

## بررسی رابطه بین فاکتورهای ترومبوفیلی و عوارض دوران بارداری در زنان PCOS

فریبا صرافیون\*<sup>۱</sup>، دکتر اشرف معینی<sup>۲</sup>، دکتر سعیده ضیایی<sup>۳</sup>، دکتر سقراط  
فقیهزاده<sup>۴</sup>

۱- کارشناس ارشد گروه مامایی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۲- دانشیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران

۳- استاد گروه مامایی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۴- استاد آمار زیستی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

E-mail: f.sarrafioun@yahoo.com

\* نویسنده مسئول:

### چکیده:

مقدمه و هدف: تغییرات مرتبط با بارداری در زمینه انعقاد و پروتئین‌های فیبرینولیتیک باعث افزایش انعقادپذیری و افزایش خطر حوادث ترومبوآمبولیسم وریدی (VTE) می‌شود. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) با افزایش سطح مهارکننده عامل فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) دارای بیشترین قابلیت مهار فیبرینولایزاس است. هایپوفیبرینولایزاس احتمالاً به دلیل اثرات پروترومبوتیک ترومبوفیلی، موجب عوارض بارداری در بیماران PCOS می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی و بررسی ارتباط آن‌ها با عوارض بارداری در زنان PCOS است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی هم‌گروهی روی ۱۲۳ زن PCOS مراجعه کننده به کلینیک ناباروری به عنوان گروه مورد و ۷۳ زن بدون PCOS به عنوان گروه کنترل انجام شد. برای اندازه‌گیری فاکتورهای ترومبوفیلی پروتئین C، آنتی‌ترومبین III، APC-R و پارامترهای متابولیکی و آندوکرینی نمونه خون ناشتا در روز سوم سیکل دریافت و بررسی شد. علاوه بر این، سابقه عوارضی مانند سقط، IUGR، دکلمان، مرده‌زایی و پره‌اکلامپسی در دو گروه بررسی و ارتباط احتمالی این عوارض با فاکتورهای ترومبوفیلی ارزیابی شد. آزمون‌های آماری تست تی مستقل، کای دو و فیشر دقیق برای بررسی داده‌های تحقیق استفاده شد.

نتایج: میانگین پروتئین C، آنتی‌ترومبین III و APC-R بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت. (به ترتیب با  $P=0/602$ ،  $P=0/756$  و  $P=0/603$ ). عوارض سقط و IUGR در زنان PCOS از نظر آماری از زنان بدون PCOS به طور معناداری بالاتر بود. ( $p=0/026$ ) اما بین این عوارض و فاکتورهای ترومبوفیلی از نظر آماری ارتباط معناداری وجود نداشت ( $P=0/549$ ).

نتیجه‌گیری: بین گروه PCOS و گروه بدون PCOS از نظر سوابق عوارض بارداری اختلاف آماری معناداری وجود داشت اما از نظر فاکتورهای ترومبوفیلی و ارتباط میان این فاکتورها با سوابق عوارض بارداری اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: ترومبوفیلی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، مقاومت نسبت به پروتئین C فعال، پروتئین C، سقط

## مقدمه

در دوران بارداری تغییراتی در زمینه انعقادی و پروتئین‌های فیبرینولیتیک ایجاد می‌شود که باعث افزایش قابلیت انعقادپذیری (۱) و در نهایت موجب اختلالات ترومبوآمبولیک مانند ترومبوآمبولیسم وریدی و آمبولی ریه در این دوران می‌گردد (۲). یکی از دلایل اصلی ترومبوزیس در بارداری، مربوط به یک استعداد ارثی انعقادی به نام فاکتور V لیدن است که باعث حوادث ترومبوتیک می‌شود (۳، ۴، ۵). همچنین در اثر جهش‌های مؤثر در بعضی از پروتئین‌های تنظیمی مهم بدن مانند پروتئین C و آنتی ترومبین III که باعث حفظ سیالیت خون می‌شوند، کمبود ارثی این پروتئین‌ها ایجاد شده که این کمبود می‌تواند به ترومبوزیس منجر شود (۶، ۱).

