جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن‌های ACE، PAI-1 و فاکتور انعقادی ۱۳ در سقط مکرر در بیماران ایرانی

هاله سلطان‌قرایی (M.D.)[۱،۲]، تکتم معماریانی (B.Sc.)[۱]، محمود اعرابی (M.D.)[۱]، صدیقه حنطوش‌زاده (M.D.)[۳]، سهیلا عارفی (M.D.)[۱،۲]، محسن اعرابی (M.D.)[۴]، محمدمهدی آخوندی (Ph.D.)[۵]، محمدحسین مدرسی (M.D., Ph.D.)[۳،۶]

۱ـ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ـ ابن‌سینا، تهران، ایران.

۲ـ مرکز فوق تخصصی درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا، پژوهشکده فناوریهای نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ـ ابن‌سینا، تهران، ایران

۳ـ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران، تهران، ایران.

٤ـ گروه فارماکولوژی بالینی، دانشگاه شفیلد، انگلستان.

٥ـ مرکز تحقیقات آنتی‌بادی منوکلونال، پژوهشکده فناوریهای نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ـ ابن‌سینا، تهران، ایران

٦ـ مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی زیستی، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ـ ابن‌سینا، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع حدود ٥٪ 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 ژن‌های مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1)، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) و فاکتور انعقادی ۱۳ (FXIII) مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با سقط خودبه‌خودی در بیماران ایرانی و گروه کنترل سالم ارزیابی شد.

روش بررسی: ۱۲۰بیمار با سابقه سقط (حداقل دو بار) به عنوان گروه بیمار و ۱۱۲ خانم سالم بدون سابقهٔ سقط به عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. برای بررسی پلی‌مورفیسم‌های PAI-1 (4G/5G) و ACE (D/I) و FXIII (Val 34 Leu)، واکنش زنجیرهٔ پلی‌مراز همراه با استفاده از آنزیم‌های محدودکننده (PCR-RFLP) طراحی شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۲ و از آزمون‌های t، χ^2 و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. p<۰/۰٥ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج: از مجموع ۱۲۰ بیمار مورد بررسی ١٦ نفر (١٤/٤٪) برای ژن PAI-1 هموزیگوت (4G/4G) بودند که در گروه کنترل فقط ۲ نفر (۲٪) وضعیت مشابهی داشتند (p=۰/۰۰۱) و احتمال سقط مکرر در بیماران هموزیگوت 4G بیشتر بود (نسبت خطر: ۸/۲ و CI:۱/۸-۳٦/٥ ۹٥٪). تعداد ۳۸ (۲۹/٥٪) بیمار و ۲٥ نفر (۲٦/٦٪) از گروه کنترل برای پلی‌مورفیسم ACE هموزیگوت (D/D) بودند که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در این مطالعه ۲ بیمار و یک کنترل برای ژنوتیپ (34leu) پلی‌مورفیسم فاکتور ۱۳ هموزیگوت بودند.

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم PAI-1(4G/4G) احتمالاً از طریق اختلال در سیستم انعقادی می‌تواند باعث سقط جنین در این افراد شود. بررسی وجود این جهش همراه با سایر عوامل مشکوک مثل MTHFR، فاکتور ٥ لایدن در بیماران مبتلا به سقط مکرر توصیه می‌شود.

کلید واژگان: سقط مکرر خود به خودی، ترومبوفیلی، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن۱، آنزیم مبدل آنژیوتانسین، فاکتور انعقادی ۱۳.

مسئول مکاتبه: دکتر هاله سلطان قرایی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ـ ابن‌سینا، تهران، ایران.

پست الکترونیک: soltan@avesina.ac.ir

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

زمینه و هدف

بروز سقط‌های خودبه‌خودی مکرر یکی از شایع‌ترین مشکلات بارداری است که بیش از ۵٪ زنان از آن رنج می‌برند (۱). این مسئله می‌تواند در زوجین، اختلالات عمده‌ای از قبیل مشکلات روانی و احساسی و حتی بالینی ایجاد کند. سقط خودبه‌خودی علل متعددی دارد؛ اگرچه گاهی نیز علت آن نامشخص باقی می‌ماند؛ ولی حدود ۵۵٪ بیماران اختلالات ترومبوفیلی دارند (۲).

