پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال هجدهم، شماره ۶، پی در پی ۹۶، صفحات ۳۰۵ تا ۳۰۹
بهمن و اسفند ۱۳۹۲

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۸/۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن مهارکننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) با سقط مکرر جنین

فاطمه شاکرمی[۱]، دکتر محمد تقی اکبری[۲،۳]، دکتر شهره زارع کاریزی[۴]*

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت
۲. عضو هیأت علمی گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۳. آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران- دکتر اکبری، خیابان طالقانی، پلاک ۲۵۱
۴. استادیار ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پیشوا، ورامین

چکیده

سابقه و هدف: منظور از سقط تکراری، وقوع ۲ یا ۳ بار سقط متوالی خود به خودی، قبل از هفته ۲۰ می‌باشد. با توجه به شیوع حدود ۵٪ سقط در زنان، اثرات مخرب روانی سقط بر زندگی خانوادگی افراد و اینکه علت بخشی از این سقط‌ها مشکلات انعقادی است، در این مطالعه، پلی‌مورفیسم ژن مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمین-۱ (PAI-1) مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با سقط خود به خودی در بیماران ایرانی و گروه کنترل سالم مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۱۰۰ بیمار با سابقه‌ی سقط (حداقل دو بار) به عنوان گروه بیمار و ۱۰۰ زن سالم با حداقل دو زایمان موفق و بدون سابقه‌ی سقط به عنوان گروه کنترل، مورد مطالعه قرار گرفتند. استخراج DNA از لوکوسیت‌ها و با روش نمک اشباع، انجام شد. برای بررسی پلی‌مورفیسم‌های PAI-1 (4G/5G) واکنش زنجیره‌ی پلیمراز انجام و حضور یا عدم حضور موتاسیون PAI-1 (4G/5G) توسط روش PCR-RFLP بررسی شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۸ و از آزمون مربع کای استفاده و ارزش احتمال P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، برای بررسی پلی‌مورفیسم PAI-1 (4G/5G)، فراوانی آلل موتانت 4G در زنان دچار سقط مکرر، ۴۲٪ و در زنان گروه شاهد، ۳۰٪ به دست آمد، که نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار (P=۰/۰۱۲) الل 4G در جمعیت بیمار نسبت به گروه کنترل بود (میزان خطر نسبی در جمعیت: ۱/۸۳). نتایج در مورد ژنوتیپ 4G/4G با فراوانی ۱۷٪ در گروه بیمار، ۵٪ در گروه شاهد و P=۰/۰۰۶ (میزان خطر نسبی: ۴/۶۳) نیز نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار ژنوتیپ 4G/4G در گروه بیماران بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد خانم‌های دارای سقط مکرر، در مواجهه‌ی بیشتر با الل 4G و ژنوتیپ 4G/4G هستند. از این رو، بررسی وجود این جهش همراه با سایر عوامل مشکوک مثل MTHFR، فاکتور ۵ لایدن در بیماران مبتلا به سقط مکرر، توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: سندرم سقط مکرر جنین، ترومبوفیلیا، مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمین-۱، PCR-RFLP

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Shakarami F, Akbari MT, Zare Karizi S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms with recurrent pregnancy loss. Pejouhandeh 2014;18(6):305-309.

مقدمه

سقط، یکی از شایع‌ترین عوارض حاملگی است و به مواردی اطلاق می‌گردد که تا قبل از هفته‌ی ۲۰ حاملگی به دلایل مختلف مادری و جنینی، حاملگی خاتمه می‌یابد و منظور از سقط تکراری وقوع ۲ یا ۳ بار سقط متوالی خود به خودی، قبل از هفته‌ی بیستم می‌باشد (۱ و ۲). پنجاه درصد از موارد سقط تکراری شامل علل آناتومیک، ایمونولوژیک، ژنتیک، آندوکرین، ترومبوفیلیک و فاکتورهای محیطی می‌باشد. با این حال، در ۵۰ درصد موارد، علت سقط نامشخص است (۳). از آنجا که بیش از نیمی از موارد سقط‌های تکراری با علت نامشخص با اختلالات ترومبوفیلی در ارتباط می‌باشند، آنالیز