اختلالات ترومبوفیلی می‌توانند باعث عوارضی مانند ترومبوآمبولیسم وریدی و آمبولی ریوی (۶) و همچنین باعث بروز عوارضی در دوران بارداری مانند سقط مکرر (۵، ۶، ۷، ۸)، مرده‌زایی (۵، ۷)، دکلمان، محدودیت رشد داخل رحمی جنین و پره اکلامپسی شوند که دلیل ایجاد این عوارض وجود اغتشاش هموستاتیک در بستر جفتی است (۵، ۶، ۷). علاوه بر این، در بسیاری از مطالعات، کاهش جریان خون جفتی و انفارکتوس‌های جفتی در زنان دارای ترومبوفیلی و سقط مکرر گزارش شده است (۹، ۱۰، ۱۱).

سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک (PCOS) که یک اختلال هتروژنوس آندوکرینولوژیکی است، به دلیل عدم تخمک‌گذاری و هیرسوتیسم عمومی‌ترین دلیل نازایی است. PCOS حدود ۴ درصد زنان در سنین باروری و حدود ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت عمومی‌را تحت تأثیر قرار می‌دهد. PCOS با الیگوآموره، آمنوره، عدم تخمک‌گذاری، نازایی، گنادوتروپین‌های غیرطبیعی، آندروژن اضافی، هیرسوتیسم، دیابت ملیتوس نوع II، چاقی، آکنه، هایپرپیگمانتاسیون پوست و هایپرانسولینمی مشخص می‌شود (۶، ۹، ۱۲).

علاوه بر این، نقص در سیستم فیبرینولیز به‌عنوان یکی از عوامل تسریع‌کننده ترومبوز به شمار می‌آید و اصلی‌ترین عامل در این رابطه، افزایش سطح مهارکننده عامل فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI-1) است (۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶). به دلیل افزایش سطح مهارکننده عامل فعال‌کننده پلاسمینوژن، فیبرینولایزیس مهار می‌شود که این امر به‌هایپرفیبرینولایزیس<sup>۱</sup> منجر می‌شود (۶، ۱۳).

میزان PAI-1 علاوه بر افزایش در دوره بارداری، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز به دلیل اثرات القایی انسولین افزایش می‌یابد (۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶). در ضمن براساس مطالعات انجام شده، زنان مبتلا به PCOS به دلیل ترومبوفیلی فامیلی، ۳ برابر بیشتر از دیگران در معرض خطر ترومبوزیس وریدی هستند (۶، ۱۳). و دلیل دیگر افزایش خطر اختلالات ترومبوفیلیک در زنان PCOS، مقاومت به انسولین و چاقی است که جزئی از ژنتیک این افراد است (۶، ۱۷، ۱۸). بنابراین زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک احتمالاً در دوران بارداری در معرض خطر عوارضی مانند ترومبوآمبولیسم وریدی، ترومبوفیلیت وریدهای عمقی، سقط مکرر، محدودیت رشد جنینی، دکلمان و... قرار می‌گیرند. بنا به این دلایل، این تحقیق با هدف بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی و بررسی ارتباط احتمالی این فاکتورها با عوارض فوق انجام گرفت و اصلی‌ترین سؤال تحقیق این است که، آیا ارتباطی بین PCOS و فاکتورهای ترومبوفیلی وجود دارد یا خیر؟ آیا بین فاکتورهای ترومبوفیلی و عوارض ایجاد شده در دوران بارداری در زنان PCOS ارتباطی وجود دارد؟ با توجه به این که تاکنون در این زمینه در ایران تحقیقی صورت نگرفته است، بنابراین انجام این پژوهش ضروری به نظر می‌رسد.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تحلیلی هم گروهی است که در سال ۸۷-۱۳۸۶ در بیمارستان روئین تن آرش در تهران انجام شد. جامعه پژوهش، زنان ناباروری بودند که برای درمان ناباروری مراجعه کرده بودند، این زنان در دو گروه قرار گرفتند: ۱. گروه مورد شامل ۱۲۳ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ۲. گروه شاهد شامل ۷۳ زن سالم. دلیل ناباروری گروه مورد ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک و دلیل ناباروری گروه شاهد نازایی همسر بود.

