

بررسی مقایسه‌ای عوارض مادری و جنینی در زنان زایمان کرده مبتلا به فنوتیپ های مختلف سندرم تخمدان پلی کیستیک

مرضیه رستمی دوم^۱، دکتر سمیرا بهبودی گندوانی^۲، مریم فرهنگ^۳، دکتر سیما نظرپور^۴، دکتر فهیمه رضائی تهرانی^{۵*}، دکتر فریدون عزیزی^۶

۱. دانشجوی دکترای تخصصی پژوهشی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. محقق ارشد مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین، تهران، ایران.
۵. استاد گروه اندوکرینولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. استاد گروه اندوکرینولوژی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۰۶

خلاصه

مقدمه: شیوع عوارض مادری و جنینی در زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) نسبت به زنان باردار غیرمبتلا بالاتر است. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان شیوع عوارض دوران بارداری در فنوتیپ‌های مختلف زنان باردار مبتلا به PCOS (بر مبنای معیارهای انستیتوی ملی سلامت با فنوتیپ‌های اضافه شده برحسب معیار روتردام) انجام شد.

روش کار: در این مطالعه گذشته‌نگر اطلاعات مربوط به دوران بارداری ۲۶۶ زن مبتلا به PCOS بر اساس پرونده پزشکی آنها ۱۳۹۳-۹۵ مورد بررسی قرار گرفت. این زنان بر مبنای علائم بالینی مرتبط با PCOS به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول یا گروه A (فنوتیپ شدید) شامل افرادی بودند که هنگام تشخیص بیماری هر سه علامت بالینی الیگو-آن‌اویولاسیون، هیپرآندروژنیسم و کیست‌های تخمدانی یا تنها دو علامت الیگو‌اویولاسیون و هیپرآندروژنیسم را داشتند. گروه B شامل افرادی بود که فقط هیپرآندروژنیسم همراه کیست‌های تخمدانی (PCOM) یا الیگو‌اویولاسیون همراه با کیست تخمدانی را داشتند (فنوتیپ خفیف). مقایسه عوارض مادری و جنینی دوران بارداری به صورت گذشته‌نگر و بر مبنای اطلاعات پرونده در بین دو گروه انجام شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون‌های تی تست، من‌ویتنی، خی دو و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از بین عوارض مادری و جنینی، وزن کم هنگام تولد در بین زنان شرکت‌کننده در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت که پس از تعدیل با سن، شاخص توده بدنی و تعداد بارداری نسبت شانس تولد نوزاد با وزن کم هنگام تولد در گروه A نسبت به گروه B، ۲/۶ (p<۰/۰۱)؛ CI: ۱/۲-۵/۹) بود. در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری از ابتلاء به دیابت دوران بارداری، زایمان زودرس و شانس سقط خودبه‌خودی بین فنوتیپ‌های مختلف PCOS مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: شانس تولد نوزادان با وزن کم در زنان مبتلا به فنوتیپ شدیدتر بیماری (گروه A) در مقایسه با زنان مبتلا به فنوتیپ خفیف‌تر بیماری (گروه B) بالاتر می‌باشد. بنابراین در ملاحظات بالینی در زنان باردار مبتلا به PCOS، در نظر گرفتن فنوتیپ بیماری به‌عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار در پیامدهای جنینی توصیه می‌گردد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، عوارض حاملگی، فنوتیپ‌های سندرم تخمدان پلی کیستیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضائی؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۴۸۹؛ پست الکترونیک: ramezani@endocrine.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱، شایع ترین اختلال اندوکراین در زنان سنین باروری محسوب می گردد (۱). شیوع این بیماری در جهان بر اساس نوع تعریف به کار برده شده در مطالعات و همچنین نژاد افراد تحت مطالعه ۱۵-۸٪ و در ایران ۱۴/۶٪ گزارش شده است (۲-۴).

شکایات زنان مبتلا به این سندرم متعدد و ناهمگون می باشد. اغلب مبتلایان از اختلالات قاعدگی، افزایش موی زائد به خصوص در نواحی صورت، آکنه، افزایش وزن و نازایی شکایت دارند (۵). انستیتو ملی سلامت (NIH)^۲ در سال ۱۹۹۰ وجود دو علامت یعنی عدم تخمک گذاری مزمن همراه با هیپرآندروژنیسم بالینی یا آزمایشگاهی را به طور همزمان در تشخیص این بیماری ضروری دانست، اما به دلیل طیف گسترده و ناهمگونی از علائم بالینی که در مبتلایان به این سندرم مشاهده شده است، انجمن تولید مثل و جنین شناسی اروپا^۳ همراه با انجمن طب تولید مثل آمریکا^۴ طی توافق سال ۲۰۰۳ در روتردام هلند برای تشخیص این سندرم، وجود حداقل دو ویژگی از سه ویژگی: هیپرآندروژنیسم بالینی یا کلینیکی^۵، آن/اولیگووولاسیون^۶ و وجود کیست های متعدد تخمدانی (PCOM)^۷ را در غیاب سایر علل افزایش آندروژن ها (با رد ابتلاء به سایر بیماری های با علائم مشابه) را در جهت تشخیص این بیماری ضروری اعلام نمودند (۶، ۷). این تعریف جدید از PCOS منجر به پیدایش فنوتیپ های مختلف گردید. این فنوتیپ ها شامل فنوتیپ الف: اختلالات قاعدگی، هیپرآندروژنیسم بالینی/آزمایشگاهی و تخمدان های حاوی کیست های متعدد در نمای سونوگرافی (PCOM) می باشد. فنوتیپ ب: اختلالات قاعدگی، هیپرآندروژنیسم بالینی/آزمایشگاهی بدون کیست های متعدد تخمدانی، فنوتیپ ج: هیپرآندروژنیسم بالینی/آزمایشگاهی و تخمدان های

حاوی کیست های متعدد بدون اختلال قاعدگی و در نهایت فنوتیپ د: اختلالات قاعدگی، تخمدان های حاوی کیست های متعدد بدون هیپرآندروژنیسم بالینی/آزمایشگاهی می باشد.