*نویسنده مسؤول مکاتبات: فاطمه شاکرمی؛ گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، تلفن همراه: ۰۹۱۲۲۰۶۳۵۲۹، فکس: ۳۳۶۹۷۱۶-۰۴۴۱؛ پست الکترونیک: shahkarami_fatemeh@yahoo.com

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-02-03]

پلی‌مورفیسم ژن‌های مؤثر در ترومبوفیلی باید در موارد مختلفی مورد مطالعه قرار گیرد.

مهارکننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ به عنوان یک گلیکوپروتئین (با وزن مولکولی ۵۰ کیلو دالتون) نقش بسیار مهمی در ممانعت از واکنش‌های فیبرینولیز دارد. تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین به عنوان مرحله‌ای مهم در روند انحلال لخته بوده و توسط فعال کننده‌هایی نظیر فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی (t-PA) و فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن یوروکیناز (u-PA) تنظیم می‌شود (۴). مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن-۱، سریع‌ترین مهارکننده‌ی t-PA بوده و میزان تشکیل لخته در سیستم انعقادی را تنظیم می‌کند. اخیراً نشان داده شده است که غلظت پلاسمایی و جفتی مهار کننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ در زنان با سابقه‌ی پره اکلامپسی در مقایسه با زنان سالم و بارور، زیادتر بوده و افزایش سطح پلاسمایی مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ منجر به کاهش فعالیت فیبرینولیز می‌شود (۴).

ژن مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ از ۹ اگزون ساخته شده و در حدود ۱۲ کیلو باز طول دارد و بر روی کروموزوم شماره ۷ در موقعیت q21.3-q22 قرار گرفته است. پلی‌مورفیسم شایع در منطقه‌ی پروموتری ژن PAI-1 به وضوح با تغییر سطح آن همراه است. این پلی‌مورفیسم، یک تغییر در میان پنج گوانوزین متوالی در ناحیه ۶۷۵ bp قبل از سایت رونویسی و تبدیل آن به ۴ گوانوزین بوده و منجر به افزایش تولید PAI-1 در پاسخ به محرک‌های مختلف می‌شود (۷).

به طور طبیعی، بیان ژن PAI-1 توسط آلل 5G/5G صورت می‌گیرد. هموزیگوت بودن الل 4G در ژن PAI-1 در منطقه‌ی پروموتر با افزایش رونویسی از ژن همراه بوده و منجر به افزایش بیان ژن می‌شود. مقدار بالای PAI-1 تولید شده در اثر الل 4G می‌تواند سبب افزایش تولید لخته شود، چرا که در سیستم فیبرینولیز و انعقاد، اختلال ایجاد شده و می‌تواند باعث ترومبوز مکرر و پیر شدن زودرس جفت شود (۷).

مطالعات زیادی به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن PAI-1 با سقط مکرر جنین در جمعیت‌های مختلف غیر ایرانی و ایرانی (به طور محدود)، پرداخته و نتایج متناقضی از این مطالعات حاصل شده است. به همین دلیل، بررسی این پلی‌مورفیسم‌ها بار دیگر پیشنهاد می‌شود تا در صورت شیوع بالای آن در این منطقه، از آن به عنوان نشانگر تشخیصی در خانم‌هایی که دارای سقط مکرر جنین می‌باشند، استفاده شود.