زنان گروه مورد با معیارهای تشخیصی PCOS (معیار روتردام) وارد مطالعه شدند. مشخصات ثبت شده برای این خانم‌ها شامل: تاریخچه خانوادگی (به خصوص از نظر حوادث ترومبوتیک)، تاریخچه عوارض بارداری (مانند سابقه سقط و IUGR، مرده‌زایی، دکلمان و پره‌اکلامپسی)، تاریخچه شخصی (سن، BMI)، عادت سیگاری بودن، داروهای مصرفی و سابقه اعمال جراحی بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان نابارور سنین ۲۰ تا ۴۰ سال، BMI بین ۲۰ تا ۳۵ و هم‌چنین سلامت کامل بود. زنان مبتلا به سندرم کوشینگ، هایپرپرولاکتینوما، بیماری‌های کبدی (هپاتیت، سیروز و ...)، عفونت میوکاردیال اخیر، کانسرها و خانم‌هایی که سابقه سقط یا عمل جراحی در طول ۵ ماه گذشته و سابقه مصرف داروهای بازدارنده انعقادی مانند آسپیرین و هپارین در ۱۵ روز گذشته را داشتند یا تحت درمان با استروئیدهای جنسی و متفورمین بودند، بنا به معیارهای خروج از مطالعه، از مطالعه حذف شدند.

آزمایش‌های هورمونی FSH، LH، پرولاکتین و تستوسترون و آزمایش‌های متابولیکی<sup>۱</sup> FBS و GTT<sup>۲</sup> ۷۵ گرم ۲ ساعته، در روز سوم سیکل قاعدگی در ساعت ۷ تا ۱۰ صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، انجام شد. و آزمایش‌های ترومبوفیلی انجام شده شامل پروتئین‌های

C، آنتی‌ترومبین III و مقاومت نسبت به پروتئین C فعال (APC-R) همزمان با سایر آزمایشات انجام شد. آزمایش‌های LH و FSH به روش الکتروکمی‌لومینسانس (ECL)<sup>۳</sup> به وسیله کیت‌های تجاری (Roche-Germany) انجام شد. آزمایش‌های FBS و GTT نیز به روش آنزیمی (پارس آزمون- ایران) انجام شد. آزمایش‌های پروتئین‌های C و آنتی‌ترومبین III از روش Chromogenic و با کیت‌های (Stago-France) و آزمایش APC-R از روش Clotting Assay و با کیت‌های (France) تعیین شد.

برای انجام آزمایش‌های ترومبوفیلی، خون‌های گرفته شده در لوله سیتراته (حاوی ۰/۳<sup>CC</sup> سیترات و ۲/۷<sup>CC</sup> خون) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای معمولی اتاق نگهداری شده و به مدت ۱۰ دقیقه با دور 2500-3000 سانتریفوژ شدند. سپس پلاسما جدا شده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شدند.

محدوده‌های نرمال برای پروتئین C و آنتی‌ترومبین III به ترتیب: ۷۰-۱۳۰ درصد و ۸۰-۱۲۰ درصد و مقادیر کمتر از ۷۰ درصد و ۸۰ درصد به ترتیب نشان دهنده کمبود پروتئین C و آنتی‌ترومبین III است. اساس آزمایش APC-R بر مبنای طولانی‌شدن غیرمعمول زمان انعقاد پلاسما مورد آزمایش در حضور پروتئین C فعال در محیط کلسیم‌دار است، نتیجه به ثابته بیان می‌شود و محدوده نرمال بیشتر از ۱۲۰ ثانیه است.

محدوده نرمال برای FBS، ۷۰-۱۱۰ mg/dl و برای GTT، ۷۵ گرم دو ساعته > ۱۴۰ mg/dl و محدوده مختل ۱۴۰-۱۹۹ mg/dl و هم‌چنین محدوده نرمال برای پرولاکتین ۲۳/۳-۴/۷۹ ng/dl است.

