

بررسی مقایسه ای میزان هموسیستئین سرم در بیماران با سقط راجعه و زنان بارور طبیعی

دکتر ربابه طاهری پناه^۱، دکتر مریم السادات حسینی^۲، دکتر محمد کاظمی^۳، الناز زمانی^۴

۱. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران
۲. دانشیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. کارشناس مامایی، بیمارستان امام حسین (ع)، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۷/۲۶

خلاصه

مقدمه: سقط راجعه یکی از معضلات علم مامایی است که علل مختلفی می تواند داشته باشد. از آنجا که هموسیستئین نقش مهمی در لانه گزینی و رشد و نمو جفت دارد. لذا این مطالعه با هدف بررسی نقش هموسیستئین سرمی در بیماران با سقط راجعه در مقایسه با افراد با سابقه باروری طبیعی انجام شده است.

روش کار: این مطالعه به صورت توصیفی و آینده نگر بر روی ۶۰ زن غیرباردار ۱۵-۴۰ ساله مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام حسین (ع) تهران در سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۷ انجام گردید. از این افراد ۳۰ نفر سابقه سقط راجعه داشتند (گروه مورد) که با انجام آزمونهای مربوطه علل ژنتیک، آناتومی، اختلالات هورمونی و ایمونولوژیک در مورد آنها کنار گذاشته شد. ۳۰ نفر نیز با سابقه بارداری طبیعی به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. بیماران دو گروه با یکدیگر همسان سازی شدند. نمونه سرمی جهت اندازه گیری هموسیستئین خون ناشتا گرفته شد. سپس دو گروه بارور طبیعی (مورد) و افراد با سقط مکرر (کنترل) مقایسه شدند و اطلاعات بدست آمده پس از جمع آوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱) و آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی در گروه مورد $29/9 \pm 7/5$ و در گروه کنترل $30/1 \pm 5/3$ سال بود که تفاوت معنی داری نداشت. تعداد حاملگی های قبلی در گروه مورد $2/8 \pm 1/3$ و در گروه کنترل $4/6 \pm 1/2$ بود. تعداد سقط در گروه مورد $4/13 \pm 1/02$ در مقابل صفر در گروه کنترل بود. هر چند فقط در سه نفر از گروه با سقط مکرر در مقابل هیچ مورد از گروه کنترل هیپرهموسیستئینمی وجود دارد ولی میانگین سطح سرمی هموسیستئین در گروه با سابقه سقط مکرر $10/05 \pm 3/8$ میکرومول بر لیتر بالاتر از افراد طبیعی با $8/2 \pm 2/3$ میکرومول بر لیتر بود که البته این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار می باشد. **نتیجه گیری:** هیپرهموسیستئینمی با تاثیر بر عروق و ایجاد اختلالاتی بر روند لانه گزینی و رشد جفت، موجب بروز مکرر سقط می گردد، بنابراین اندازه گیری هموسیستئین در بررسی علل سقط مکرر در بیماران توصیه می شود و در صورت افزایش می توان با درمانهای مناسب از بروز آن پیشگیری نمود.

کلمات کلیدی: سقط مکرر؛ ترومبوفیلیا؛ هموسیستئین

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر ربابه طاهری پناه؛ تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، بیمارستان امام حسین (ع)؛ شماره: ۲۲۰۰۴۵۶۶ - ۰۲۱؛ پست الکترونیک: taheripanahf@yahoo.com