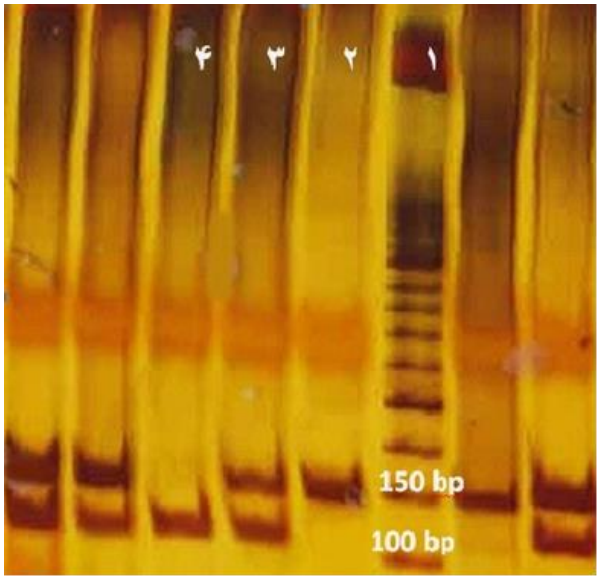
مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۱۰۰ بیمار با سابقه‌ی حداقل دو سقط خودبخودی به عنوان گروه نمونه و ۱۰۰ خانم دارای حداقل ۲ تولد موفق و بدون هیچ تاریخچه‌ای از سقط، اندومتریوز و یا ناباوری به عنوان گروه شاهد، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران گروه نمونه، ابتدا از بابت عوامل شناخته شده‌ی دخیل در سقط مکرر جنین مانند عوامل آناتومیکی، عوامل ایمونولوژیک، عوامل عفونی، عوامل مرتبط با سیستم اندوکرینی و کاریوتیپ، مورد بررسی قرارگرفته و در تمام موارد سنجیده شده، نرمال بودند. محدوده سنی گروه بیمار، بین ۴۵-۲۰ سال و تعداد سقط‌های مکرر این گروه، بین ۶-۲ مورد بود. همچنین، محدوده سنی گروه شاهد بین ۵۰-۲۲ سال و تعداد بارداری‌های موفق این گروه بین ۶-۲ مورد بود. افراد شرکت کننده در گروه بیمار، از میان افراد مبتلا به سقط مکرر جنین که به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران (دکتر اکبری) مراجعه داشتند، انتخاب شدند. همچنین، از تمام افراد مورد مطالعه پس از دادن آگاهی، رضایت‌نامه دریافت شد.

تعیین ژنوتیپ: در این تحقیق از کلیه‌ی افراد مورد مطالعه ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA اخذ گردید. استخراج DNA ژنومی به روش نمک اشباع انجام شد. پس از آن تکثیر قطعه‌ی ژنی مورد نظر توسط واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) و پرایمرهای اختصاصی، مستقیم-معکوس F-5′CACAGAGAGAGTCTGGACACGTGA3′ R-5′TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG3 انجام گرفت (۶). واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر حاوی ۸۰ نانوگرم DNA ژنومیک، ۳ میکرولیتر 10X PCR Buffer، ۰/۲۵ میلی‌مولار از هر dNTPs، ۱/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$، ۵ تا ۷ پیکومول از هر پرایمر و ۰/۵ واحد آنزیم Taq DNA polymerase (سیناژن، ایران) صورت گرفت. تکثیر در ۳۰ سیکل، دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه، ۶۹ درجه سانتی‌گراد ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه انجام شد. دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد و طویل‌سازی نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. محصول اصلی PCR ژن PAI-1 که ۱۴۸ bp طول دارد، محلی برای برش آنزیم محدود کننده‌ی BseRI ندارد، ولی تغییر در میان پنج گوانوزین متوالی در ناحیه‌ی پروموتری و تبدیل آن به ۴ گوانوزین، باعث ایجاد جایگاه برش شده و آنزیم می‌تواند دو قطعه (۳۸ bp و ۱۱۰ bp) ایجاد کند. محصولات PCR پس از هضم آنزیمی توسط آنزیم Bse RI، (Biolabs, New

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-02-03]

(England، روی ژل آکریل آمید ۱۲٪ برده شد و پس از رنگ‌آمیزی با نیترات نقره نتایج حاصله آنالیز گردید.



