوز به دلیل ترومبوفیلی ارثی در زنان با تخمدان پلی کیستیک می باشد (۲۳).

مطالعات اندکی در رابطه با موضوع مورد بحث انجام گردیده و نتایج متفاوتی بدست آمده است. Tsanadis و همکاران در مطالعه ای با هدف بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی بر روی ۳۰ زن مبتلا به PCOS در مقایسه با ۴۵ زن غیر مبتلا به PCOS و سالم، مقادیر پروتئین S، C، آنتی

ترومبین III و APC-R را اندازه گیری کردند. نتایج نشان داد میانگین پروتئین S، C، آنتی ترومبین III و APC-R در زنان گروه PCOS کمتر از زنان گروه شاهد بود؛ اما تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید (۱). در مطالعه حاضر نیز میانگین های بدست آمده در مورد پروتئین S و APC-R در زنان مبتلا به PCOS از زنان غیرمبتلا کمتر بود اما تفاوت معنی دار نبود که با نتایج مطالعه فوق همخوانی دارد.

در مطالعه Atimo و همکاران با هدف بررسی این فرضیه که آیا افزایش شیوع مقاومت نسبت به پروتئین C فعال، زنان را در معرض افزایش خطر سقط و ترومبوز قرار می دهد یا خیر، فاکتور APC-R در ۴۱ زن مبتلا PCOS در مقایسه با ۲۵ زن غیرمبتلا اندازه گیری گردید و نیز سطح سرمی پروتئین S و C و آنتی ترومبین III نیز در گروهی از این زنان که سابقه خانوادگی دال بر ترومبوز داشتند بررسی شد. نتایج نشان داد زنان گروه PCOS نسبت به گروه شاهد افزایش شیوع APC-R نداشتند و فاکتورهای ترومبوفیلی در همه زنان دو گروه با سابقه خانوادگی ترومبوز، سطح سرمی طبیعی داشتند (۱۷). نتایج پژوهش حاضر نیز تأییدکننده مطالعه محققین فوق می باشد و هیچیک از دو نفر گروه PCOS با سابقه خانوادگی ترومبوز دچار کمبود فاکتورهای ترومبوفیلی نبودند.

میزان بالای هموسیستئین نیز سبب فعال شدن فاکتور V در سلول های آندوتلیال می شود. این مسئله فعال شدن پروتئین C را مهار می کند (۴) و خطر ترومبوز را افزایش می دهد (۴،۶) و احتمال ترومبوز را به ۲/۵ برابر افزایش می دهد (۷) و می تواند باعث از دست دادن مکرر بارداری گردد (۸).

در مطالعه موردی Glueck در امریکا روی یک زن مبتلا به PCOS که در پی درمان ناباروری به روش انتقال جنین، بعد از انتقال ۱۰ جنین دچار ۷ مرتبه شکست در بارداری، یک تولد زنده نارس و دو سقط ۱۷-۸ هفته ای گردیده بود، مقادیر پروتئین S، C و APC-R و هموسیستئین بررسی شد که نتایج حاصل نشان داد که مقدار پروتئین S و C کمتر از میزان طبیعی بود. مقاومتی نسبت به پروتئین C فعال دیده نشد و

معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید. بررسی‌های دقیق‌تر نشان داد که افزایش سن و ابتلا به PCOS شانس غیرطبیعی شدن سطح هموسیستئین را افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده از مطالعه آنچه مشخص است کمبود یکسری از فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان با PCOS بیشتر از گروه شاهد است؛ اما ارتباط معنی‌داری بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و فاکتورهای ترومبوفیلی یافت نشد. بنابراین توصیه می‌شود مطالعات آتی گسترده‌تر و با افزایش تعداد نمونه انجام شود تا به نتیجه دقیق‌تری در مورد ارتباط فاکتورهای ترومبوفیلی و PCOS دست یابیم.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفته است. نویسندگان این تحقیق از همکاران محترم آزمایشگاه بهار و همکاران شاغل در مطب سرکار خانم دکتر معینی که در اجرای این پژوهش نقش مؤثر داشته‌اند، کمال تشکر را دارد.

References

1. Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod.* 2002;17(2):314-9.
2. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7th ed. USA: A Wolters Kluwar Company; 2005. p. 1086-8.
3. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191 (2):412-24.
4. Cunningham FG, Gant NF, Levono KJ, Gilstrap LC, Haunt JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics.* 22nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005. p. 1074-8.
5. James DK, Weneri CP, Steer PhJ, Gonik B. *High Risk Pregnancy: Management Options.* 3rd ed. USA: Elsevier Inc; 2006. p. 926-41.
6. Hervig T, Haram K, Sandset PM. [Deep venous thrombosis in pregnant women]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1998;118(26):4093-7. Norwegian.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* 1997; 95(7):1777-82.
8. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M. Familial thrombophilia--the scientific rationale for thrombophylaxis in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod.* 1997;12(7):1389-90.
9. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med.* 2007; 120(10 Suppl 2):S26-34.
10. Hague WM, North RA, Gallus AS, Walters BN, Orlikowski C, Burrows RF, et al. Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. *Med J Aust.* 2001;175(5):258-63.
11. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12 (12):2641-8.

12. Ghosh K, Shetty S, Vora S, Salvi V. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: effect of unfractionated heparin and low-molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14(2):174-9.
13. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999;48(12):1589-95.
14. Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril.* 2000;74(2):394-7.
15. Glueck CJ, Iyengar S, Goldenberg N, Smith LS, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension: associations with coagulation disorders and polycystic-ovary syndrome. *J Lab Clin Med.* 2003;142(1):35-45.
16. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2006;55(3):345-52.
17. Atiomo WU, Condon J, Adekanmi O, Friend J, Wilkin TJ, Prentice AG. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertil Steril.* 2000;74(6):1229-32.
18. Glueck CJ, Aregawi D, Goldenberg N, Golnik KC, Sieve L, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *J Lab Clin Med.* 2005;145(2):72-82.
19. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):634-40.
20. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-73.
21. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. *Hum Reprod.* 1999;14(6):1624-7.
22. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol.* 1997;97(3):551-4.
23. Atiomo WU, Fox R, Condon JE, Shaw S, Friend J, Prentice AG, et al. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(4):487-92.
24. Sohrabvand F, Lankarani M, Golestan B, Haghollahi F, Asgarpoor L, Badamchi Z, et al. [Serum homocysteine levels in PCOS patients versus healthy women]. *J Reprod Infertil.* 2009;9 (4):334-41. Persian.