مقدمه

سقط راجعه در ۲-۵٪ از جمعیت زنان باردار مشاهده می شود. از علل سقط مکرر می توان علل ژنتیک، آناتومیک، هورمونی و ایمونولوژیک را نام برد (۱). اتیولوژی سقط راجعه در ۴۰-۵۰٪ موارد مشخص نشده است (۱). در واقع سقط راجعه یک تراژدی است که والدین از آن رنج می برند (۲). در گذشته سقط راجعه بصورت وجود سه سقط متوالی تعریف می شد اما اخیراً در مقالات دو سقط یا بیشتر را ملاک قرار می گیرد و بر این اعتقادند که هم پزشکان و هم زوجین خواهان بررسی زودتر مشکلات و کشف و درمان علت آن می باشند. وترز نشان داد که علل سقط در افرادی که دو یا بیشتر و یا حتی سه سقط و بیشتر داشتند، یکسان بوده است (۳). همچنین کومانز در مطالعه ای در سال ۱۹۹۹ نشان داد که تعداد سقط با شانس ظهور اختلالات متابولیک و هموستاتیک در ارتباط است (۴) و اختلال در هموسیستئین خون یکی از این موارد است. هموسیستئین، متابولیت یکی از آمینواسیدهای طبیعی خون به نام متیونین است. متیونین در تمامی پروتئینها وجود دارد و جزو آمینواسیدهای ضروری است که نمی توان آن را بطور مصنوعی در بدن تولید نمود و نیاز به فراهم شدن از طریق رژیم غذایی دارد که برای رشد و نمو و بقای سلولهای بدن ضروری است. با توجه به اینکه تمامی پروتئینها منشاء حیوانی دارند می توان به مواد غذایی مانند گوشت، تخم مرغ و شیر اشاره داشت که منابع غنی از متیونین هستند. از منابع گیاهی متیونین نیز می توان به برنج، سبزیجات و میوهها اشاره داشت که البته دارای مقادیر کمتری از پروتئین هستند. متابولیسم و فرایند معمول متیونین در بدن شکسته شدن به هموسیستئین است. این فرایند تحت کنترل ویتامین B₁₂ و اسید فولیک است و یک فرایند قابل برگشت است که بدن این ماده را به دو ماده غیرمضر سیستئین و مواد دیگری که از ادرار ترشح می شوند، تبدیل می کند. این قسمت از فرایند تحت کنترل ویتامین B₆ بوده و غیرقابل برگشت می باشد. بنابراین، اسید فولیک و ویتامین B₁₂، عروق خونی را در مقابل اثرات مخرب هموسیستئین با تبدیل هموسیستئین به متیونین محافظت می کنند.

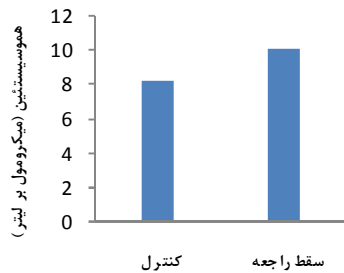
ویتامین B₆ با تسریع این فرایند، تمامی عروق خونی را محافظت می نماید. مقادیر زیاد هموسیستئین در بدن باعث تخریب پوشش عروقی و ایجاد پلاک و همچنین مشکلات قلبی عروقی می گردد. اختلال متابولیک هموسیستئین ناشی از مشکلات ژنتیکی است که بسیار نادر است و بعلت نقص در آنزیم متیل تراهایدروفولات ردوکتاز است.

اختلالات عروقی در هر جایی حتی عروق ویلوزیته های جنینی نیز اتفاق می افتد و با ترومبوفیلیا همراه است، لذا ممکن است منجر به بروز سقط راجعه گردد. این مطالعه با هدف بررسی و ارتباط هموسیستئین سرم در افراد دچار سقط راجعه و مقایسه آن با افراد بارور نرمال در مراجعه کنندگان به بیمارستان امام حسین (ع) انجام شد.

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی آینده نگر بر روی ۶۰ زن غیرباردار ۱۵-۴۰ ساله مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام حسین (ع) تهران در سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۷ انجام شد. در این مطالعه ۳۰ زن غیرباردار با سابقه سقط راجعه به عنوان گروه مورد انتخاب شدند و از نظر میزان سرمی هموسیستئین با ۳۰ نفر از افراد گروه کنترل که سابقه بارداری طبیعی و بدون سابقه سقط بودند مورد مقایسه قرار گرفتند. سقط راجعه به مواردی اطلاق می گردد که بیمار سابقه سه سقط متوالی یا بیشتر را در سوابق خود داشته است. شرایط ورود به مطالعه شامل رد کردن علل دیگر سقط مکرر بود. علل دیگر سقط با انجام کاربوتیپ پدر و مادر، هیستروسالپنگوگرافی، نارسائی سرویکس، تست تحمل گلوکز، سرولوژی توکسوپلاسموز، تستهای تیروئیدی و اندازه گیری پرولاکتین سرم و آزمایشات ایمونولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. میزان پروژسترون بیماران در فاز میدلوتثال اندازه گیری شد که بیشتر از ۱۰ نانوگرم بر سی سی بود و موید فاز لوتثال طبیعی است. به منظور حذف تاثیر احتمالی حاملگی بر روی میزان هموسیستئین خون، نمونه خون بیماران حداقل ۶ هفته پس از ختم بارداری گرفته شد. از طرف دیگر بیماران وارد شده در این بررسی هیچگونه مشکلی از نظر

هموسیستئین بالاتر از محدوده طبیعی کیت‌های آزمایشگاهی یعنی ۱۴-۱۵ میکرومول در لیتر بود ولی میانگین سرمی سطح هموسیستئین در گروه سقط راجعه در حداکثر سطح طبیعی است (نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه میزان هموسیستئین سرم در گروه سقط راجعه و گروه کنترل