PCOS شایع ترین دلیل نازایی به دنبال عدم تخمک گذاری می باشد (۴، ۸). نتایج بیشتر مطالعات صورت گرفته تاکنون حاکی از افزایش میزان عوارض دوران بارداری در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر مبتلا می باشد (۹، ۱۰). نتایج مطالعه متاآنالیز کین (۲۰۱۳) نشان داد که عوارض ابتلاء به این سندرم تنها به افزایش احتمال نازایی در این زنان محدود نمی شود، بلکه در صورت وقوع بارداری، عوارض دوران بارداری (جنینی و مادری) نظیر افزایش خطر دیابت دوران بارداری^۸ (GDM)، افزایش فشارخون دوران بارداری (PIH)^۹ و پره کلامپسی، زایمان زودرس و انجام سزارین در زنان مبتلا به این سندرم بیشتر می باشد. همچنین شیوع وزن کم هنگام تولد در نوزادان این زنان نسبت به زنان غیرمبتلا بالاتر است (۱۱).

عوارض جنینی و مادری دوران بارداری زنان مبتلا به PCOS مستقل از وزن و یا شاخص توده بدنی مادران است (۹، ۱۰). نقش هیپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین به عنوان دو عامل اساسی در بروز اختلالات مادری و جنینی در زنان مبتلا به PCOS انکارناپذیر بوده، اما نقش تخمدان های پلی کیستیک PCOM (به عنوان یکی از ویژگی های تشخیصی در تعریف روتردام) در این میان نامشخص می باشد (۱۲).

بر اساس دانش کنونی ما، تنها ۳ مطالعه در خصوص نقش فنوتیپ های تعریف شده برای PCOS و بروز عوارض مادری و نوزادی در زنان مبتلا صورت گرفته است که نتایج آنها با یکدیگر مغایر می باشند. نتایج برخی مطالعات، تفاوتی بین عوارض مادری و نوزادی در زنان مبتلا به فنوتیپ های مختلف PCOS نشان نداده است، اما برخلاف آنها نتایج مطالعه پالموبا و همکاران (۲۰۱۰) حاکی از تأثیر نوع فنوتیپ های مختلف PCOS در بروز عوارض مادری و نوزادی در زنان مبتلا به PCOS بود

^۱ Polycystic Ovary Syndrome

^۲ National Institute of Health

^۳ ESHRE (European Society of Human Reproductive and Embryology)

^۴ ASRM (American Society of Reproductive Medicine)

^۵ Hyperandrogenism (HA)

^۶ An/oligoovulation (AO)

^۷ Multiple ovarian Cysts (PCOM)

^۸ Gestational diabetes mellitus

^۹ Pregnancy-induced hypertension

گزارش سونوگرافی از مطالعه کنار گذاشته شدند. اطلاعات دموگرافیک، آنتروپومتریک، تاریخچه باروری و سابقه ابتلاء به بیماری و همچنین نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی و هورمونی و نتایج سونوگرافی درج شده در پرونده بیماران جمع‌آوری گردید.

تعریف فنوتیپ‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک:

ابتلاء به PCOS بر مبنای ویژگی‌های تعریف روتردام و داشتن دو ویژگی از سه ویژگی آن تشخیص داده شده بود. این ویژگی‌ها شامل: آن/اولیگواوولاسیون، هایپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی، مشاهده تخمدان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی و یا حجم بالای ۱۰ میلی‌متر مکعب در تخمدان‌ها می‌باشد (۱۶).

شرکت‌کنندگان در این مطالعه بر اساس ویژگی‌های تعریف روتردام از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، به دو زیرگروه تقسیم شدند. گروه اول یا گروه A گروهی بودند که یا واجد هر سه ویژگی آن/اولیگواوولاسیون، هایپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی همراه با وجود کیست‌های متعدد تخمدانی در نمای سونوگرافیک بودند و یا فقط دو ویژگی اولیگواوولاسیون و افزایش آندروژن‌ها را چه به‌صورت بالینی و یا آزمایشگاهی داشتند. گروه دوم یا گروه B گروهی بودند که اولیگواوولاسیون همراه با PCOM و یا هایپرآندروژنیسم بالینی یا کلینیکی همراه با PCOM داشتند. تشخیص PCOM با توجه به برگه نتایج سونوگرافی افراد که ضمیمه پرونده بیماران بود، داده شد. در این گزارشات وجود یکی از دو معیار زیر برای تشخیص PCOM در نظر گرفته شد: ۱- وجود نمای تسییحی سیست‌ها در تخمدان، ۲- حجم تخمدان بالای ۱۰ میلی‌متر مکعب. در صورت عدم وجود نتایج سونوگرافی تخمدان، فرد از مطالعه کنار گذاشته می‌شد. در این مطالعه گروه اول (A) به‌عنوان نوع شدید ابتلاء به PCOS در نظر گرفته شد (۱۵).

