

## مامایی

ترجمه و تلخیص: دکتر مهتاب مرجانی\*

### چکیده :

**زمینه و هدف:** یادداشت نگارنده: مطلبی که در ذیل مطالعه می‌کنید برگرفته از مقاله‌ای مروری تحت عنوان *Thrombophilia and pregnancy*، تألیف Michael J Kupferminc می‌باشد که بخش‌های مربوط به ارتباط پره‌اکلامپسی و ترومبوفیلی از آن اقتباس شده‌اند و رفرانس‌های مقاله اصلی در مورد هر مطلبی در انتهای مقاله ذکر شده‌اند.

**خلاصه:** حاملگی وضعیتی از افزایش انعقادپذیری است و لذا دامنه ترومبوفیلی، تمایل به ایجاد لخته، سریعاً در ارتباط با حاملگی قرار گرفته است. اخیراً ارتباط زیادی بین عوارض وخیم بارداری همچون پره‌اکلامپسی و مرگ جنین و محدودیت رشد و کنده شدن جفت با ترومبوفیلی عنوان می‌شود و همچنین سقط مکرر. واضح است که ترومبوآمبولی در بارداری همچون زمان غیربارداری، مستقیماً تحت تأثیر ترومبوفیلی است. در این نوشته به ارتباط پره‌اکلامپسی و ترومبوفیلی می‌پردازیم.

واژه های کلیدی: ترومبوفیلی، پره‌اکلامپسی، بارداری.

### زمینه و هدف

عضلانی خود را از دست داد و شل شده‌اند و اجازه حداکثر جریان خون به جفت را می‌دهند، تهاجم می‌کنند و تعامل ناهنجار مادری- جنینی در حاملگی‌های غیرعادی منجر به تهاجم تروفوبلاستیک غیرطبیعی و عروق کوچک تنگ می‌شود. متعاقباً و اسکولوپاتی و ترومبوز ثانویه به افزایش انعقادپذیری منجر به خون‌رسانی ناکافی به فضاهای بین‌پری، پره‌اکلامپسی، انفارکت جفتی IUGR، کنده شدن جفت و IUFD می‌شود. پاتولوژیست‌های جفتی اصطلاح واسکولوپاتی جفتی را که شامل نفوذ سطحی اندوسکولار تروفوبلاست‌ها به عروق مارپیچی و روند ترومبوزی و آتروز حاد در شریان‌های مارپیچی و یا فضای بین‌پری است به کار می‌برند. از نظر بالینی وسکولوپاتی جفتی همراه با پره‌اکلامپسی، IUGR، دکولمان، بعضی موارد زایمان زودرس و مرگ جنین است.<sup>۷</sup>

ضایعات عروق جفتی با ماهیتی ترومبوتیک همراهند و خطر ترومبوز در صورت وجود ترومبوفیلی بالا می‌رود و لذا ارتباط قوی علت و معلولی بین ترومبوفیلیای ارثی و اکتسابی مورد انتظار است.

ترومبوفیلیا وضعیت‌های ارثی یا اکتسابی هستند که فرد را مستعد ترومبوآمبولی می‌کنند. نقصان پروتئین‌های S, C و آنتی ترومبین اختلالات نادری هستند که هر یک در ۰.۳٪ افراد مبتلی به ترومبوز یافت می‌شوند. از جمله مواردی که فرد را مستعد اختلالات عروقی محیطی و نیز پره‌اکلامپسی می‌کند هاپیرهموسیستینمی می‌باشد.<sup>۱-۵</sup> هموسیستتین عامل خطر مستقلى برای آترواسکلروز و سکتة مغزی، بیماری‌های عروق محیطی و قلبی- عروقی می‌باشد و غلظت آن تحت تأثیر عوامل تغذیه‌ای همچون کمبود فولات، B6 و نیز B12 است. ضمناً غلظت آن تحت تأثیر عوامل ژنتیکی چون کمبود Cystationine beta- synthase و موتاسیون C677MTHFR<sup>۶</sup> می‌باشد. به احتمال زیاد عوارض بارداری چون پره‌اکلامپسی و IUGR تحت تأثیر اختلال در تکامل جفت و هموستاز و گردش خون مادری- جنینی ناکافی می‌باشند. اخیراً آشکار شده که اختلال عملکرد اندوتلیال، انقباض عروقی، ایسکمی جفتی و تشدید انعقاد می‌توانند منجر به تکامل غیرطبیعی جفت و در نتیجه جریان خون مادری- جنینی و پرفوزیون جفتی ناکافی شوند.<sup>۷</sup> در یک حاملگی طبیعی تروفوبلاست به شریان‌های اسپیرال که جدار