بحث

با توجه به اهمیت سقط راجعه در زنان واقع در دوران باروری و تشخیص علت و درمان آن که تاثیر بسزایی در روابط اجتماعی و اقتصادی بدنبال خواهد داشت. در این مطالعه مشخص گردید که اگرچه تفاوت سطح هموسیستئین در بیماران دچار سقط راجعه با افراد گروه کنترل معنی‌دار است ولی تنها در سه نفر از بیماران میزان هموسیستئین سرم بطور وضوح از ۱۴ میکرومول بر لیتر که بالاترین حد هموسیستئین در خون است بالاتر بوده است. از آنجا که بروز این عارضه با بروز تظاهرات ژنی مختلف همراه می‌باشد و زمینه ارثی دارد، شاید در نژادهای گوناگون از یکدیگر متفاوت باشد. کمبود پروتئین S، هیپرهوموسیستئینمی و آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی سه عامل مهم و شایع‌تر علل سقط راجعه می‌باشند و در ۴۴٪ موارد غیرطبیعی بوده است (۴).

نکته حائز اهمیت آن است که هر چند که هموسیستئین یک آمینواسید است که از تبدیل متابولیکی متیونین حاصل می‌شود. برخی از شرایط اکتسابی یا ارثی از قبیل کمبود اسید فولیک رژیم غذایی یا کاهش فعالیت آنزیمی موجب هیپرهوموسیستئینمی می‌شود. اخیراً مشخص شده که وجود پلی مورفیسم در برخی از ژنها که آنزیم چند عملیاتی ۵ و ۱۰ متیلن‌تتراهیدروفولات دهیدروژناز، ۵ و ۱۰ متیلن‌تتراهیدروفولات سیکلو‌هیدرولاز، ۱۰ فورمیل

باروری نداشته و از درمانهای ناباروری استفاده نکرده بودند. معیار خروج از مطالعه شامل بیماران مبتلا به سقط راجعه بوده با اختلالات انعقادی بود. از نمونه سرمی بیماران در ساعت ۸ صبح ناشتا گرفته شده و در لوله حاوی EDTA ریخته شد. سپس تمامی نمونه‌ها به آزمایشگاه بیمارستان امام‌حسین(ع) ارسال گردید. میزان هموسیستئین خون با روش high-performance liquid chromatography (HPLC) و با کیت (Axis shield, IBL, England) مورد آزمون قرار گرفت. سن و تعداد بارداری‌های قبلی گروه مورد و کنترل بررسی و در پرونده بیمار ثبت گردید. اطلاعات بدست آمده از بیماران، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱) و آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

نتایج

در این بررسی ۳۰ زن غیرباردار با سابقه سقط راجعه با ۳۰ زن با سابقه باروری طبیعی مورد مقایسه قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران هر گروه محاسبه و تعداد سقط آنها در جدول (۱) آورده شده است.

جدول ۱- مشخصات فردی شرکت‌کنندگان در بررسی مقایسه‌ای میزان هموسیستئین سرم بیماران دچار سقط راجعه و زنان بارور طبیعی

متغیر/گروه	گروه کنترل	گروه سقط راجعه	Pvalue
سن(سال)	۲۹/۹۶±۷/۵	۳۰/۱۳±۵/۳	۰/۹۲۲
گراوید(تعداد)	۱/۸±۱/۲۶	۳/۶±۱/۲۴	۰/۰۰۰*
سقط(تعداد)	۰	۳/۱۳±۱/۰۷	۰/۰۰۰*

جدول ۲- مقایسه میزان هموسیستئین سرم در بیماران دچار سقط راجعه و زنان بارور طبیعی

متغیر/گروه	گروه سقط راجعه	گروه کنترل	Pvalue
هموسیستئین سرم (میکرومول بر لیتر)	۱۰/۰۵±۳/۸	۸/۲±۲/۳	۰/۰۳۱

همچنین سطح سرمی هموسیستئین در دو گروه با یکدیگر مقایسه گردید. در این مطالعه سطح سرمی هموسیستئین در گروه با سقط راجعه 10.05 ± 3.8 و در گروه کنترل 8.2 ± 2.3 میکرومول بر لیتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($p < 0.031$). با توجه به اینکه تنها در ۳ بیمار سطح