علاوه بر این، سابقه عوارضی مانند سقط، IUGR، دکلمان، مرده‌زایی و پره‌اکلامپسی در بارداری‌های پیشین دو گروه بررسی شد و ارتباط احتمالی این عوارض با فاکتورهای ترومبوفیلی مورد ارزیابی قرار گرفت. نرمال بودن پارامترهای بالینی، هورمونی و بیوشیمیایی با استفاده از آزمون K-S بررسی شد و به این دلیل که

1- Fasting Blood Sugar

2- Glucose Tolerance Test

3- Electro Chemi Luminescence

تعداد (۲/۴ درصد) ۳ نفر در گروه PCOS دارای پرولاکتین پایین تر از محدوده نرمال و (۹۷/۶ درصد) ۱۲۰ نفر دارای پرولاکتین طبیعی بودند. در گروه بدون PCOS نیز تعداد (۵/۵ درصد) ۴ نفر دارای پرولاکتین پایین تر از محدوده نرمال و (۹۴/۵ درصد) ۶۹ نفر دارای پرولاکتین طبیعی بودند.

در ضمن، هیچ تفاوت آماری معناداری برای FBS، GTT ۷۵ گرم دو ساعته، LH، پرولاکتین و تستوسترون در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد.

در مورد فاکتورهای ترومبوفیلی میانگین پروتئین C در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود اما با  $p=0/602$  اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنادار نبود، میانگین آنتی ترومبین III در دو گروه تقریباً مشابه و با  $p=0/756$  اختلاف آماری معناداری میان دو گروه مشاهده نشد، همچنین میانگین مقاومت نسبت به پروتئین C نیز در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود اما با  $p=0/603$  اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۲).

همچنین در بررسی سابقه عوارض بارداری در دو گروه اطلاعات زیر به دست آمد: در گروه مورد تعداد (۲۶ درصد) ۳۲ نفر سابقه سقط خود به خودی و (۱/۶ درصد) ۲ نفر سابقه IUGR را در بارداری‌های قبلی داشتند، در مقابل در گروه شاهد (۱۲/۳ درصد) ۹ نفر سابقه سقط خود به خودی و هیچ‌کدام سابقه IUGR نداشتند که با  $P=0/026$  اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود داشت (جدول ۳).

رابطه بین فاکتورهای ترومبوفیلی با سابقه عوارض بارداری در دو گروه بررسی شد گرفت و با استفاده از آزمون کای دو در گروه بدون PCOS با  $P=0/549$  و در گروه بدون PCOS با  $P=0/625$  اختلاف آماری معناداری به دست نیامد. با Odds Ratio و فاصله اطمینان به دست آمده نشان داده شد که فاکتورهای ترومبوفیلی در دو گروه مستقل از عوارض بارداری است (جدول ۴).

هورمون‌های LH و تستوسترون توزیع نرمال نداشتند، برای مقایسه آن‌ها از آزمون Mann-whitney و برای مقایسه هورمون‌های FSH، LH/FSH، پرولاکتین، تستوسترون، FBS و GTT، ۷۵ گرم دو ساعته از آزمون تست تی مستقل استفاده شد. داده‌ها با استفاده از SPSS و آزمون‌های آماری تست تی مستقل، کای اسکوتر و فیشر دقیق مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P \leq 0/05$  از نظر آماری معنادار منظور شد.

### نتایج

نتایج حاصل از پژوهش نشان می‌دهد، میانگین سنی در گروه مورد ۲۸/۲۹ و انحراف معیار ۴/۸۵ و در گروه کنترل ۲۹/۴۹ انحراف معیار ۴/۷۳ بود که با  $p=0/093$  اختلاف آماری معناداری بین دو گروه به دست نیامد.

خانم‌های با BMI، ۲۰-۳۵  $\text{kg/m}^2$  وارد مطالعه شدند که افراد با  $\text{BMI} < 26$  در گروه دارای وزن طبیعی و افراد با  $\text{BMI} > 26$  جزء گروه دارای افزایش وزن قرار گرفتند که دو گروه با  $p=0/170$  با یکدیگر اختلاف آماری معناداری نداشتند. دو نفر از گروه PCOS دارای سابقه حوادث ترومبوتیک در افراد درجه اول فامیل بودند، اما اختلاف آماری معناداری در دو گروه دیده نشد ( $p=0/530$ ). از نظر عادت سیگاری بودن، زنان مورد مطالعه در دو گروه با  $P=1/000$  با یکدیگر اختلاف آماری معنادار نداشتند.