شکل ۱. نتایج حاصل از الکتروفورز هضم آنزیمی ژن PAI-1 بر روی ژل پلی‌آکریل‌آمید. چاهک ۱: مارکر اندازه‌گیری DNA، چاهک ۲: هموزیگوت 5G/5G، چاهک ۳: هتروزیگوت 4G/5G، چاهک ۴: هموزیگوت.

تحلیل آماری: مشاهدات وارد نرم افزار SPSS (نگارش ۱۸) شد. توزیع ژنوتیپ‌های هر موتاسیون، فرکانس هوموزیگوت و هتروزیگوت در دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از مربع کای مورد سنجش قرار گرفت. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. بنابراین P-value و نسبت خطر (Odds Ratio) برای هر گروه محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این تحقیق، پلی مورفیسم ژن PAI-1 (4G/5G) در ۱۰۰ خانم که حداقل ۲ تولد موفق داشتند و ۱۰۰ خانم مبتلا به سقط مکرر، با استفاده از روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از فراوانی اللی و ژنوتیپی برای چند شکلی ژن PAI-1 در جدول ۱، آورده شده است. لازم به ذکر است که فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده در گروه‌های مورد مطالعه، از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کند. با توجه به نتایج مشاهده شده در الکتروفورز محصول RFLP، ژنوتیپ هر فرد برای پلی‌مورفیسم 4G/5G ژن PAI-1 مشخص شد.

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی آلل موتانت 4G در زنان دچار سقط مکرر، ۴۲ درصد و در زنان گروه شاهد، ۳۰ درصد بود که نشان می‌دهد الل 4G در جمعیت بیمار نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۱۲) دارد و میزان خطر نسبی برای آن در جمعیت، تقریباً ۱/۸۳ می‌باشد. این نتایج در مورد ژنوتیپ 4G/4G با فراوانی ۱۷ درصد در گروه بیمار و ۵ درصد در گروه شاهد، P=۰/۰۰۶ و میزان خطر نسبی ۴/۶۳ نیز صدق می‌کند.

جدول ۱. فراوانی ژنوتیپی، اللی و بررسی سطح معنی‌داری برای پلی‌مورفیسم PAI-1(4G/5G) در گروه مورد و شاهد.

فراوانی اللی در کل افراد مطالعه شده	شاهد (٪)	بیمار (٪)	OR (95% CI)	P-value
5G	۱۴۰(٪۷۰)	۱۱۶(٪۵۸)	۱	-
4G	۶۰(٪۳۰)	۸۴(٪۴۲)	۱/۶۹ (۱/۱۱-۲/۵۵)	۰/۰۱۲۷
فراوانی ژنوتیپ در کل افراد مطالعه شده	شاهد (٪)	بیمار (٪)	OR (95% CI)	P-value
5G/5G	۴۵(٪۴۵)	۳۳(٪۳۳)	۱	-
5G/4G	۵۰(٪۵۰)	۵۰(٪۵۰)	۱/۳۶ (۰/۷۵-۲/۴۷)	۰/۳
4G/4G	۵(٪۵)	۱۷(٪۱۷)	۴/۶۳ (۱/۵۵-۱۳/۸۴)	۰/۰۰۶

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-02-03]