تتراهیدروفلات سننتاز را کد می‌کنند موجب بروز اختلالات در عوارض بارداری می‌گردد (۵). در هر صورت این آنزیم نقش اساسی در متابولیسم فولات ایفا می‌کند. موتاسیون ژنها MHTFR به صورت هموزیگوت و هتروزیگوت با افزایش واضح هموسیستئین و در نتیجه هیپرهموسیستئینمی همراه خواهد بود (۶). کمبود ویتامینهای گروه B مثل ویتامین B₆، ویتامین B₁₂ و اسید فولیک منجر به افزایش سطح هموسیستئین خون می‌گردد (۷) و برخی از فاکتورهای ژنتیکی نیز این دو فرآورده را مثل نقائص آنزیمی دستخوش تغییراتی می‌کنند. لذا پیشگیری و مصرف اسید فولیک، ویتامین B₆ و ویتامین B₁₂ قبل از بارداری می‌تواند از وقوع اختلالات ستون فقرات، ترومبوز و بیماریهای عروقی پیشگیری نماید (۱). افزایش میزان هموسیستئین موجب افزایش عوامل خطرزای بیماریهای عروقی از جمله ترومبوز و رید عمقی لگن حتی در زنان جوان می‌شود. بررسی سطح هموسیستئین و ویتامین B₆ قبل از بارداری نشان می‌دهد که در افرادی که سطح ویتامین بالاتری دارد میزان بارداری بیشتر و میزان سقط زودرس کمتر بوده است (۸).

هیپرهموسیستئینمی یکی از عللی است که در این مطالعه به آن پرداخته شده است. با وجود اینکه در حاملگی طبیعی سطح سرمی هموسیستئین کاهش می‌یابد ولی این مسئله ارتباطی به میزان مصرف اسید فولیک ندارد (۹). در زنان با سابقه یک سقط نیز می‌توان تغییرات سطح هموسیستئین را پیدا کرد بطوریکه میزان هموسیستئین در سقط بالاتر از حد طبیعی بوده است (۱۰). افزایش هموسیستئین بیش از ۱۸ میکرو مول بر لیتر با افزایش خطر سقط راجعه همراه خواهد بود (۱۱).

هیپرهموسیستئینمی مادر با ختم زودرس بارداری و برخی از عوارض دیگر در پیامد حاملگی مثل دکولمان جفت، تاخیر رشد داخل رحمی، پره اکلامپسی و مرگ جنینی همراه است (۱۲-۱۵). البته در برخی مطالعات این مسئله به تایید نرسیده است (۱۶، ۴-۱۸). برگان در سال ۱۹۹۷ نشان داد که احتمالاً فاکتورهای فیزیولوژیک از اهمیت خاصی در علت سقط راجعه برخوردار هستند (۱۹). کومانز در بررسی خود دریافت که میزان هیپرهموسیستئینمی در جامعه دچار سقط حدود چهار

برابر طبیعی است (۱۷/۱٪ در مقابل ۴/۵٪) (۴). البته لازم به ذکر است که هیپرهموسیستئینمی در افراد مولتی پار (۲۸/۶٪) بیش از افراد نولی پار است (۹/۵٪) (۴) و در مطالعات دیگر اختلاف واضح در سطح هموسیستئین را ۳۳٪ در مقابل ۱۴٪ گزارش نمود (۳). در بررسی اخیر در ۲۰٪ از زنان با سقط راجعه هیپرهموسیستئینمی وجود داشت (۳). در این موارد بیماران با استفاده از اسید فولیک شانس سقط آنها کاهش می‌یابد ولی این مسئله هنوز به اثبات نرسیده است (۲۰). تجزیه و تحلیلی که اخیراً انجام شده است ارتباط ضعیفی را بین افزایش هموسیستئین خون و سقط راجعه ثابت کرده است.