در مورد مقادیر هورمونی در میان زنان مورد مطالعه دو گروه فقط از نظر هورمون FSH با  $P=0/023$  و نسبت LH/FSH با  $P=0/029$  با هم اختلاف آماری معنادار داشتند (جدول ۱).

تعداد (۰/۸ درصد) ۱ نفر از گروه PCOS و (۱/۴ درصد) ۱ نفر از گروه بدون PCOS دارای FBS بالاتر از محدوده نرمال و (۶۰/۲ درصد) ۷۴ نفر از گروه PCOS و (۶۴/۴ درصد) ۴۷ نفر از گروه بدون PCOS دارای GTT 75 گرم دو ساعته مختل بودند.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سطوح هورمونی دو گروه مورد مطالعه

P-value	Normal Values	بدون PCOS	PCOS	گروه متغیر
b/0.02	1/00 - 10/00	5/44 ± 6/00	6/24 ± 3/6	(IU/L) LH
a/0.23	1/00 - 7/00	6/11 ± 2/74	5/25 ± 2/13	(IU/L) FSH
a/0.29	<1/5	1/02 ± 0/98	1/36 ± 1/04	(IU/L) LH/FSH
a/0.489	4/79 - 23/3	14/16 ± 5/36	13/64 ± 4/86	(ng/ml) Prolactin
b/0.01 <	0/6 - 0/82	0/34 ± 0/21	1/19 ± 6/20	(ng/ml) Testosterone
a/0.809	70 - 110	90/92 ± 8/73	91/20 ± 7/50	(mg/dl) FBS
a/0.233	<140	110/55 ± 27/50	105/87 ± 25/86	GTT 2hrs

a: t-test Analysis  
b: Mann-whitney Analysis

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار فاکتورهای ترومبوفیلی در دو گروه مورد مطالعه

P-value	بدون pcos	pcos	گروه متغیر
0/602	107/88 ± 23/29	106/04 ± 24/14	پروتئین c a
0/756	103/03 ± 19/12	103/90 ± 18/87	آنتی ترومبین III a
0/603	171/85 ± 37/88	169/21 ± 31/94	مقاومت به پروتئین c a (second)

a: t-test Analysis

جدول ۳: توزیع فراوانی و درصد سابقه عوارض احتمالی ترومبوتیک در بارداری‌های پیشین در دو گروه مورد مطالعه

P-value	بدون pcos	pcos	گروه متغیر
0/026	9 (12/3)	32 (26)	سقط a
	-	2 (1/6)	محدودیت رشد جنینی a

a: Chi-square Analysis

جدول ۴: Odds Ratio و (95 درصد) CI در ارتباط با کمبود فاکتورهای ترومبوفیلی در دو گروه مورد مطالعه

P-value	بدون PCOS	PCOS	کمبود فاکتورهای ترومبوفیلی در ارتباط با سابقه عوارض
0/573 - 2/844	1/277	PCOS	
0/348 - 5/765	1/417	بدون PCOS	
P-value	بدون PCOS	PCOS	کمبود فاکتورهای ترومبوفیلی در ارتباط با BMI
0/365 - 1/551	0/752	PCOS	
0/286 - 1/864	0/730	بدون PCOS	
P-value	بدون PCOS	PCOS	کمبود فاکتورهای ترومبوفیلی در ارتباط با مقاومت به انسولین
0/591 - 2/608	1/242	PCOS	
0/685 - 4/825	1/818	بدون PCOS	

(۲۱،۲۰). در حقیقت، افزایش انعقادپذیری و فیبرینولایزیس که در حاملگی رخ می‌دهد یک آمادگی برای شرایط زایمان است. همچنین مقاومت اکتسابی علیه پروتئین C نیز در حاملگی رخ می‌دهد که وخیم‌ترین پیامد آن وقوع ترومبوآمبولی ریوی است که امروزه یکی از علل مهم مرگ و میر مادران در دوران حاملگی و در دوره پس از زایمان به شمار می‌رود (۱۹). نتایج حاصل از مطالعه در مورد رابطه فاکتورهای ترومبوفیلی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در جامعه زنان ایرانی نشان داد، ارتباط آماری معناداری بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و فاکتورهای ترومبوفیلی وجود ندارد.