نویسنده پاسخگو: دکتر مهتاب مرجانی

Email: mahtab\_marjani@yahoo.com

\*متخصص زنان و زایمان، بیمارستان شهید چمران

## یافته‌های جفتی مرتبط با ترومبوفیلیا و عوارض بارداری

گروهی از فلسطین اشغالی<sup>۸</sup> یافته‌های جفتی را در زنان دچار عوارض شدید حاملگی که ناقل ترومبوفیلیا بودند و زنانی که با وجود عوارض شدید بارداری ترومبوفیلیا نداشتند مقایسه کردند.<sup>۸</sup> ۶۸ زن با حاملگی تک‌قلو و حاملگی‌هایی که دچار یکی از عوارض پره اکلامپسی IUGR، دکولمان و IUFD بودند تشکیل می‌دادند. آن‌ها پس از زایمان از بابت وجود موتاسیون‌های فاکتور V لیدن، MTHFR و ژن پروترومبین و کمبودهای پروتیین‌های S، C و آنتی‌ترومبین بررسی شدند. تمام آن‌ها از بابت وجود آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی‌ها منفی بودند. ۳۲ زن ناقل ترومبوفیلیا بودند و ۳۶ زن نبودند. تمام جفت‌ها توسط یک پاتولوژیست که از جواب ارزیابی ترومبوفیلیا بی‌خبر بود بررسی شدند. هیچ تفاوتی از بابت سن مادر، پاریتی، نوع عارضه بارداری و نسبت وزن جنین به جفت بین دو گروه وجود نداشت. تعداد زنانی که انفارکت‌های جفتی داشتند در زنان دچار ترومبوفیلیا واضحاً بیشتر بود (۷۲٪ در مقابل ۳۶٪،  $P < 0/01$ ) و همین‌طور تعداد زنانی که انفارکت‌های متعدد داشتند ( $P < 0/05$ ). انسیدانس جفت‌هایی که دچار نکروز فیبرینوید عروق دسیدوال بودند نیز در زنان دچار ترومبوفیلیا به‌طور آشکاری بالاتر بود ( $P < 0/05$ ) هر چند در مطالعه‌ای که اخیراً با طراحی بسیار مشابه این مطالعه برای بررسی هیستولوژی جفتی و ترومبوفیلیا در زنان دچار عوارض شدید بارداری انجام شد تفاوتی در هیچ نوع عارضه جفتی بین زنان دچار ترومبوفیلیا و غیر مبتلا به ترومبوفیلیا پیدا نشد.<sup>۹</sup> در هر حال میزان بالایی (۵۰٪) از انفارکت‌های جفتی و ترومبوز در تمام زنان مورد مطالعه پیدا شد.<sup>۹</sup> به‌طور مشابه پاتولوژی جفتی در پره‌اکلامپسی با شروع زودهنگام و محدودیت رشد جنین در زنان مبتلا و غیرمبتلا به ترومبوفیلیا مشابه بودند هر چند پاتولوژی‌های متعدد یافت شد.<sup>۱۰</sup> آریاس و همکاران<sup>۱۱</sup> ۱۳ زن با ضایعات ترومبوتیک جفتی را مطالعه کردند. تمام زنان عوارضی چون پره‌اکلامپسی، پره‌ترم لیبر و IUGR و مرده‌زایی داشتند. در ۱۰ مورد از ۱۳ نفر (۷۷٪) ترومبوفیلیای ارثی یافت شد. هفت نفر برای موتاسیون‌های فاکتور V لیدن هتروزایگوت بودند و سه نفر نقصان پروتیین S داشتند. برجسته‌ترین ضایعه جفتی ترومبوز رگ اصلی، انفارکت‌ها، هیپوپلازی ترومبوز شریان ماریپیچی و رسوب فیبرین قبل از پرزهای جفتی بودند. میزان بالای ضایعات جفتی که در هر دو گروه زنان مبتلا و غیر مبتلا

به ترومبوفیلیا یافت شد بیانگر دشواری پیدا کردن اختلاف بین این دو گروه و نیز احتمال وجود انواع ناشناخته‌ای از ترومبوفیلیا می‌باشد و لازم به ذکر است که تمام این گزارشات مجموعه‌ای از انواع عوارض وخیم بارداری و نه فقط پره‌اکلامپسی را در بر می‌گرفتند.

### ترومبوفیلیای اکتسابی

#### سندرم آنتی‌فسفولیپید و عوارض بارداری

این سندرم نوعی وضعیت اکتسابی اتوایمیون است که با بعضی علائم و آنتی‌بادی‌ها در گردش خون مشخص می‌شود. وجود لوپوس آنتی‌کوآگولان و آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی‌ها در ارتباط با سقط مکرر، ترومبوز، پره‌اکلامپسی، IUGR و کنده شدن جفت می‌باشد، اختصاصی‌ترین نمای بالینی شامل ترومبوزهای شریانی و وریدی و سقط مکرر و مرگ جنین در سه ماهه دوم و سوم و ترومبوسیتوپنی اتوایمیون می‌باشد. سندرم آنتی‌فسفولیپید همراه است با ترومبوز عروق جفتی،<sup>۱۲-۱۴</sup> و سکولوپاتی در دسیدوا، رسوب فیبرین بین پرزها و انفارکت‌های جفتی.<sup>۱۵،۱۶</sup> این تغییرات پاتولوژیک در جفت می‌توانند منجر به سقط، IUGR، مرده‌زایی و پره‌اکلامپسی شدید زودرس شوند. در ارتباط با مرگ جنین تا ۲۰٪ موارد از دست دادن مکرر بارداری، بررسی لوپوس آنتی‌کوآگولان و آنتی‌کاردیولیپین مثبت است.<sup>۱۷-۲۲</sup> ارتباط بین سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی و پره‌اکلامپسی در مطالعات متعددی نشان داده شده.<sup>۲۳-۲۹</sup> در یک گروه ۳۰۰ تایی بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید که توسط گروه آمستردام<sup>۲۷</sup> گزارش شد، مجموعاً در ۲۱٪ موارد آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی مثبت بود، که این میزان در کسانی که قبل از ۲۸ هفته بارداری زایمان کردند ۲۷/۴٪ و در کسانی که بعد از ۲۸ هفته زایمان کردند ۱۹/۳٪ بود. هر چند نظر به موارد تیتراهای IgM و IgG مثبت ضعیف در زنان سالم گروه کنترل که داوطلبانه در مطالعه شرکت کردند که در حدود ۲۰٪ موارد را تشکیل می‌داد مولفان تصمیم گرفتند که رقم واقعگرایانه آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی مثبت در گروه بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید ۱۶٪ است<sup>۲۶</sup> که با سایر مطالعات<sup>۲۵،۲۸-۳۰</sup> هم‌خوانی دارد. ضمناً باید ذکر شود که مطالعات متعددی هم وجود دارند که ارتباطی بین پره‌اکلامپسی و سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی ذکر نکرده‌اند.<sup>۳۱-۳۳</sup> اما از آنجا که اکثر مطالعات ارتباط بین پره‌اکلامپسی با شروع زود هنگام سندرم آنتی‌فسفولیپید را ذکر کرده‌اند بررسی این بیماران می‌تواند به مقاصد درمانی برای بارداری‌های بعدی انجام پذیرد. ضمناً خطر