بحث

فعال کننده‌ی مهارکننده‌ی پلاسمینوژن-۱، یک سرین پروتئاز است که بخشی از آبشار آنزیم تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین را تشکیل می‌دهد. به نظر می‌رسد، u-PA، گیرنده‌ی u-PA و PAI-1، پروتئولیز و بازسازی بافت مادر را طی تهاجم تروفبوبلاستی بر عهده دارند. در بارداری‌های موفق، این سیستم شدیداً برای ایجاد تعادل مناسب بین تشکیل ماتریکس خارج سلولی و فیبرین، تحت کنترل و تنظیم است. به علاوه، لخته‌های خونی درون وریدی و افزایش فیبرین فضای بین پرزهای جفت، از جمله یافته‌های مورفولوژیک رایجی در بافت‌های سقط خود به خودی هستند که اختلال در هموستاز را نشان می‌دهند (۹). از این رو، بررسی چند شکلی‌های ژن PAI-1 در زنان مبتلا به سقط مکرر بدون علت، امکان کشف ارتباط این چندشکلی‌ها با سقط مکرر را فراهم می‌سازد.

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی الل موتانت 4G در زنان دچار سقط مکرر، ۴۲ درصد و در زنان گروه شاهد، ۳۰ درصد بود که نشان می‌دهد الل 4G در جمعیت بیمار نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۱۲) دارد. این ارتباط معنی‌دار در مورد ژنوتیپ 4G/4G با P=۰/۰۰۶ نیز صدق می‌کند. نتایج حاصل مبنی بر ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم 4G/4G ژن PAI-1 و سقط مکرر توسط دو مطالعه‌ی قبلی انجام شده در ایران نیز تأیید می‌شوند. این دو مطالعه، شامل مطالعه‌ی انجام گرفته توسط سلطان قرایی و همکاران در سال ۲۰۰۷ و مطالعه‌ی انجام گرفته توسط اعرابی و همکاران در سال ۲۰۱۱ می‌باشند (۱۰). این ارتباط معنی‌دار در مطالعه‌ی Goodman و همکاران (آمریکا، ۲۰۰۹)، Guan و همکاران (چین، ۲۰۰۵)، Al Sallout و همکاران (نوار غزه، ۲۰۱۱) نیز مشاهده شده است (۱۳ و ۱۴).

در مقابل، مطالعات دیگری از جمله مطالعات انجام شده توسط Dossenbach-Glaning و همکاران (۲۰۰۳، اتریش)، Ivanov و همکاران (۲۰۱۱، بلغارستان) و دو مطالعه‌ی انجام گرفته توسط Coulam و همکاران در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۸ در آمریکا می‌باشند که ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ 4G/4G با سقط مکرر جنین نشان نمی‌دهند (۱۵).

در واقع در مطالعات انجام شده در ارتباط با پلی‌مورفیسم PAI-1 4G/5G و سقط مکرر، حتی در مطالعات انجام گرفته در یک کشور نیز تناقضاتی در نتایج یافت می‌شود. مثالی از این تناقضات، مطالعه‌ی Wolf و همکاران در آلمان است که ارتباط بین عوامل دخیل در هیپوفیبرینولیز را با سقط مکرر، مورد بررسی قرار داده و در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که ۵۱ درصد از زنان دچار سقط مکرر و ۴۹ درصد از زنان گروه کنترل برای موتاسیون 4G در ژن PAI-1، هتروزیگوت و ۳۵ درصد از زنان دچار سقط مکرر و ۳۱ درصد از زنان گروه کنترل برای این موتاسیون، هموزیگوت هستند. با توجه به این نتایج، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم 4G/5G در ژن PAI-1 و سقط مکرر گزارش نکردند (۱۱).

با این حال، در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۰۸، Schenk و همکاران در آلمان انجام دادند، گزارش کردند که در مقایسه با گروه کنترل، فراوانی الل‌های 4G (ژنوتیپ 4G/4G یا 4G/5G) در گروه بیمار، به طور معناداری بالاتر بود (۱۲). این امر احتمالاً مربوط به تفاوت در جمعیت مورد مطالعه، زمینه‌های ژنتیکی، تعداد گروه مورد مطالعه، رانش ژنی، مهاجرت جمعیت‌ها یا انتخاب طبیعی است.