میانگین پروتئین C و مقاومت نسبت به پروتئین C فعال در گروه PCOS کمتر از گروه بدون PCOS بود اما اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. میانگین آنتی‌ترومبین III در دو گروه تقریباً مشابه بود اما این اختلاف نیز از نظر آماری معنادار نبود.

در مطالعه Tsanadis و همکاران فاکتورهای ترومبوفیلی پروتئین C، آنتی‌ترومبین III و فاکتور V لیدن بررسی و مشاهده شد که اگرچه مقادیر به دست آمده در مورد فاکتورهای فوق در زنان با PCOS در مقایسه با زنان بدون PCOS کمتر است اما اختلاف معنادار آماری بین دو گروه وجود ندارد و خطر فاکتورهای ترومبوفیلی ارثی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش شیوع ندارد که این نتیجه در تأیید مطالعه ما است (۶).

براساس مطالعات انجام شده، تخمدان‌های پلی‌کیستیک یافته‌ای مشترک در زنان با سقط جنین مکرر می‌باشد (۲۲) و سه برابر افزایش خطر ترومبوزیس وریدی به دلیل ترومبوفیلی فامیلی را در زنان مبتلا به تخمدان‌های پلی‌کیستیک بیان کرده‌اند، اگرچه تفاوت‌های آماری به دست آمده معنادار نبود (۱۳،۶).

علاوه بر این، افزایش وزن که یکی از مشخصه‌های افراد مبتلا به PCOS است نیز در نظر گرفته شد و افراد با BMI=۲۰-۳۵ وارد مطالعه شدند. افراد با BMI>۲۶ جزء گروه دارای افزایش وزن و افراد با BMI<۲۶ جزء گروه با وزن طبیعی قرار گرفتند. در این پژوهش فاکتورهای ترومبوفیلی در هر دو گروه ارزیابی و ارتباط آن‌ها با BMI (بزرگ‌تر یا کوچک‌تر از ۲۶) بررسی شد که در گروه PCOS با  $p=۰/۴۴۰$  و در گروه بدون PCOS با  $p=۰/۵۱۰$  اختلاف از نظر آماری معنادار نبود، همچنین براساس Odds Ratio و فاصله اطمینان به دست آمده فاکتورهای ترومبوفیلی در دو گروه مستقل از BMI است (جدول ۴).

علاوه بر این، مقاومت نسبت به انسولین نیز با انجام تست تحمل گلوکز ۷۵ گرم دو ساعته بررسی شد، ارزیابی فاکتورهای ترومبوفیلی و ارتباط آن‌ها با مقاومت نسبت به انسولین ارزیابی شد و نتیجه حاصل نشان داد، در گروه PCOS با  $p=۰/۵۶۷$  و در گروه بدون PCOS با  $p=۰/۲۲۸$  اختلاف آماری معناداری وجود نداشت و با Odds Ratio و فاصله اطمینان به دست آمده مشاهده شد، فاکتورهای ترومبوفیلی در دو گروه مستقل از مقاومت نسبت به انسولین است (جدول ۴).

### بحث و نتیجه‌گیری

اخیراً عوامل متعددی که باعث ایجاد ترومبوز می‌شوند، شناخته شده‌اند که بعضی از این عوامل شامل کمبود پروتئین‌های C، S، آنتی‌ترومبین III و فاکتور V لیدن هستند، که حدود ۵۰ درصد از علل ترومبوز در دوران بارداری و پس از زایمان را تشکیل می‌دهند (۱۹). ترومبوفیلی ارثی گروهی از اختلالات انعقادی خونی است که باعث افزایش خطر ترومبوزیس می‌شود (۶) که نه تنها باعث افزایش بیماری‌های ترومبوآمبولیک در طول بارداری و پس از زایمان می‌شوند، بلکه باعث افزایش خطر از دست دادن بارداری نیز می‌شوند.

در این پژوهش، علاوه بر بررسی رابطه فاکتورهای ترومبوفیلی با عوارض بارداری، افزایش وزن ( $BMI <$  26) و مقاومت نسبت به انسولین نیز در افراد دو گروه ارزیابی شد، نتیجه حاصل نشان داد، فاکتورهای ترومبوفیلی مستقل از افزایش وزن و مقاومت نسبت به انسولین هستند و ارتباط آماری معناداری بین این عوامل و فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان PCOS وجود ندارد.