اطلاعات مربوط به هایپرآندروژنیسم بالینی با توجه به جدول فریمن گالوی ضمیمه به پرونده بیماران و کسب امتیاز نهایی بر اساس وجود موی انتهایی و کلفت در نقاط تعریف شده ۸ یا بیشتر و یا درج تشخیص ابتلاء

(۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۴). نتایج مطالعه پالومبا و همکاران نشان داد که احتمال عملکرد تخمدان و افزایش آندروژن-ها عوارض مامایی و نوزادی را به‌طور معنی‌داری (بیش از ۴ برابر) نسبت به دیگر فنوتیپ‌های PCOS افزایش می‌دهد. همچنین مطالعه تهرانی و همکاران (۲۰۱۴) بروز علائم متابولیکی را در فنوتیپ AHO نسبت به سایر فنوتیپ‌ها شدیدتر گزارش نمود (۱۵). مبتلایان به فنوتیپ‌های غیرآندروژنیک این بیماری (فنوتیپ‌های توافق شده در کنفرانس روتردام) پروفایل متابولیک معتدل‌تری نسبت به سایر فنوتیپ‌ها دارند (۱۲). مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط عوارض مادری و نوزادی در زنان مبتلا به PCOS با فنوتیپ‌های مختلف آن انجام شد.

روش کار

این مطالعه گذشته‌نگر مبتنی بر اطلاعات پرونده بیمارانی که با تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ به درمانگاه مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع داده شده بودند، پس از تصویب در کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز صورت گرفت. تشخیص بیماری توسط یک پزشک متخصص زنان و زایمان و بر مبنای معیارهای تشخیصی روتردام بر مبنای وجود حداقل ۲ مورد از ۳ ویژگی تعریف شده در کنفرانس روتردام صورت گرفت.

در این مطالعه از بین ۶۸۲ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که تشخیص PCOS قبل از وقوع بارداری داده شده بود، ۲۶۶ نفر وارد مطالعه شدند. شرط ورود به مطالعه زنانی بودند که ازدواج کرده و حداقل یک‌بار سابقه بارداری خودبه‌خودی (بدون مصرف دارو) و تک‌قلویی داشتند. زنان ازدواج نکرده و یا ازدواج کرده ولی بدون سابقه بارداری و یا با سابقه دوقلویی و بیشتر و زنان با سابقه نازایی و یا بارداری با کمک روش‌های کمک باروری (دارویی خوراکی) از مطالعه خارج شدند (۳۲۷ نفر). ۸۹ نفر نیز با سابقه ابتلاء به دیابت و هیپو یا هایپرتیروئیدی و یا عدم وجود

شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و در خصوص داده‌های غیرنرمال از دامنه میان چارکی ۲۵ و ۷۵ استفاده گردید. برای محاسبه تفاوت داده‌های کمی نرمال بین گروه‌ها از آزمون تی تست و در خصوص داده‌های کمی غیرنرمال از آزمون من‌ویتنی استفاده گردید. همچنین برای مقایسه متغیرهای غیرکمی از آزمون خی دو و برای ساختن مدل و پیش‌بینی احتمال ابتلاء به عوارض دوران بارداری از رگرسیون لوجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۶۶ زن ۴۰-۱۸ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وارد مطالعه شدند. میانگین سنی زنان شرکت‌کننده در مطالعه در زمان مراجعه به درمانگاه ۳۱/۳±۵/۰ سال و میانگین سن منارک، سن ازدواج و سن اولین بارداری به ترتیب ۱۳/۱±۱/۶، ۲۱/۰±۱/۴ و ۲۴/۰±۴/۵ سال بود. ویژگی‌های دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

به هیپراندرژنمی بالینی توسط پزشک متخصص در هنگام مراجعه اولیه بیمار جمع‌آوری گردید (۱۷). عوارض دوران بارداری به دو گروه عوارض مادری و نوزادی تقسیم شد. عوارض مادری شامل سقط خودبه‌خودی و حاملگی خارج رحم، دیابت دوران بارداری، دکولمان، جفت سرراهی، پره‌اکلامپسی و عوارض نوزادی شامل وزن کم هنگام تولد (LBW) (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) و وزن بالای هنگام تولد (بیش از ۴۰۰۰ گرم)، مرده‌زایی و زایمان زودرس زودتر از هفته ۳۷ بارداری در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به عوارض دوران بارداری بر اساس خوداظهاری افراد شرکت‌کننده ثبت گردید و پرسشنامه در خصوص وجود عوارض مادری و نوزادی در هنگام ارجاع بیماران به درمانگاه انستیتو غدد توسط یک ماما صورت گرفت. عوارض مادری و جنینی بین دو گروه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ابتدا جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌های کمی از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده گردید. اطلاعات توصیفی در خصوص متغیرهای کمی با توزیع نرمال به صورت

جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناختی و شاخص‌های هورمونی زنان شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک فنوتیپ