هر چند مکانیسم واقعی ارتباط هیپرهموسیستئینمی با سقط راجعه هنوز مشخص نیست، فرضیه های مختلفی در این زمینه مطرح می‌باشد. اخیراً نلن نشان داد که افزایش هموسیستئین مادر موجب نقائصی در واسکولاریزاسیون پرزهای جفتی می‌شود (۲۱). البته عده‌ای معتقدند که افزایش هموسیستئین در خون موجب اثرات توکسیک بر روی جنین می‌شود (۲۲). هیپرهموسیستئینمی خفیف با خطر آتروسکلروز (۲۳)، ترومبوز عروق (۲۴)، نقائص لوله عصبی (۲۵)، دکولمان جفت (۲۶) و پره اکلامپسی (۲۷) همراه است. محققین مختلف افزایش فرکانس هیپرهموسیستئینمی را به علت نقص ژنتیکی آنزیم، کاهش فعالیت آنزیم و کاهش غلظت فولات در زنان دچار سقط راجعه می‌دانند (۳، ۲۸-۳۱). لذا با توجه به اینکه کمبود فولات یکی از مهمترین علل اکتسابی هیپرهموسیستئینمی است، بنظر می‌رسد مصرف کافی فولات بتواند در جلوگیری از بروز فنوتیپ موتاسیون ژنهای موجود کمک کننده باشد. در اغلب موارد افزایش هموسیستئین ناشی از نقصان رژیم غذایی بخصوص ویتامین B₆ و ویتامین B₁₂ می‌باشد. از آنجا که در این بررسی نیز مشخص گردید علیرغم اختلاف معنی دار سطح هموسیستئین سرم با موارد کنترل، فقط در سه بیمار سطح سرمی هموسیستئین بالاتر از محدوده طبیعی هموسیستئین بوده است که این مسئله می‌تواند مطرح کننده میزان بیشتر هتروزیگوت بودن بیماران مبتلا به سقط راجعه بوده باشد.

نتیجه گیری

در جامعه ما نیاز به بررسی بیشتر از نظر سطح هموسیستئین خون و بررسی هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن ژن مورد نظر یعنی ژن مسئول بروز آنزیم متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز می باشد تا با شناسایی این افراد و دادن رژیم غذایی مناسب و افزودن میزان فولات یا ویتامینهای مورد نیاز بتوان از بروز عواقب ناخوشایند آن مثل سقط راجعه پیشگیری کرد.

منابع

1. Kim NK, Choi YK, Kang MS, Choi DH, Cha SH, An MO, et al. Influence of combined methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Thromb Res* 2006;117(6):653-8.
2. Coulam, CB., Clark, DA., Beer, A.E, Kutteh WH, Silver R, Kwak J. Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Clinical Guideline Recommendation Committee for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Am J Reprod Immunol* 1997 Aug;38(2):57-74.
3. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993 Nov;60(5):820-5.
4. Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de Vries JI, van Pampus MG, et al. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):211-4.
5. Parle-McDermott A, Pangilinan.F, Mills.JL, Signore CC, Molloy AM, Cotter A, et al. A polymorphism in the MTHFD1 gene increases a mother's risk of having an unexplained second trimester pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2005 Jul;11(7):477-80.
6. Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, Braham NJ, Saidi S, Finan RR, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction* 2006 Feb;131(2):395-401.
7. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004 Jan;50(1):3-32
8. Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, Chen C, Wang L, Guang W, et al. Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *Am J Epidemiol* 2007 Aug 1;166(3):304-12.
9. Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson AD, Kauwell GP, Bailey LB. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and non-pregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998 Aug;92(2):167-70.
10. Gris JC, Perneger TV, Quere I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissald G, et al. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003 Nov;102(10):3504-13.
11. Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE, Devi RR, Jyothy A. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 2003 Jan;23(1):55-8.
12. Ray JG and Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999 Sep;20(7):519-29.
13. Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997 Sep 20;350(9081):861.
14. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM and Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Oct;185(4):781-785.
15. Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Apr 25;107(2):125-34.

تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از سرکار خانم مینا سعیدی مسئول کلینیک زنان بیمارستان امام حسین(ع)، مسئولین آزمایشگاه بیمارستان امام حسین(ع) و مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری که در مراحل مختلف انجام پروژه نهایت همکاری را داشته اند.

16. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):805-9.
17. Alfircvic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001 May;97(5Pt 1):753-9.
18. Hietala R, Turpeinen U and Laatikainen T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol*.2001 Apr;97(4):527-9.
19. Bergant AM, Reinstadler K., Moncayo HE. Spontaneous abortion and psychosomatics. A prospective study on the impact of psychological factors as a cause for recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1997 May;12(5):1106-10.
20. Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001 Sep 8;358(9284):796-800.
21. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000 Apr;15(4):954-60.
22. Unander AM, Norberg R, Hahn L, Arfors L. Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion. *Am J Obstet Gynaecol* 1987 Jan;156(1):114-9.
23. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk for cardiovascular disease. *Am J Hum Gen* 1996 Jan;58(1):35-41.
24. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993 Sep 1;71(5):337-59.
25. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999 Nov 11;341(20):1485-90.
26. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992 May 2;339(8801):1122-3.
27. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997 Aug;90(2):168 -71.
28. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 1998 Aug;128(8):1336-41.
29. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999 Sep;20(7):519 -29.
30. Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997 Sep 20;350(9081):861.
31. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998 Jan;69(1):152-4.