در نهایت، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد، بعضی از فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان PCOS کمتر از گروه بدون PCOS است اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نیست، و با وجود این که عوارض بارداری در زنان PCOS به طور معناداری بیشتر از زنان بدون PCOS است، اما بین این عوارض و فاکتورهای ترومبوفیلی ارتباط آماری معناداری وجود ندارد. شاید با گسترش مطالعه در آینده و در نظر گرفتن عوامل دیگری مانند هایپوفیبرینولولیزیس و سطح مهار کننده عامل فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) بتوانیم به نتیجه دقیق تری در رابطه با عوارض دوران بارداری و PCOS دست یابیم.

بنابراین با توجه به نتایج این پژوهش پیشنهاد می‌شود، در مطالعات آینده به بررسی ارتباط هایپوفیبرینولولیزیس و سطح مهار کننده عامل فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) با عوارض دوران بارداری در زنان PCOS توجه شود.

### تقدیر و تشکر

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفته است. بدینوسیله از همکاران محترم آزمایشگاه بهار و مسئولان محترم بیمارستان روئین تن آرش و شرکت کنندگان در این پژوهش صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

در مطالعه Glueck و همکاران با هدف ارزیابی ارتباط ترومبوفیلی، هایپوفیبرینولولیزیس و PCOS با سقط راجعه (سه بار یا بیشتر)، مشاهده شد که جهش فاکتور V لیدن با سقط مکرر در زنان دارای PCOS و بدون PCOS مرتبط است و هایپوفیبرینولولیزیس ایجاد شده در سندرم تخمدان پلی کیستیک (به دلیل افزایش PAI-1) نیز اغلب با سقط مکرر در زنان دارای PCOS ارتباط دارد (۲۳).

در مطالعه حاضر سوابق عوارض بارداری مانند: سقط، محدودیت رشد جنینی، دکلمان، مرده زایی و پره‌اکلامپسی در افراد دو گروه مورد بررسی شد و از میان عوارض فوق، سقط و IUGR در دو گروه مشاهده شد که در زنان PCOS بیشتر از زنان بدون PCOS بود و این اختلاف با  $P=0/026$  از نظر آماری معنادار بود اما بین این عوارض و فاکتورهای ترومبوفیلی در گروه PCOS ارتباطی دیده نشد ( $P=0/549$ ). بنابراین به نظر می‌رسد، افزایش عوارض بارداری در زنان PCOS به مکانیسم‌های دیگری به جز فاکتورهای ترومبوفیلی مربوط است.

در یک مطالعه موردی Glueck و همکاران با هدف بررسی ارتباط PCOS و هایپوفیبرینولولیزیس با ترومبوفیلی فامیلی، به بررسی زنی نابارور مبتلا به PCOS می‌پردازد که جنین‌های بارور شده‌اش در آزمایشگاه به طور مکرر از بین می‌روند. یافته‌ها بیانگر آن بود که میزان پروتئین S و پروتئین C در فرد مورد نظر کمتر از میزان نرمال بود و هیچ مقاومتی نسبت به پروتئین C فعال (APC-R) دیده نشد که این نتیجه در تأیید مطالعه ما است. در این تحقیق هایپوفیبرینولولیزیس نیز بررسی شد و دیده شد که هایپوفیبرینولولیزیس ارثی با ترومبوزیس شریانی و وریدی مرتبط بوده و در بیشتر زنان با PCOS دیده می‌شود که این مسئله به عدم کفایت جفتی منجر شده و با سقط سه ماهه اول ارتباط دارد (۱۳).