سطح معنی‌داری*	گروه B تعداد (درصد)	گروه A تعداد (درصد)	متغیر
۰/۱	۳۱/۰ ± ۵/۰	۳۱/۸±۴/۸	سن هنگام مراجعه به درمانگاه (سال)**
۰/۷	۱۳ (۱۲-۱۴)	۱۳ (۱۲-۱۴)	سن منارک (سال)
۰/۲	۲۰ (۱۸-۲۲)	۲۰ (۱۸-۲۴)	سن ازدواج (سال)
۰/۲	۲۳/۷±۴/۵	۲۴/۰±۴/۵	سن اولین بارداری (سال)
۰/۶	۵ (۵-۷)	۵ (۵-۷)	میزان تحصیلات (سال‌های تحصیل)
۰/۰۶	۱ (۱-۲)	۱ (۱-۲)	تعداد حاملگی
۰/۹	۱ (۰/۸-۱)	۱ (۱-۱/۷)	تعداد زایمان
۰/۰۵	۰ (۰-۱)	۰ (۰-۱)	تعداد سقط
۰/۸	۴۵ (۲۹/۲)	۳۳ (۲۹/۵)	سابقه نازایی
۰/۱	۲۷/۹ (۲۴/۳-۳۰/۴)	۲۷/۴ (۲۵/۱-۳۱/۶)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)
<۰/۰۰۱	۴ (۱-۷)	۸ (۴-۱۳)	امتیاز فریمن گالوی*
۰/۲	۰/۵ (۰/۳-۰/۷)	۰/۵ (۰/۳-۰/۶)	تستوسترون (نانوگرم/دسی‌لیتر)
۰/۵	۲/۱ (۱-۶-۲/۵)	۲/۳ (۱/۸-۲/۶)	اندرستندیون (نانوگرم/دسی‌لیتر)
۰/۷	۰/۳ (۰/۱-۰/۵)	۰/۳ (۰/۱-۰/۴)	شاخص تستوسترون آزاد (نانوگرم در دسی‌لیتر)
۰/۳	۴۷/۱ (۳۳/۴-۸۳/۴)	۴۹/۹ (۳۳/۴-۸۹/۰)	گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (نانومول/لیتر)

* سطح معنی‌داری $p < 0.05$; ** میانگین \pm انحراف معیار برای متغیرهای نرمال و دامنه میان چارکی (صدک ۲۵-۷۵) برای متغیرهای غیرنرمال

بررسی اطلاعات دموگرافیک و تاریخچه باروری زنان مبتلا به PCOS مستقل از نوع فنوتیپ آنها نشان داد که میانگین تعداد بارداری در زنانی که سابقه LBW داشتند، به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان بدون سابقه LBW بود ($p < 0.05$). همچنین سن ازدواج و سن اولین بارداری در زنان مبتلا به PCOS با سابقه سقط خودبه‌خودی نسبت به گروه بدون سابقه سقط بالاتر بود و وزن، شاخص توده بدنی و اندازه دور کمر و مچ آنها به‌طور معنی‌داری کمتر از زنان مبتلا به PCOS بدون سابقه سقط بود ($p < 0.05$).

زنان مبتلا به PCOS که تعداد زایمان بیشتری داشتند، به‌طور معنی‌داری شیوع زایمان زودرس و افزایش فشارخون دوران بارداری بالاتری نسبت به زنان مبتلا PCOS با تعداد زایمان کمتر داشتند ($p < 0.05$).

در بررسی عوارض مادری و نوزادی در بین دو گروه مورد مطالعه، سقط خودبه‌خودی شایع‌ترین عارضه مشاهده شده در بین زنان مطالعه حاضر بود که شیوع آن در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$), اما میزان تولد نوزادان با وزن کم و همچنین شیوع زایمان زودرس در افراد گروه A نسبت به گروه B بیشتر بود و تفاوت معنی‌داری داشت ($p < 0.05$) (جدول ۲).

بیشترین فراوانی فنوتیپ PCOS در افراد شرکت کننده در مطالعه مربوط به گروه ۲ (۵۷/۹٪) بود. بین سن ازدواج، سن اولین بارداری، وزن، قد، دور کمر، اندازه مچ دست و شاخص توده بدنی و همچنین تاریخچه باروری (تعداد بارداری، زایمان و سقط) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$). همچنین بین میانگین آندروژن‌های سرمی (تستوسترون، SHBG، FAI و آندروستندیون) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$) (جدول ۲). تنها میانگین امتیاز کسب شده از جدول فریم - گالوی در گروه A به‌طور معنی‌داری از امتیاز بالاتری نسبت به گروه دیگر برخوردار بود ($p < 0.001$).

شیوع عوارض مادری و جنینی در کل شرکت‌کنندگان به این صورت بود که سقط خودبه‌خودی در ۸۸ نفر (۳۳/۱٪)، وزن کم نوزاد هنگام زایمان در ۳۴ نفر (۱۲/۸٪)، شیوع زایمان زودرس در ۱۷ نفر (۶/۴٪)، افزایش فشارخون دوران بارداری در ۲۲ نفر (۸/۳٪)، دیابت دوران بارداری در ۱۱ نفر (۴/۱٪)، مرده‌زایی در ۹ نفر (۳/۴٪)، وزن بالای نوزاد هنگام زایمان در ۹ نفر (۳/۴٪)، حاملگی خارج رحمی در ۸ نفر (۳/۱٪)، جفت سرراهی در ۴ نفر (۱/۵٪) و دکولمان در ۴ نفر (۱/۱٪) مشاهده شد.

جدول ۲- مقایسه شیوع عوارض نوزادی و مادری در دو گروه مورد بررسی

عوارض	گروه‌ها	گروه A (درصد) تعداد	گروه B (درصد) تعداد	سطح معنی‌داری
سقط خودبه‌خود	۳۶ (۳۲/۱)	۵۲ (۳۳/۸)	۰/۱	
وزن کم هنگام تولد نسبت به سن حاملگی	۲۳ (۲۰/۵)*	۱۱ (۷/۱)	۰/۰۱	
زایمان زودرس	۱۲ (۱۰/۷)**	۵ (۳/۲)	۰/۰۲	
افزایش فشارخون حاملگی یا مسمومیت بارداری	۱۳ (۱۱/۶)	۹ (۵/۸)	۰/۳	
دیابت حاملگی	۳ (۲/۷)	۸ (۵/۲)	۰/۷	
مرده‌زایی	۵ (۴/۵)	۴ (۲/۶)	۰/۳	
وزن بالای نوزاد	۵ (۴/۵)	۴ (۲/۶)	۰/۲	
حاملگی خارج از رحم	۵ (۴/۵)	۳ (۱/۹)	۰/۵	
جفت سرراهی	۲ (۱/۸)	۲ (۱/۳)	۰/۸	
دکولمان	۱ (۰/۹)	۳ (۱/۹)	۰/۹	

* مقایسه شیوع LBW بین گروه‌های A و B با آزمون کای دو ($p < 0.05$)

** مقایسه شیوع زایمان زودرس آزمون بین گروه‌های A و B با آزمون کای دو ($p < 0.05$)

اساس نتایج، نسبت شانس وزن کم هنگام تولد در گروه A نسبت به گروه دوم ۲/۶ (۵/۹-۱/۲؛ OR:۲/۶) بود. شانس زایمان زودرس پس از تعدیل با سایر متغیرهای تأثیرگذار بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p>0/05$).