به همین منظور، جهت بررسی دقیق‌تر این فاکتورها و ارتباط آن با سقط مکرر جنین، در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود که نمونه‌های انتخابی حتی المقدور از مناطق مشابهی انتخاب گردند و یا اینکه پس زمینه‌ی ژنتیکی نمونه‌های شاهد و بیمار با هم مشابهت داشته باشد. عوامل محیطی خطر ساز شناخته شده برای سقط مکرر، مانند استفاده از دخانیات، BMI در پرسشنامه‌ی بیمار لحاظ گردد و ریسک آن با بیماری نیز محاسبه گردد.

نتیجه‌گیری

عملکردهای بیولوژیک PAI-1 در تنظیم فعالیت فیبرینولیتیک در تشکیل جفت و تهاجم تروفوبلاست در دوران بارداری انسان مهم هستند. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نیز وجود الل 4G و ژنوتیپ 4G/4G را به عنوان فاکتور مؤثر در سقط نشان می‌دهد.

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر و مطالعات پیشین انجام گرفته در ایران بر روی ارتباط این فاکتور و سقط مکرر جنین و پاتوژنز ارتباط این فاکتور با سقط مکرر، فرضیه‌ی مرتبط بودن این فاکتور با سندرم سقط مکرر در جمعیت ایران کماکان پا برجاست. به همین منظور جهت بررسی دقیق‌تر این فاکتور و ارتباط آن با سقط مکرر جنین، انجام مطالعات بیشتر و مطالعه‌ی COHORT (هم‌گروهی) پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پروژه با حمایت مالی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران انجام شد. نویسندگان مقاله از زحمات فراوان کارشناسان

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-02-03]

محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران- دکتر اکبری برای همکاری صمیمانه در اجرای این طرح، تشکر و قدردانی می‌نمایند. لازم به ذکر است رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیمار، مبنی بر انتشار این مقاله اخذ شده است.

REFERENCES

1. Tulandi T, Al-Fozan HM. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. 2011; Available from: http://www.uptodate.com/contents/definition-and-etiology-of-recurrent-pregnancy-loss.

2. Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte A, Pedersen AT. Research methodology and epidemiology of relevance in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006;24(1):5–16.

3. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KB. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ 2005;331(7509):137–41.

4. Kuhli C, Luchtenberg M, Scharrer I, Hattenbach LO. Massive subhyaloidal hemorrhage associated with severe PAI-1 deficiency. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:963–6.

5. Yepes M, Loskutoff DJ, Lawrence DA. Plasminogen activator inhibitor-1. In: Coleman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 365–80.

6. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res1988;16(3):1215–20.

7. Festa A, D'Agostino RJr, Rich SS, Jenny NS, Tracy RP, Haffner SM. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator-1 levels in blacks, Hispanics and non Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 2003;20:2422–7.

8. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. Hum Reprod 2003;18:2473–7.

9. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. Clin Chem 2003;49(7):1081–6.

10. Aarabi M, Memariani T, Arefi S, Aarabi M, Hantoosh Zadeh S, Akhondi MA, et al. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1, angiotensin converting enzyme and coagulation factor XIII genes in patients with recurrent spontaneous abortion. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:545–8.

11. Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. Pathophysiol Haemost Thromb 2003;33(3):134–7.

12. Schenk JF, Stephan B, Zewinger S, Speer T, Pindur G. Comparison of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in females with venous thromboembolism during pregnancy or spontaneous abortion. Clin Hemorheol Microcirc 2008;39(1–4): 329–32.

13. Goodman C, Hur J, Goodman CS, Jeyendran RS, Coulam C. Are polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes associated with recurrent spontaneous miscarriages? Am J Reprod Immunol 2009;62:365–70.

14. Al Sallout RJ, Sharif FA. Polymorphisms in NOS3, ACE and PAI-1 genes and risk of spontaneous recurrent miscarriage in the Gaza Strip. Med Princ Pract 2010;19:99–104.

15. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2012;109(1):8–15.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-02-03]