منابع:

- 1- James DK, Weneri CP, Steer PhJ, Gonik B. High Risk Pregnancy: Management Options. 3<sup>rd</sup> edition. 2006; pp. 926-927,938-941.
- 2- Cunningham FG, Gant NF, Levono KJ, Gilstrap LC, Haunt JC and Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd edition. 2005; pp.1162.
- 3- Hervig T, Haram K, Sandset Pm. Deep venous thrombosis in pregnant women. Tidsskr Nor Laegeforen 1998; 118 (26): 4093-4097.
- 4- Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997; 95: 1777-1782.
- 5- 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): 1389-1390.
- 6- 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 -319.
- 7- James AH. Prevention and Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. Am J Med 2007; 120(10): S26-S34.
- 8- A Working Group on behalf of the Obstetric Medicine Group of Australasia. Anticoagulation in pregnancy and the Puerperium. M J A 2001; 175: 258-263.
- 9- Kujovich JL. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Am J Obstet.Gynecol 2004; 191: 412-424.
- 10- 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): 2641-2648.
- 11- Ghosh K, Shetty Sh, 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): 174-1799.
- 12- Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th edition. 2005; pp.1086-1088.
- 13- Glueck CJ, Awadalla Sh G, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontain RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. Fertil Steril 2000; 74(2): 394-397.
- 14- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Plasminogen inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Mtabolism 1999; 48: 1589-1595.
- 15- Glueck CJ, Iyengar S, Glodenberg N, Smith L-S, Wang P. Idiopathic intracranial hypertention: Associations with coagulation disorders and polycystic ovary syndrome. USA: Mosby Inc 2003; 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-trimestre miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 2006; 55: 345-352.
- 17- Atimo WU, Condon J, Adekanmi O, Friend J, Wilkin TJ, Archibald G. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? Fertil Steril 2000; 74(6): 1229-1232.
- 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- Karimi M. Depiction of algorithm for evaluation of thrombophilia in patients youger than 36 with recurrent pergnancy loss. Medical, Hematological and Oncological's Thesis. Tehran Univ.1368.
- 20- Brenner, B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Thromb Haemost. 1999; 82:634-40.
- 21- Rosendaal, FR. Thrombosis series: venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353:1167-1173.
- 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;97:551-554.
- 23- Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Glodenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. Metabolism 2003; 52(12): 1627-1632.s



Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
Seventeenth Year,  
No.87  
June, July 2010*

Received: 18/5/2010

Last revised: 31/7/2010

Accepted: 2/8/2010

## Evaluation of the relationship between thrombophilic factors and pregnancy complications in women with polycystic ovarian syndrome

Fariba Sarrafioun<sup>1\*</sup>, Ashraf Moini<sup>2</sup>, Saeideh Ziaei<sup>3</sup>, Soghrat Faghihzadeh<sup>4</sup>

1- Department of Midwifery, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2- Associate Professor, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Professor, Department of Midwifery, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

4- Professor, Department of Biostatistics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

E-mail: f.sarrafioun@yahoo.com

**Background and Objective:** Pregnancy-associated changes in hemostatic and fibrinolytic proteins establish a hypercoagulable state and significant risk venous thromboembolism (VTE) events. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is associated with insulin-induced plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) elevation, the most potent inhibitor of fibrinolysis. In addition to hypofibrinolysis due to increased PAI-1 levels, miscarriage and complications in pregnancy are probably a result of prothrombotic effects of thrombophilia in PCOS patients. The aim of this study was evaluation of thrombophilia tests and relationship between them and abortion in PCOS patients.

**Materials and Methods:** This analytic cohort study was performed on 123 women with PCOS as the case group, and 73 women with no PCOS as the control group. The two groups had referred to the Infertility Clinic for treatment. Thrombophilia factors including protein C, antithrombin III and APC-R were measured for both groups. A study was also done on the history of some complications such as abortion, IUGR, placenta abruption, still-birth and preeclampsia in two groups and their relationship with thrombophilia factors. Data were analyzed using independent t-test, chi-square and fisher exact tests.

**Results:** There was no statistically significant difference in protein C, antithrombinIII and .APC-R between the two groups ( $p=0.602$ ,  $p=0.756$  and  $p=0.603$  respectively). Although abortion and IUGR rates in women with PCOS were significantly higher than healthy women ( $p=0.026$ ), but there was no statistically significant difference between abortion and IUGR with thrombophilic factors (0.549).

**Conclusion:** There was statistically a significant difference of history of pregnancy complications between PCOS and non-PCOS groups, but there was no statistically significance difference in thrombophilic factors and these factors with pregnancy complications between two groups.

**Key words:** Thrombophilia, Polycystic ovarian syndrome, APC-R, Protein C, Abortion.