وزن هنگام تولد در بین دو گروه مورد بررسی به‌عنوان متغیر وابسته پس از تعدیل با سن هنگام بارداری، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری و گروه‌های مورد بررسی (متغیرهای مستقل) در مدل رگرسیون لوجستیک (به‌صورت تک‌تک و همچنین همزمان) همچنان معنی‌دار باقی ماند ($p<0/05$) (جدول ۳). بر

جدول ۳- نتایج آنالیز رگرسیون لوجستیک متغیرهای تأثیرگذار و فنوتیپ‌های مورد بررسی بر روی عوارض نوزادی و مادری در زنان مبتلا به PCOS در دو گروه A و B

متغیرهای تأثیرگذار	عارضه نوزادی یا مادری	نسبت شانس	٪۹۵ حدود اطمینان	سطح معنی‌داری
*وزن کم هنگام تولد				
سن اولین بارداری (سال)		۰/۹	۰/۹-۱/۱	۰/۳
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۱	۰/۹-۱/۱	۰/۷
تعداد حاملگی		۱/۱	۰/۸-۱/۵	۰/۷
گروه‌های PCOS				
گروه A		۲/۶	۱/۲-۵/۹	۰/۰۲
گروه B		۱ (مرجع)	-	-
*زایمان زودرس				
سن اولین بارداری (سال)		۰/۹	۰/۹-۱/۱	۰/۷
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۱/۰	۰/۹-۱/۱	۰/۶
تعداد حاملگی		۱/۲	۰/۷-۱/۸	۰/۷
گروه‌های PCOS				
گروه A		۳/۴	۱/۱۱-۱۱/۴	۰/۰۵
گروه B		۱ (مرجع)	-	-

تعدیل وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس دو پیامدی که با فنوتیپ‌های مختلف PCOS ارتباط معنی‌دار داشتند، با سایر متغیرهای تأثیرگذار نظیر سن اولین بارداری، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی. در این مطالعه گروه B گروه مرجع در نظر گرفته شده است.

نسبت به گروه دوم ۲/۶ بالاتر بود (۵/۹-۱/۲؛ OR:۲/۶). همچنین صرف‌نظر از نوع فنوتیپ PCOS، میزان LBW در زنان مبتلا به PCOS که سن ازدواج و سن بارداری و همچنین میانگین تعداد بارداری‌های بالاتری داشتند، بیشتر بود. همچنین میزان سقط خودبه‌خودی در زنان مبتلا به PCOS (مستقل از نوع فنوتیپ آنها) که اندازه دور کمر و دور مچ دست و همچنین شاخص توده بدنی کمتری داشتند، به‌طور معنی‌داری بیشتر از زنانی بود که شاخص توده بدنی و اندازه مچ دست و کمر آنها بالاتر بود ($p<0/05$)، با این حال نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سقط خودبه‌خودی در بین فنوتیپ‌های مختلف PCOS تفاوت معنی‌داری ندارد. همچنین تفاوت آماری معنی‌داری از احتمال ابتلاء به زایمان

اطلاعات مربوط به میزان قندخون ناشتا، انسولین و HOMA-IR تنها ۴۵ شرکت‌کننده در دسترس بود که بررسی میانگین آنها در بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($p>0/05$). بین سایر عوارض مادری و نوزادی دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p>0/05$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین احتمال ابتلاء به عوارض نوزادی و نوع فنوتیپ‌های تعریف شده در PCOS تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p<0/05$). در مطالعه حاضر بر اساس نتایج، نسبت شانس وزن کم هنگام تولد به‌عنوان یکی از عوارض نوزادی در گروه A

نسبت به فنوتیپ‌های متعادل‌تر بیماری بیشتر است (۱۱)، ۱۳، ۱۴). البته افزایش خطر ابتلاء به دیابت دوران بارداری در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان غیرمبتلا در مطالعات متعددی نشان داده شده است، اما تأثیر نقش فنوتیپ‌های مختلف PCOS در بروز آن نیازمند انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

در مطالعه حاضر میزان زایمان زودرس قبل از تعدیل با دیگر عوامل تأثیرگذار در گروه A به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه B بود ($p < 0/05$). پس از تعدیل با سن هنگام بارداری و همچنین شاخص توده بدنی نیز این عوامل تأثیرگذار همچنان معنی‌دار باقی ماند، ولی پس از تعدیل با تعداد حاملگی، معنی‌داری آن از بین رفت.

نشان داده شده است که شانس وقوع زایمان زودرس در زنان مبتلا به PCOS ۱/۶۹ برابر نسبت به زنان غیر مبتلا می‌باشد ($p < 0/01$) (۲۱) که این امر در زنان نولی‌پار نسبت به زنان مولتی‌پار به‌طور معنی‌داری بالاتر است، اما میکولا و همکاران (۲۰۰۱) بین افزایش زایمان زودرس و ابتلاء به PCOS رابطه‌ای مشاهده نکردند (۲۲). در مطالعه حاضر نیز بروز زایمان زودرس در بین فنوتیپ‌های شدید و خفیف PCOS تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$).