نبودند. در مجموع ۵۲/۹٪ بیماران دچار پره‌اکلامپسی شدید در مقایسه با ۱۷/۲٪ در گروه کنترل (موتاسیون‌های ژنتیکی ترومبوفیلیک داشتند. به علاوه در ۱۴/۷٪ از گروه مورد مطالعه انواع دیگر ترومبوفیلیا یافت شد بنابراین پروالانس کلی ترومبوفیلیا در زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید ۶۴/۷٪ (در مقایسه با ۱۸٪ در گروه کنترل) بود. در زنان دچار IUGR، دکولمان و مرده‌زایی میزان ترومبوفیلیا به ترتیب ۶۱/۴٪، ۷۰٪ و ۵۰٪ بود. میزان پروالانس کلی ترومبوفیلیای شناسایی شده در ۱۱۰ زن گروه مطالعه ۶۵٪ (در مقایسه با ۱۸٪ در گروه کنترل) بود. ۱۵ نفر از ۱۸ نفر زن مولتی پار گروه مورد مطالعه در حاملگی قبلی هم عوارض بارداری داشتند و در ۱۰ نفر از این ۱۵ نفر (۶۷٪) ترومبوفیلیا یافت شد. این امر بیانگر میزان بالای عود در زنان دچار ترومبوفیلیا می‌باشد. وان پامیومر و همکاران<sup>۲۷</sup> در دانمارک ۳۴۵ زن با تاریخچه ابتلا به پره‌اکلامپسی شدید قبل از ۳۴ هفته بارداری را شرح دادند که بعد از زایمان بابت وجود ترومبوفیلیا بررسی شدند. گروه کنترل شامل ۶۷ زن سالم با تاریخچه‌ای از حاملگی‌های بی‌عارضه بودند. زنان گروه مورد مطالعه خود به دو گروه زنانی که قبل از ۲۸ هفته زایمان کردند و زنانی که بعد از ۲۸ هفته زایمان کردند تقسیم شدند. در هر دو زیر گروه و تمام زنان گروه مطالعه میزان بالاتری از مقاومت به پروتیین C فعال شده (APCR) در مقایسه با گروه کنترل ملاحظه شد ولی پروالانس موتاسیون فاکتور V لیدن مشابه گروه کنترل بود. هایپرهموسیستینمی در زنانی که بیماری شدید داشتند و قبل از ۲۸ هفته زایمان کردند پروالانس بالاتری داشت. کوپفرمینک و همکاران<sup>۴۰</sup> ۶۳ زن سالم با پره‌اکلامپسی شدید که ۵۴ تای آن‌ها نولی‌پار بودند را با ۱۲۶ کنترل هماهنگ با گروه مورد مطالعه در مورد وجود ترومبوفیلیا بررسی و مقایسه کردند. باز هم موتاسیون فاکتور V لیدن و موتاسیون‌های MTHFR در زنان گروه مورد مطالعه بسیار شایع‌تر از گروه کنترل بود ولی موتاسیون پروترومبین این‌طور نبود. مجموعاً ۵۶٪ زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید در مقایسه با ۱۹٪ گروه کنترل نوعی موتاسیون ترومبوفیلیک ارثی داشتند و انسیدانس کلی ترومبوفیلی‌ها در افراد دچار پره‌اکلامپسی شدید ۶۷٪ بود. زنانی که در عین این‌که دچار پره‌اکلامپسی شدید بودند و ترومبوفیلی داشتند زودتر از کسانی که ترومبوفیلی نداشتند زایمان کردند و نوزادان کم وزن‌تری به دنیا آوردند (۳۱ هفته در مقایسه با ۳۳ هفته). انسیدانس ترومبوفیلی‌های ترکیبی هم در زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید بیشتر از گروه کنترل بود. ضمناً شناسایی

IUGR نیز در این بیماران بالا (در حدود ۳۰٪) است.<sup>۲۳،۲۴،۲۵</sup> در یک مطالعه ۲۴٪ مادرانی که بچه‌های IUGR به دنیا آوردند از بابت آنتی‌کاردیولپیین مثبت متوسط تا زیاد بودند.<sup>۲۶</sup>

## ترومبوفیلیای ارثی و عوارض بارداری مانند پره‌اکلامپسی شدید

دکتر و همکاران زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید را ۱۰ هفته پس از زایمان از بابت ترومبوفیلیای ارثی یا اکتسابی بررسی کردند.<sup>۲۶</sup>