شایع‌ترین اختلالات دوران بارداری در این مطالعه در بین زنان مبتلا به PCOS بدون در نظر گرفتن فنوتیپ، سقط خودبه‌خودی (۳۲/۷٪) و وزن کم نوزادان در هنگام تولد (۱۲/۴٪) بود. میزان سقط خودبه‌خودی در جمعیت عادی ۱۵٪ گزارش شده است (یعنی از هر ۷ حاملگی، یک مورد به سقط می‌انجامد) که شایع‌ترین عارضه دوران بارداری می‌باشد (۲۳) و با افزایش سن بارداری از میزان وقوع آن کاسته می‌شود. در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر وانگ و همکاران (۲۰۰۱) در استرالیا میزان سقط خودبه‌خودی در زنان مبتلا به PCOS را ۳۷٪ گزارش کرده‌اند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۴). یافته‌های مطالعات مختلف در رابطه با سقط خودبه‌خودی در مبتلایان به PCOS ضدونقیض می‌باشد. لیو و همکاران (۲۰۱۴) افزایشی در میزان سقط زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر مبتلا مشاهده نکردند (۲۵)، در حالی که وانگ و همکاران (۲۰۱۲)

زودرس در بین فنوتیپ‌های مختلف PCOS مشاهده نشد ($p > 0/05$). در مطالعات متعدد ابتلاء به PCOS با افزایش خطر LBW همراه بوده است و مطالعات نشان داده‌اند که LBW به‌عنوان یکی از عوارض باروری در زنان مبتلا به PCOS همراه بوده و زنان مبتلا به PCOS، نوزادان با وزن کمتری نسبت به سن بارداری به‌دنیا می‌آورند. در مطالعه پیترمن و همکاران (۲۰۰۵) میانگین هفته‌های بارداری در زنان مبتلا به PCOS، $38/2 \pm 3$ در مقابل $39/2 \pm 0/8$ در زنان غیرمبتلا بود و وزن جنین نسبت به سن بارداری به‌طور معنی‌داری در زنان مبتلا به PCOS کمتر بود ($p < 0/05$) و چنین نتیجه‌گیری کردند که ابتلاء به PCOS تنها بخشی از علت LBW در زنان مبتلا می‌باشد (۲۰-۱۸). نتایج مطالعه حاضر نیز مطابق با یافته‌های مطالعات فوق نشان داد که مبتلایان به PCOS با افزایش خطر وقوع LBW همراه هستند و این خطر در فنوتیپ شدیدتر بیماری (گروه A) با خطر افزایش یافته‌ای از وزن کم هنگام تولد نسبت به فنوتیپ‌های جدید تعریف شده در کنفرانس روتردام همراه می‌باشد. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، مام و همکاران (۲۰۱۵) و کولمن و همکاران (۲۰۱۵) تفاوتی بین وزن کم هنگام تولد در فنوتیپ‌های مختلف سندرم تخمدان پلی کیستیک مشاهده نکردند (۱۳، ۱۴). احتمالاً این تناقض در بین یافته‌های مطالعات مختلف حاکی از کمی تعداد نمونه‌های مطالعات مختلف و نحوه طراحی مطالعات می‌باشد و نیاز به بررسی بیشتری دارد، ولی به‌نظر می‌رسد که در نظر گرفتن نوع فنوتیپ بیماری در پیشگیری از نوزادان با وزن کم از مادران مبتلا به PCOS مبتلا به فنوتیپ شدیدتر بیماری (گروه A) سندرم تخمدان پلی کیستیک قابل تأمل می‌باشد.

در مطالعه حاضر تفاوتی از نظر ابتلاء به GDM در بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. مام و همکاران (۲۰۱۵) نیز تفاوت معنی‌داری در بروز GDM در بین فنوتیپ‌های مختلف PCOS مشاهده نکردند، در حالی که نتایج مطالعه کولمن و همکاران (۲۰۱۵) و پالومبا و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که خطر ابتلاء به دیابت دوران بارداری و همچنین نیاز به مراقبت‌های ویژه دوران نوزادی در زنان مبتلا به نوع شدیدتر PCOS

زنانی که نسبت کمر آنها به اندازه دور لگن بیشتر بوده، با احتمال کمتری از سقط جنین روبرو هستند (۳۵). اگرچه انتظار می‌رود که وزن زنان مبتلا به PCOS بالاتر از زنان غیرمبتلا باشد، ولی ظاهراً همان مکانیسمی که موجب افزایش سقط جنین در زنان غیر مبتلا به PCOS با شاخص توده بدنی کمتر می‌شود، در زنان مبتلا به PCOS نیز صدق می‌کند. در توجیه این پدیده به نظر می‌رسد که شاخص توده بدنی پایین مادران با ایجاد اختلال در رشد جنین به سقط می‌انجامد (۳۶). مکانیسم مطرح دیگر در زمینه ارتباط شاخص توده بدنی پایین مادران با افزایش سقط بحث تغییرات هورمونی می‌باشد که به دنبال کاهش وزن مادران باردار، موجب تنظیم منفی هورمون‌ها شده و مستقیماً به سوء تغذیه مادر ارتباط دارد (۳۶). همچنین مطالعه حیوانی در موش‌های بارداری که دچار سوء تغذیه بودند، حاکی از هیپرگلیسمی خفیف و تخلیه آمینواسیدهای ضروری در ریز محیط‌های مادری موجب نقص در برنامه‌ریزی جنینی^۱ و متعاقباً استرس متابولیک، منجر به محدود شدن تمایز اولیه جنینی و سلول‌های اولیه بنیادی شده و متعاقباً باعث افزایش سقط می‌گردد (۱۲، ۳۷، ۳۸).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که با توجه به شیوع پایین پاره‌ای از عوارض حاملگی، مطالعه حاضر توان کافی جهت مقایسه عوارض با شیوع پایین را نداشت و بررسی عوارض با شیوع کمتر مستلزم حجم نمونه بالاتری از فنوتیپ‌های مختلف است. همچنین از آنجایی که اطلاعات مربوط به هورمون‌ها و بیوشیمی افراد تحت مطالعه از پرونده بیماران استخراج شده بود، برخی از اطلاعات ناقص بوده و قابل پیگیری و آنالیز نبودند. از آنجایی که این مطالعه گذشته‌نگر بوده است، لذا امکان مقایسه وزن و شاخص توده بدنی در زمان حاملگی مقدور نبود و مقایسه وضعیت فعلی آنها ممکن است با تورش همراه باشد، اما در آنالیز رگرسیون، نتایج برحسب وضعیت از نظر شاخص توده بدنی تعدیل گردید.

از نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که از آنجایی که افراد مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف PCOS همگی توسط محقق اصلی مورد ارزیابی قرار گرفتند، تورش ناشی از

شیوع بالایی از سقط خودبه‌خودی در زنان مبتلا به PCOS و چاقی را گزارش نمودند (۲۶). بیشترین علت سقط خودبه‌خودی در زنان را اختلالات ژنتیکی می‌دانند، اما در زنان مبتلا به PCOS تعیین کاربوتایپ جنین‌های سقط شده از زنان مبتلا به PCOS حاکی از طبیعی بودن کاربوتایپ بوده و نشان می‌دهد که علت سقط خودبه‌خودی در زنان مبتلا به PCOS ناشی از تأثیر عوامل دیگر می‌باشد (۲۷). به‌خصوص نقش افزایش آندروژن‌های سرمی در کاهش بلوغ سلول‌های آندومتر و در نتیجه افزایش سقط مکرر در زنان مبتلا به PCOS و همچنین زنان غیرمبتلا به PCOS اما با سقط مکرر در مطالعات مختلف نشان داده شده است (۳۰-۲۷). در مطالعه حاضر از نظر بروز سقط جنین، تفاوتی بین فنوتیپ‌های مختلف مبتلایان به PCOS وجود نداشت. از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر تأثیر افزایش سن هنگام بارداری و تعدد بارداری‌ها در افزایش شیوع سقط خودبه‌خودی در میان زنان مبتلا به PCOS بدون در نظر گرفتن فنوتیپ آنها بود. افزایش سن در هنگام اولین بارداری و تعدد بارداری‌ها، سبب افزایش سقط جنین در زنان غیر مبتلا به PCOS نیز می‌گردد (۳۱، ۳۲)، اما نکته حائز اهمیت این بود که در مطالعه حاضر وزن، شاخص توده بدنی و همچنین اندازه دور کمر و دور میچ در زنان مبتلا به PCOS که سابقه سقط داشتند، به‌طور معنی‌داری کمتر از زنان مبتلا به PCOS بدون سابقه سقط بود ($p < 0.05$) (جدول ۴). به‌نظر می‌رسد که زنان مبتلا به PCOS با وزن و شاخص توده بدنی پایین‌تر نسبت به زنان غیرمبتلا بیشتر در معرض سقط خودبه‌خودی هستند. چنانچه در زنان غیر مبتلا به PCOS نیز وزن کم مادران و همچنین شاخص توده بدنی پایین با افزایش خطر زایمان زودرس همراه است (۳۴). مطالعات دیگری مطابق با یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند که زنان لاغر مبتلا به PCOS نسبت به زنان چاق مبتلا به علت مقاومت به انسولین، با افزایش سقط بیشتری مواجه می‌باشند (۳۳، ۳۴). مطالعه هان و همکاران (۲۰۱۴) در زنان غیر مبتلا به PCOS نشان داد که شاخص توده بدنی بالاتر و پایین‌تر از حد طبیعی، هر دو می‌توانند از عوامل سقط محسوب شوند، ولی در

^۱ fetal programming

(الیگواوولاسیون همراه با کیست‌های متعدد تخمدانی یا هیپرآندروژنیسم همراه با کیست‌های تخمدانی) بالاتر می‌باشد. بنابراین در ملاحظات بالینی زنان باردار مبتلا به PCOS در نظر گرفتن فنوتیپ بیماری، به‌عنوان عامل تأثیرگذار در پیامدهای جنینی در این زنان توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام شرکت‌کنندگان در مطالعه و همچنین از پرسنل محترم آزمایشگاه و درمانگاه پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعدد معاینه‌کنندگان حداقل بود. همچنین پیشگیری از عوارض مادری و نوزادی در بارداری از اولویت‌های بهداشتی محسوب می‌گردد و تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه انگشت‌شمار است. نتایج این مطالعه می‌تواند در پیشگیری از عوارض سندرم تخمدان پلی کیستیک بر پیامدهای بارداری تأثیرگذار باشد.

نتیجه‌گیری

شانس تولد نوزادان کم وزن در زنان مبتلا به PCOS در گروه بیمارانی که تمام علائم بیماری یعنی الیگواوولاسیون، هیپرآندروژنیسم و کیست‌های متعدد تخمدانی در نمای سونوگرافیک را دارند، نسبت به گروه‌هایی که تنها دو علامت بیماری را دارند

منابع

1. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* ۲۰۰۶; ۲۰(۲):۱۹۳-۲۰۵.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* ۲۰۰۴; ۸۹(۶):۲۷۴۵-۹.
3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* ۱۹۹۸; ۸۳(۹):۲۰۷۸-۸۲.
4. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* ۲۰۱۱; ۹:۳۹.
5. Hsu MI. Clinical characteristics in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* ۲۰۱۵; ۴۲(۳):۸۶-۹۳.
6. Zawadzki JK, Dunaif A. (۱۹۹۲) Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Eds. *Polycystic Ovary Syndrome*, Blackwell Scientific, Boston; ۱۹۹۲. p. ۳۷۷-۳۸۴.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised ۲۰۰۳ consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* ۲۰۰۴; ۸۱(۱):۱۹-۲۵.
8. Farzaneh F. The Effect of Clomiphene Citrate Versus Letrozole on Pregnancy Rate in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* ۲۰۱۹; ۶(۳):۳۳۵-۳۴۰.
9. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* ۲۰۰۸; ۲۶(۱):۷۲-۸۴.
10. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* ۲۰۱۳; ۱۱:۵۶.
11. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* ۲۰۱۰; ۹۴(۵):۱۸۰۵-۱۱.
12. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* ۲۰۰۷; ۸۸(۵):۱۳۸۹-۹۵.
13. Mumm H, Jensen DM, Sørensen JA, Andersen LL, Ravn P, Andersen M, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* ۲۰۱۵; ۹۴(۲):۲۰۴-۱۱.
14. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod* ۲۰۱۵; ۳۰(۱۰):۲۳۹۶-۴۰۳.

۱۵. Tehrani FR, Rashidi H, Khomami MB, Tohidi M, Azizi F. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* ۲۰۱۴; ۱۲:۸۹.
۱۶. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part ۱. *Endocr Pract* ۲۰۱۵; ۲۱(۱):۱۲۹۱-۳۰۰.
۱۷. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* ۱۹۶۱; ۲۱:۱۴۴۰-۷.
۱۸. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health* ۲۰۱۱; ۳:۳۶۷-۷۳.
۱۹. Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, Valkenburg O, de Jong FH, Fauser BC, et al. Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? *J Clin Endocrinol Metab* ۲۰۱۰; ۹۵(۱۲):E۴۸۵-۹.
۲۰. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Gazitúa R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* ۲۰۰۵; ۲۰(۸):۲۱۲۲-۶.
۲۱. Yamamoto M, Feigenbaum SL, Crites Y, Escobar, GJ, Yang J, Ferrara A, et al. Risk of preterm delivery in non-diabetic women with polycystic ovarian syndrome. *J Perinatol* ۲۰۱۲; ۳۲(۱۰):۷۷۰-۶.
۲۲. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* ۲۰۰۱; ۱۶(۲):۲۲۶-۹.
۲۳. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol* ۲۰۰۹; ۲(۲):۷۶-۸۳.
۲۴. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* ۲۰۰۱; ۱۶(۱۲):۲۶۰۶-۹.
۲۵. Liu L, Tong X, Jiang L, Li TC, Zhou F, Zhang S. A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ۲۰۱۴; ۱۷۶:۱۷۸-۸۲.
۲۶. Wang J, Wei Y, Diao F, Cui Y, Mao Y, Wang W, et al. The association between polycystic ovary syndrome and ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* ۲۰۱۲; ۲۰۹(۲):۱۳۹.e۱-۹.
۲۷. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* ۱۹۹۸; ۶۹(۴):۶۸۲-۹۰.
۲۸. Essah PA, Cheang KI, Nestler JE. The Pathophysiology of Miscarriage in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Review and Proposed Hypothesis of Mechanisms Involved. *Hormones (Athens)* ۲۰۰۴; ۳(۴):۲۲۱-۷.
۲۹. Nojomi M, Akbarian A, Ashory-Moghadam S. Burden of abortion : induced and spontaneous. *Arch Iranian Med* ۲۰۰۶; ۹(۱):۳۹-۴۵.
۳۰. Behnoud N, Rezaei R, Esform E, Farzaneh F. The Relationship Between Endometrial Thickness and Endometrial Pattern With Pregnancy Rate Based on Positive Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin. *International Journal of Womens Health and Reproduction Sciences* ۲۰۱۹; ۷(۳):۴۰۰-۴۰۳.
۳۱. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* ۲۰۰۲; ۱۷(۶):۱۶۴۹-۵۶.
۳۲. Shennan AH, Bewley S. Why should preterm births be rising? *BMJ* ۲۰۰۶; ۳۳۲(۷۵۴۷):۹۲۴-۵.
۳۳. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* ۱۹۸۹; ۳۸(۹):۱۱۶۵-۷۴.
۳۴. Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* ۲۰۰۲; ۱۷(۹):۲۲۳۰-۶.
۳۵. Hahn KA, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Brogly SB, Sørensen HT, et al. Body size and risk of spontaneous abortion among danish pregnancy planners. *Paediatric and perinatal epidemiology* ۲۰۱۴; ۲۸(۵):۴۱۲-۴۲۳.
۳۶. Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* ۲۰۰۵; ۸۴(۱۲):۱۱۹۷-۲۰۱.
۳۷. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* ۲۰۰۰; ۱۲۷(۱۹):۴۱۹۵-۲۰۲.
۳۸. Abecia JA, Forcada F, Lozano JM. A preliminary report on the effect of dietary energy on prostaglandin F α production in vitro, interferon-tau synthesis by the conceptus, endometrial progesterone concentration on days ۹ and ۱۵ of pregnancy and associated rates of embryo wastage in ewes. *Theriogenology* ۱۹۹۹; ۵۲(۷):۱۲۰۳-۱۳.