میزان بالایی از نقصان پروتیین S، APCR، هایپر-هموسیستین و وجود IgG، IgM آنتی‌کاردیولپیین یافت شدند. دیزون تاونسون و همکاران<sup>۳۷</sup> و نگی (Nagy) و همکاران نیز وجود پروالانس بالای موتاسیون‌های فاکتور V لیدن را در زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید در مقایسه با گروه کنترل گزارش نمودند. در مطالعه دیزون - تاونسون و همکاران<sup>۳۷</sup> ۱۵۸ زن باردار نولی‌پار حدود ۳۳ هفته و دچار پره‌اکلامپسی شدید با ۴۰۳ زن ترموتنسینو مقایسه شدند. نگی و همکاران در مجارستان<sup>۳۸</sup> در ۶۹ زن دچار پره‌اکلامپسی شدید وجود موتاسیون فاکتور V را در مقایسه با ۷۱ زن سالم در گروه کنترل شرح دادند. ریگو و همکاران<sup>۳۹</sup> ۱۲۰ زن دچار پره‌اکلامپسی شدید را مطالعه کردند که ۷۲٪ آن‌ها نولی‌پار بودند و آن‌ها را با ۱۰۱ زن سالم که از بابت سن و پارینه هم‌خوانی داشتند مقایسه کردند. ۱۸/۳٪ زنان دچار پره‌اکلامپسی در مقایسه با ۳٪ زنان سالم ناقل موتاسیون‌های فاکتور V بودند (P<۰/۰۰۱). هرچند تفاوتی از بابت هموزیگوت بودن برای MTHFR وجود نداشت. در بین کسانی که دچار موتاسیون فاکتور V بودند احتمال بروز سندرم HELLP بیشتر از کسانی بود که از این بابت منفی بودند. کوپفرمین و همکاران مطالعه‌ای به منظور تعیین ارتباط عوارض بارداری با ترومبوفیلیا<sup>۳۴</sup> انجام دادند و طی آن ۱۱۰ زن که طی بارداری دچار عوارضی همچون پره‌اکلامپسی شدید، IUGR (کمتر از ۵٪ پرستایل، دکولمان شدید و مرده‌زایی شده بودند را با ۱۱۰ زن طبیعی که با گروه تحت مطالعه هماهنگ شده بودند به عنوان گروه کنترل مقایسه کردند. تمام ۲۲۰ بیمار حداقل دو ماه بعد از زایمان از بابت تمام انواع ترومبوفیلیای شناخته شده بررسی شدند. ۳۴ نفر از ۱۱۰ بیمار دچار پره‌اکلامپسی شدید بودند. همه آن‌ها نولی‌پار بودند. موتاسیون‌های فاکتور V لیدن و MTHFR در زنان دچار پره‌اکلامپسی به طور واضحی بالاتر از گروه کنترل بود (۲۶٪ در مقابل ۶/۴٪ و ۲۰/۶٪ در مقابل ۸/۲٪). موتاسیون‌های پروترومبین در زنان دچار پره‌اکلامپسی شایع‌تر

بودند. کراوس و همکاران<sup>۴۶</sup> در آلمان انسیدانس بالاتری از مقاومت به پروتیین C فعال شده در ۲۱ زن دچار سندرم HELLP، شش ماه و ۹ سال پس از پایان بارداری، در مقایسه با نمونه‌هایی که از ۷۰ زن سالم غیرباردار گرفته بودند، گزارش کردند.

### نوع ملایم یا ناشناس پره‌اکلامپسی و ترومبوفیلیای ارثی

گرددون و همکاران در ایتالیا<sup>۴۷</sup> زنان دچار فشارخون بارداری را با ۱۲۹ کنترل سالم که دارای خواستگاه قومی یکسان بودند مقایسه کردند. ۴۵ نفر پره‌اکلامپسی و ۵۱ نفر فشارخون بالا بدون پروتیینوری داشتند. ۷۶٪ زنان نولی‌بار بودند. شیوع موتاسیون فاکتور V لیدن و C677TMTHFR در زنان دچار پره‌اکلامپسی به طور بارزی بالاتر بود. بعداً در مطالعه‌ای گردون و همکاران<sup>۴۸</sup> پروالانس موتاسیون‌های پروترومبین و فاکتور V لیدن را در ۱۴۰ زن (که ۶۲٪ آنها نولی‌بار بودند) با فشارخون بالا که ۷۰ نفر پروتیینوری داشتند و ۷۰ نفر هم نداشتند. با ۲۱۶ نفر کنترل مقایسه کردند. موتاسیون‌های فاکتور V و پروترومبین در افراد گروه دچار فشارخون بالاتر از گروه کنترل بود ولی موتاسیون MTHFR در گروه دچار پره‌اکلامپسی و گروه کنترل مشابه بود.

در ۷۰ زنی که پره‌اکلامپسی داشتند موتاسیون‌های MTHFR و پروترومبین در مقایسه با کنترل‌ها بالاتر بود، برخلاف موتاسیون فاکتور V لیدن در بیماران غیرپروتیینوریک ارتباط مهمی با موتاسیون فاکتور V لیدن یافت شد. اوشانسی و همکاران<sup>۴۹</sup> در مطالعه‌ای آینده‌نگر ۲۸۳ زن دچار پره‌اکلامپسی را که ۲۳۰ نفر آن‌ها پرایمی گراوید بودند با ۱۰۰ زن نرمال هماهنگ از نظر سنی و ۱۰۰ زن با فشارخون طبیعی مقایسه کرد. تفاوتی در فرکانس موتاسیون فاکتور V لیدن و موتاسیون‌های MTHFR در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت. شودا و همکاران<sup>۵۰</sup> در ژاپن ۶۷ زن را با ۹۸ کنترل مقایسه و افزایش آشکاری در هموزیگوت بودن برای موتاسیون C677MTHFR در زنان دچار پره‌اکلامپسی گزارش کردند.

لنیدوف و همکاران<sup>۵۱</sup> در سوئد ۵۰ زن را که قبلاً پره‌اکلامپسی داشتند با ۵۰ کنترل مقایسه کردند و دریافتند که میزان پروتیین C فعال در زنان دچار پره‌اکلامپسی واضحاً پایین‌تر است ولی تفاوت در موتاسیون فاکتور V اهمیت آماری نداشت. ملو و همکاران<sup>۵۲</sup> در ایتالیا پروالانس ترومبوفیلی‌ها را در ۴۶ زن نولی‌بار با پره‌اکلامپسی و در زنانی که سابقه از دست

ترومبوفیلیا در چهار نفر از هفت زن مولتی‌بار دچار ترومبوفیلیا (۵۷٪) که در حاملگی‌های قبلی هم دچار عوارض بارداری شده بودند نشانگر میزان بالای عود این عوارض در این زنان می‌باشد. فن تمپلهوف و همکاران<sup>۴۱</sup> در آلمان موتاسیون‌ها فاکتور V لیدن، پروتیین‌های AT III, S, C، آنتی‌کاردیولیپین و لوپوس آنتی‌کوآگولان را در ۶۱ زن دچار پره‌اکلامپسی شدید (۴۴ نفر) که ۳۲ نفر آن‌ها دچار سندرم HELLP شدند بررسی کردند. شیوع موتاسیون فاکتور V لیدن و هم‌چنین آنتی‌کاردیولیپین و لوپوس آنتی‌کوآگولان در هر دو گروه دچار پره‌اکلامپسی شدید و سندرم HELLP بالاتر بود. لیوینگستون و همکاران<sup>۴۲</sup> در ایالات متحده موتاسیون‌های ژنتیکی ترومبوفیلیک را در ۱۱۰ زن دچار پره‌اکلامپسی شدید و ۹۷ کنترل بررسی کردند. بیشتر زنان نولی‌بار بودند و ۶۰٪ آن‌ها آفریقایی-آمریکایی بودند. تفاوتی در پروالانس ترومبوفیلیا بین زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید و گروه کنترل یافت نشد و همین‌طور در میزان ترومبوفیلی‌های ژنتیکی جنینی هم تفاوتی مشاهده نشد. لایوری و همکاران در فنلاند<sup>۴۳</sup> ۱۱۳ زن نولی‌بار دچار پره‌اکلامپسی را که ۱۰۰ تا از آن‌ها دچار بیماری شدید و ۱۳ نفر دچار بیماری خفیف بودند با ۱۰۳ نفر گروه کنترل از بابت وجود پلی‌مرفیسم C677T در ژن MTHFR مقایسه کردند. تفاوتی در هموزیگوت بودن برای MTHFR بین دو گروه یافت نشد (۲٪ پره‌اکلامپسی و ۶٪ گروه کنترل). هیگینز و همکاران<sup>۴۴</sup> موتاسیون پروترومبین را در ۱۳ زن دچار اکلامپسی و ۷۴ زن دچار پره‌اکلامپسی که از ۳۴ خانواده با ریشه عمدتاً انگلوساکسون می‌آمدند بررسی کرد. این افراد با ۱۱۹ نفر کنترل مقایسه شدند. موتاسیون پروترومبین فقط در یکی از این ۳۴ خانواده پیدا شد و بین افراد گروه مورد مطالعه و گروه کنترل مشابه بود. کوپفرمین و همکاران<sup>۴۵</sup> وجود موتاسیون پروترومبین را در ۲۲۲ بیمار بررسی کردند شامل ۵۵ نفر پره‌اکلامپسی شدید، ۲۵ نفر پره‌اکلامپسی خفیف و سایر عوارض بارداری و آن‌ها را با ۱۵۶ زن سالم مقایسه کردند. ۲۸ نفر (۱۳٪) از بابت موتاسیون پروترومبین هتروزیگوت بودند و این میزان در گروه کنترل ۵ نفر (۳/۲٪) بود (P=۰/۰۰۱). میزان شیوع موتاسیون در زنان دچار پره‌اکلامپسی شدید ۹٪ و در گروه کنترل ۳/۲٪ بود (P=۰/۰۷، OR=۲/۸، ۰/۹-۹/۴) ارتباط واضحی بین این موتاسیون و IUGR و دکولمان وجود داشت. در گروه مورد مطالعه، شش نفر از ۹ زن مولتی‌بار (۶۶٪) ناقل موتاسیون در مقایسه با ۲۷ نفر از ۱۱۲ نفر (۲۴٪) مولتی‌بار فاقد موتاسیون (P=۰/۰۱) در حاملگی‌های قبلی هم دچار عوارض بارداری شده

دادن جنین در سه ماهه دوم و سوم داشتند بررسی کردند. فرکانس APCR و موتاسیون فاکتور V لیدن به طور واضحی در زنانی که پره‌اکلامپسی داشتند سابقه مرگ جنینی داشتند در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. لنیدکویت و همکاران<sup>۵۳</sup> در مطالعه‌ای رتروسپکتیو بر ۲۴۸۰ زن که اوایل بارداری عضو شده بودند نقش موتاسیون فاکتور V لیدن و APCR را بررسی کرد. پروالانس کلی APCR ۱۱٪ (۲۷۰/۲۴۸۰ نفر) بود و تفاوتی بین این افراد و سایر افراد مطالعه از بابت پره‌اکلامپسی و IUGR وجود نداشت. اما میزان ترومبوآمبولی وریدی در این ۲۷۰ نفر هشت برابر ۲۲۱۰ نفر باقیمانده بود. دوگروت و همکاران در هلند<sup>۵۴</sup> در مطالعه‌ای گذشته‌نگر ۱۶۳ زن را که در حاملگی اول پره‌اکلامپسی داشتند با ۱۶۳ زن کنترل که از نظر سن، گراویدیتی و زمان زایمان هماهنگ شده بودند مقایسه کردند پروالانس موتاسیون فاکتور V لیدن و پروترومبین در دو گروه مشابه بود. موریسون و همکاران در اسکاتلند<sup>۵۵</sup> در مطالعه‌ای گذشته‌نگر زنان نولی‌پار دچار پره‌اکلامپسی یا فشارخون بارداری را با گروه کنترل سالم از بابت ترومبوفیلیای ژنتیکی و پلی‌مرفیسم مهارگر فعال‌سازی پلاسمینوژن (PAI-I) مقایسه کردند و تفاوتی بین این گروه‌ها نیافتند. مورفی و همکاران<sup>۵۶</sup> ۵۸۴ زن پرایمی گراوید را از بابت موتاسیون‌های FV لیدن و MTHFR بررسی کردند و ۲/۷٪ از بابت موتاسیون فاکتور ۵ لیدن هتروزیگوت و ۱۰/۶٪ از بابت موتاسیون MTHFR هموزیگوت بودند. فرکانس این پلی‌مرفیسم‌ها در کسانی که متعاقباً دچار پره‌اکلامپسی شدند (۱۲ نفر) و یا IUGR زیر ۱۰٪ پرستایل پیدا کردند (۹ نفر) فرقی نداشت. کیم و همکاران<sup>۵۷</sup> در مطالعه‌ای رتروسپکتیو در آمریکا زنان سفیدپوست دچار پره‌اکلامپسی را با گروه کنترل از بابت موتاسیون‌های C677T MTHFR و FVLaden و سیستاتیونین بتاسنتاز بررسی کردند. تفاوتی از بابت این دو موتاسیون چه تک‌تک و چه با هم در زنان دچار پره‌اکلامپسی خفیف یا شدید یا HELLP وجود نداشت. موتاسیون MTHFR در زنان مولتی‌پار دچار پره‌اکلامپسی ۱۵/۷٪ و در زنان نولی‌پار ۱۰/۹٪ بود که شاید گویای خطر بالاتر عود پره‌اکلامپسی در زنانی که دچار این موتاسیون هستند باشد.<sup>۵۸</sup> پاورز و همکاران<sup>۵۸</sup> پروالانس موتاسیون MTHFR را در ۹۹ زن نولی‌پار دچار پره‌اکلامپسی و ۲۴ زن دچار هایپر‌تنشن گذرا و ۱۴ زن کنترل و نوزادان آن‌ها بررسی کردند. تفاوتی در پروالانس این موتاسیون بین زنان دچار پره‌اکلامپسی و زنان گروه کنترل و نیز بین نوزادان آن‌ها یافت نشد. لاک میجر و همکاران<sup>۵۹</sup> در هلند موتاسیون‌های C677T و A1298C در

MTHFR را در ارتباط با پره‌اکلامپسی بررسی کردند. یک گروه شامل ۴۷ زن دچار پره‌اکلامپسی که با هم قوم و خویش نبودند و گروه دیگر شامل ۱۲۷ زن دچار پره‌اکلامپسی از خانواده‌هایی که خواهر مبتلا داشتند و گروه کنترل شامل ۱۲۰ زن سالم بود و ضمناً ۸۵ زن دچار پره‌اکلامپسی که وضعیت هموسیستئین آن‌ها معلوم بود از بابت ارتباط بین هایپرهموسیستئینی و موتاسیون C677T بررسی شدند. هیچ یک از دو موتاسیون MTHFR در زنان دچار پره‌اکلامپسی شایع‌تر نبودند و زنان دچار پره‌اکلامپسی و هموسیستئین بالای خون شیوع بالاتری از موتاسیون C677T در مقایسه با زنانی که پره‌اکلامپسی داشتند ولی هایپرهموسیستئینی نداشتند را نشان دادند. ولی در مورد موتاسیون A1298C این امر صادق نبود. زوستریل و همکاران<sup>۶۰</sup> از هلند و قیصر و همکاران<sup>۶۱</sup> از استرالیا تفاوتی از بابت پروالانس دو موتاسیون MTHFR بین زنان گروه کنترل و زنان دچار پره‌اکلامپسی یا سندرم HELLP پیدا نکردند. در حالی که هاگ و همکاران<sup>۶۲</sup> در زنان دچار پره‌اکلامپسی و هایپرهموسیستئینی گزارش کردند. (تعداد زنان ۶۴ نفر).

مطالعات متعددی حاکی از بالاتر بودن مقدار هموسیستئین در پره‌اکلامپسی می‌باشد. رازکویچ و همکاران<sup>۶۳</sup> گزارش کردند که سطوح هموسیستئین در ۲۰ زن دچار پره‌اکلامپسی دو برابر ۲۰ زن سالم گروه کنترل بود و لیست و همکاران<sup>۶۴</sup> در مطالعه هدارلند هموسیستئین که بزرگ‌ترین مطالعه‌ای است که تا به حال در این مورد انجام شده سطوح هموسیستئین در ۵۸۸۳ زن با ۱۴۴۹۲ بارداری اندازه‌گیری شد. معلوم شد که در مقایسه سطوح هموسیستئین که در ۱/۴ فوقانی و تحتانی مقادیر اندازه‌گیری شده باشند، ریسک تصحیح شده پره‌اکلامپسی ۱/۳۲ بود (CI/۹۵=۰/۹۸-۱/۷۷) برای وزن خیلی کم موقع تولد ۲/۰۱ (CI/۹۵=۱/۲۳-۳/۲۷) و مرده‌زایی ۲/۰۳ (CI/۹۵=۰/۹۸-۴/۲۱).  
کوئر و همکاران<sup>۶۵</sup> دریافتند سطوح هموسیستئین خون که در ۱۵/۳ هفته‌گی اندازه‌گیری شد در ۵۶ زنی که بعداً دچار پره‌اکلامپسی شدید شدند بالاتر از ۱۱۲ زن کنترل سالم بود. موتاسیون‌های ارثی هایپوفیبرینولیتیک هم با عوارض سوء بارداری همراهند. گلوک و همکاران<sup>۶۷</sup> مشاهده کردند که موتاسیون هایپوفیبرینولیتیک 4G/4G ارژن PAI-1 عاملی است که احتمالاً در عوارض سوء بارداری دخیل است. آن‌ها ۳۱ زن دچار پره‌اکلامپسی شدید را با زنان حامله سالمی که با آن‌ها هماهنگ بودند مقایسه کردند. زنان دچار عوارض بارداری به احتمال بیشتری برای 4G/4G هموزیگوت بودند.

## میزان عود عوارض وخیم بارداری

مطالعات متعددی حاکی از میزان بالای عود در زنان دچار پره‌اکلامپسی (سندرم HELLP) می‌باشند.<sup>۶۸-۷۰</sup> مطالعات متعدد ولی کوچکی حاکی از میزان بالای بروز عود عوارض وخیم بارداری در زنان مولتی‌بار دچار ترومبوفیلی است.<sup>۶۶-۸۳</sup> البته ممکن است نوع این عوارض در بارداری‌های مختلف فرق کند، مثلاً یک‌باره پره‌اکلامپسی و بار دیگر IUGR باشد.<sup>۳۰۴ و ۴۱ و ۴۵</sup>

## خلاصه پره‌اکلامپسی و ترومبوفیلی

تفاوت‌های بین گزارشات ممکن است مربوط به تفاوت بین جمعیت‌های مختلف مورد مطالعه، طراحی مطالعات، تعریف‌های متفاوت از پره‌اکلامپسی باشد. بعضی مطالعات پره‌اکلامپسی خفیف و بعضی دیگر شدید را ملاک قرار می‌دهند. مطالعات متعددی فقط پرایمی‌گراویدها و بعضی دیگر هم مولتی‌بارها و هم پرایمی‌گراویدها را ملاک می‌گیرند. بعضی هم زنان دچار عود پره‌اکلامپسی را نیز داخل مطالعه می‌کنند. ممکن است جنین هم در این میان نقشی بازی کند و میزان ترومبوز در جفت‌های مواردی که هم جنین و هم مادر ترومبوفیلی دارند نسبت به موارد جنین سالم زیادتر و زودتر باشد. ضمناً این امکان هم وجود دارد که فعالیت ژن‌هایی متفاوت و هنوز ناشناخته موجب ایجاد وضعیت‌هایی ترومبوفیلیک که موجد اکلامپسی می‌گردند شوند. از آن‌جا که میزان ترومبوزهای شریانی و وریدی و جفتی در موارد بروز عوارض بارداری، اساساً

بین گروه‌های مختلف قومی و نژادی تفاوتی ندارد ممکن است ترومبوفیلی‌های دیگری که هنوز ناشناخته‌اند هم در این میان نقش داشته باشند. مثلاً موتاسیون فاکتور V لیدن بین جمعیت قفقازی بسیار شایع است و این شیوع در سوئد ۱۵-۱۰٪ در اروپای مرکزی ۸-۴٪، در جنوب ۲٪ و ایالات متحده ۵٪ می‌باشد. این موتاسیون تقریباً در آسیا، ژاپن، آفریقا و آمریکای جنوبی وجود ندارد.

پره‌اکلامپسی بیماری چندژنی است و تفاوت زیادی در درمان، پیش‌آگهی پره‌اکلامپسی خفیف دیررس و شدید زودرس وجود دارد اکثر مطالعات و یک متاآنالیز که اخیراً انجام شده<sup>۵۵</sup> گویای نقش ترومبوفیلیا در پره‌اکلامپسی شدید و نه در پره‌اکلامپسی خفیف است.<sup>۵۵</sup> جریان خون کم فشار فضای بین پرزهای جفتی اگر همراه با وضعیت بیش انعقادپذیری مادری باشد می‌تواند منجر به رسوب فیبرین در جفت و انفارکت‌های جفتی شود که می‌تواند روند منجر به پره‌اکلامپسی شدید زودرس را کلید بزند. شواهد موجود در لیتراتور که اخیراً در متاآنالیزی<sup>۵۵</sup> خلاصه شدند گویای همراهی پره‌اکلامپسی شدید (و نه خفیف) با ترومبوفیلیاست. عمدتاً همراهی پره‌اکلامپسی زودرس شدید با حالات هایپرهموسیستینمی ناشی از موتاسیون فاکتور V لیدن، نقایص پروتئین‌های AT III, C, S می‌باشد (جدول ۱). البته هنوز معلوم نیست که آیا پره‌اکلامپسی شدید با موتاسیون‌های پروترومبین و MTHFR همراهی دارند یا نه.

**Abstract:**

## Thrombophilia and pregnancy

Translated by: Marjani M. MD.\*

**Introduction & Objective:** Pregnancy is a hypercoagulable state. The field of thrombophilia, the tendency to thrombosis, has been developed rapidly and has been linked to many aspects of pregnancy. It is recently that sever pregnancy complications such as sever preeclampsia, IUGR, abruptio placenta, stillbirth, recurrent abortion and clearly, thromboembolism are associated with thrombophilia. In this article, which is obtained from a review article (Thrombophilia and pregnancy) by Michael J. Kupfermine, we review the relationship between preeclampsia and thrombophillia.

*Key Words: Thrombophilia, preeclampsia, pregnancy.*

\*  
*Obtetrician & Gynecologist, Tehran University of Medical Sciences.*

## References:

1. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:1200-1204. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003, 1 <http://www.rbej.com/content/1/1/111> Page 18 of 22 (page number not for citation purposes)
2. Salafia CM, Pezzulo JC, Lopez-Zeno JA, Minior VK, Vintzileos AM: Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173:1079-1105.
3. Shanklin DR, Sibai BM: Ultrastructural aspects of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:735-741.
4. Khong TY, Pearce JM, Robertson WB: Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determination and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157:360-363.
5. Salafia CM, Minior VK, Pezzulo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM: Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173:1049-1057.
6. Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van OostBA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: a common mutation in the methylen- tetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease; *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41. [PubMed Abstract openURL](#).
7. Dekker GA, Sibai BM Etiology and pathophysiology of preeclampsia current concepts. *AJOG Review*; *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-1375. [PubMed Abstract openURL](#).
8. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia' *Obstet Gynecol* 2001, 98:1041-1044.
9. Mousa HA, Alfirevic Z: Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000, 15:1830-1833.
10. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PG: Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002, 23:337-342.
11. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT: Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998, 7:277-286.
12. Alarcon-Segovia D, Deleto M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomet- Pacheco L, Cabiedes I, Fernandez L, Ponce de Leon S: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989, 68:353-365.
13. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR: The "primary" anti-phospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989, 68:366-374.
14. Harris EN: Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987, 26:324-326.
15. Infante- Reivard C, David M, Gauthier R, Ribard GE Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss; *N Engl J Med* 1991; 325:1063-1066.
16. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC: Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997, 337:154-160.
17. Branch DW, Silver RM, Pierangeli S, van Leeuwen I, Harris EN: Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997, 89:549-555.
18. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Wallter JJ: The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *BJOG* 1994, 101:103-110.
19. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, van Vliet M, Meilof IF, de Groot PG, Smeenk RJ, Derksen RH: Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:553-557.
20. Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti M, Marelli G, Cortelazzo S: Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991, 77:854-858.
21. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D: Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum* 1987, 30:601-606.
22. Yetman DL, Kutteh WH: Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996, 66:540-546.
23. Branch DW, Silver RM, Blackwell L, Reading JC, Scott JR: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992, 80:614-620.
24. Scott RAH: Anti-cardiolipin antibodies and preeclampsia. *BJOG* 1987, 94:604-605.



25. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR: The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989, 73:541-545.
26. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Blomberg von BME, Jakobs C, Geijn van HP: Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173:1042-1048.
27. Pampus van MG, van MP, Dekker GA, Wolf HW, Huijgens PC, Koopman MMW, Blomberg BME, von Büller HR: High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1146-1150.
28. Pattison NS, Chamley LW, McKay W, Liggins GC, Butler WS: Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *BJOG* 1993, 100:909-913.
29. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K: Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995, 86:555-559.
30. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB: Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999, 340:9-13.
31. Rajah SB, Moodley J, Pudifin D, Duursma J: Anticardiolipin antibodies in hypertensive emergencies. *Clin Exp Hypertens B. Hypertension in Pregnancy* 1990, B9:267-271.
32. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, Van Vliet M, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RHWM: A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:20-26.
33. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W: Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994, 120:470-475.
34. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E: Obstetric complications associated with lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985, 313:1322-1326.
35. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerslake S, Hunt BI, Hughes GRV: A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14:131-136.
36. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K: The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003, 1 <http://www.rbej.com/content/1/1/111> Page 19 of 22 (page number not for citation purposes) plicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991, 78:1108-1111.
37. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K: The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:902-5.
38. Nagy B, Tóth T, Rigó JJR, Karádi I, Romics L, Papp Z: Detection of factor v Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin genet* 1998, 53:478-481.
39. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I, Papp Z: Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000, 19:163-172.
40. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB: Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000, 96:45-49.
41. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G: Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with pre-eclampsia or HELLP-syndrome. *Thromb Res* 2000, 100:363-365.
42. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM: Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:153-157.
43. Laivuori H, Kaaja R, Ylikorkala O, Hiltunen T, Kontula K: 677 T polymorphism of the MTHFR gene and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2000, 96:277-280.
44. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK, North R, Brennecke SP: Prothrombin G20210A mutation: is it associated with preeclampsia? *Gynecol Obstet Invest* 2000, 50:254-256.
45. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A: High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79:963-967.
46. Krauss T, Augustin HG, Osmers R, Meden H, Unterhalt M, Kuhn W: Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 1998, 92:457-460.
47. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G: Factor V Leiden, C >T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997, 77:1052-1054.
48. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Sciannone N, Montanaro S, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G: Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999, 81:349-352.

49. Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, Lewis I, Downing S, Morris NH: Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an east Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999, 33:1338-1341.
50. Sohda S, Arinami T, Hamada HM, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet* 1997, 34:525-526.
51. Lindoff C, Ingemarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astedt B: Preeclampsia is associated with reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176:457-460.
52. Mello G, Parretti E, Martini E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Lucchetti R, Fedi S, Gori AM, Pepe G, Prisco D, Abbate R: Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis* 1999, 29:197-203.
53. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B: Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999, 81:532-537.
54. De Groot CJM, Bloemenkamp KWM, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van Der Meer F, De Ronde H, Oei SG, Kanhai HHH, Rosendaal FR: Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181:975-980.
55. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers MA: Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002, 87:779-785. Review
56. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, Fitzgerald DJ: Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:266-270.
57. Kim YJ, Williamson RA, Murray JC, Andrews J, Pietscher JJ, Peraud PJ, Merrill DC: Genetic susceptibility to pre-eclampsia: roles of cytosine-to-thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-basepair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine-synthase, and factor V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:1211-1217.
58. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 1999, 6:74-79.
59. Lachmeijer AMA, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JIP, Kostense PJ, Aarnoudse JG, Dekker GA: Mutations in the gene for MTHFR, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of PE. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:394-402.
60. Zusterzeel PLM, Visser W, Blom HJ, Peters WHM, Heil SG, Steegers EAP: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pre-eclampsia and the HELLP syndrome. *Hypertens Preg* 2000, 19:299-307.
61. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for preeclampsia/ eclampsia in Australian women. *Gynecol Obstet Invest* 2000, 50:100-102.
62. Hauge B, Wiltshire E, Nelson P, Dekker G, Robinson J, Thomas D: Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate reductase in women with pre-eclampsia 12th International society for the study of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000, 19:23. abstract # O46
63. Rajkovic A, Catlano PM, Malinow MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997, 90:168-171.
64. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM: Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:962-968.
65. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF: Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:781-785.
66. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T: The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic PAI-1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 2000, 49:845-852.
67. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, Wang P, Eldor A: Increased Frequency of the Hypofibrinolytic 4G/4G Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene in Women with Obstetric Complications. *Obstet Gynecol* 2001, 97:44-48.
68. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA: Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172(1 Pt 1):125-129.
69. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M: Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186:422-426.
70. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C: Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:1408-1412.