ترومبوفیلی در واقع تمایل افزایش‌یافته به ایجاد لخته در سیستم انعقادی است که علل مختلفی برای آن مطرح است. در تقسیم‌بندی علل ترومبوفیلی می‌توان به دو گروه علل اصلی آن توجه نمود. گروه اول عللی است که منشأ آن سیستم انعقادی، اختلالات حاصل در فاکتورهای انعقادی در اثر جهش[1]، اختلالات ژنتیک یا فاکتورهای ایمونولوژیک ثانویه می‌باشد. گروه دوم اختلالات مربوط به عروق می‌باشد که در ایجاد انعقاد و افزایش لخته‌پذیری مؤثرند. تعدادی از این اختلالات به‌دلیل جهشها و اختلالات ژنتیکی است که باعث ایجاد لخته در افراد به ویژه در سنین جوانی می‌شود (۳). ترومبوفیلی به صورت ترومبوآمبولی وریدی، ترومبوز وریدهای عمقی، آمبولی ریه، انفارکتوس میوکارد و ترومبوز وریدهای مغزی تظاهر می‌کند (۴،۵).

در زمان بارداری مادامی که تعادلی بین سیستم انعقادی و فیبرینولیز مادر وجود دارد مشکلی رخ نمی‌دهد؛ چرا که مانع از رسوب فیبرین در عروق جفت و فضاهای بین پرزی می‌شود و صفحهٔ پایهٔ جفت پایدار باقی می‌ماند (۱،۶). اما زنانی که مشکلات ترومبوفیلی دارند نه تنها در بارداری خطر ابتلا به ترومبوآمبولی را دارند بلکه احتمال سایر عوارض عروقی مثل پره‌اکلامپسی و سقط جنین نیز در آنها بیشتر می‌شود (۷).

اختلالات هموستاز می‌توانند ارثی یا اکتسابی باشند که علت انواع ارثی، جهش ژن‌های ضدانعقاد مانند آنتی‌ترومبین III، پروتئین‌های C و S (۷،۸) و یا فاکتورهای انعقادی مثل پروترومبین (۹،۱۰)، فاکتور ۵ لایدن (FVL) (۱۱،۱۲) و آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) (۱۳،۱۴) می‌باشد.

در کنار مشکلات ژنتیک فوق اخیراً به موتاسیون ژن‌های دیگری مثل مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1)[2]، فاکتور ۱۳ (FXIII) و آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)[3] نیز اشاره شده است (۱۵). به نظر می‌رسد اختلالات این ژنها نیز در ایجاد سقط خودبخودی از مسیر ترومبوفیلی مؤثر باشند (۱۶).

مقادیر بالای PAI-1 اندوتلیالی باعث کاهش فیبرینولیز و ترومبوز می‌شود (۱۷). به طور طبیعی بیان ژن PAI-1 توسط آلل 5G/5G صورت می‌گیرد. یک پلی‌مورفیسم شناخته شده در این ژن 4G/4G است که در ناحیهٔ پروموتور[4] صورت می‌گیرد. این پلی‌مورفیسم در ۶۷۵bp قبل از محل شروع ترجمه قرار دارد (۱۸). فاکتورهای تنظیم کننده ترجمه به آلل 4G متصل می‌شوند و پروتئین PAI-1 بیشتری نسبت به آلل 5G تولید می‌کنند (۱۹). مقدار بالای PAI-1 تولید شده در اثر وجود آلل 4G می‌تواند سبب افزایش تولید لخته شود؛ چرا که در سیستم فیبرینولیز و انعقاد، اختلال ایجاد می‌شود (۱) و می‌تواند باعث ترومبوز مکرر و پیرشدن زودرس جفت شود (۱۹).

آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) ایجاد لخته را از طریق تبدیل آنژیوتانسینوژن ۲ به ۱ تنظیم می‌کند. در واقع سنتز PAI-1 اندوتلیالی از طریق آنژیوتانسین ۲ کنترل می‌شود (۱). گزارش شده است که پلی‌مورفیسم این ژن نیز در تنظیم میزان آنزیم نقش دارد که این پلی‌مورفیسم

1- Mutation

2- Plasminogene Activator Inhibitor I
3- Angiotancine Converting Enzyme
4- Promoter

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

به صورت حذف[1]/ افزودن[2] (I/d) یک قطعه ۲۷۸bp در اینترون می‌باشد (۲۰).

فاکتور ۱۳ انعقادی (FXIII) نقش مهمی در پایداری فیبرین و حفظ فیبرین از لیز شدن دارد (۲۱). این فاکتور یک پروترانس گلوتامیناز از ساختمان تترامر A_2B_2 است که دو زیر واحد فعال‌کننده A (FXIII-A) و دو زیر واحد مهاری B (FXIII-B) دارد (۲۲). پلی‌مورفیسم Val34leu در اگزون ۲ از زیر واحد A می‌تواند اثرات ضدفیبرینولیز در اتصالات ابتدایی فیبرین داشته باشد (۲۳).

در این مطالعه ارتباط بین سقطهای مکرر خود بخودی و پلی‌مورفیسم‌های PAI-1 4G/4G، ACE D/E و FXIII Val34leu در بیماران ایرانی و گروه شاهد سالم مقایسه گردید.

روش بررسی

بیماران: ۱۲۰ بیمار با سابقهٔ سقط مکرر خودبخودی از مراجعین به مرکز فوق تخصصی درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا در سال ۱۳۸٤ و ۱۱۲ خانم دارای حداقل یک فرزند و بدون هیچ سابقهٔ سقط به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. برای گروه بیمار از خانمهایی نمونه‌گیری شد که سابقهٔ حداقل دو سقط خودبخودی پشت سرهم قبل از هفته ۲۵ بارداری داشتند و سابقهٔ پزشکی، نتایج معاینات، آزمایش‌های معمول هورمونی و ایمونولوژی تمام افراد ثبت شد. افراد شرکت کننده هر دو گروه بیمار و شاهد زنانی ایرانی بودند.

به منظور نمونه‌گیری خون و انجام طرح، از کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی پژوهشکده ابن‌سینا مجوز لازم اخذ شد و تمام افراد مورد مطالعه رضایت‌نامه تدوین شده را آگاهانه امضا کردند.

بررسی ژنتیک: برای بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های مورد نظر ۵ml خون از افراد هر دو گروه دریافت شد. سپس با روش استاندارد Salting out (۲٤) از لکوسیتها خون DNA ژنومیک استخراج شده، واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) با پرایمرهای اختصاصی ژنها انجام شد (جدول ۱).

مواد مؤثره در هر واکنش PCR شامل بافر PCR (10X) (pH=8.3) و ۵۰۰μM و Tris-HCl ۱۰۰μM (۱/۵μl)، $MgCl_2$ (۲۵μM)، ۱ μl از هر دو جفت پرایمر (۱۰μM)، ۱ μl DNA پلی‌مراز ۵U (Roche, Germany) و ۱۵۰ng DNA بود. پس از دناتوره کردن در ۹٤^{o}C به مدت ۵ دقیقه، قطعات DNA به ترتیب زیر تکثیر شدند:

برای فاکتور ۱۳ تعداد ۳۵ سیکل (۹٤^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۸^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه) برای ACE تعداد ۳۵ سیکل (۹٤^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه، ۷۰^{o}C به مدت ٤۰ ثانیه و ۷۲^{o}C به مدت یک دقیقه) و برای PAI-1 تعداد ۳۲ سیکل (۹٤^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه، ٦۰^{o}C به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲^{o}C به مدت ۱ دقیقه). سپس یک مرحله طویل‌سازی[3] به مدت ۷ دقیقه در ۷۲^{o}C برای تمام موارد فوق انجام شد. برای تکثیر قطعه ژن PAI-1، یک پرایمر رو به جلو برای سکانس اصلی طراحی شد تا محل برش برای آنزیم محدودکننده BseRI (Biolabs, New England) داشته باشد (۲۵). در واقع

جدول ۱- بررسی ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژنهای PAI-1، ACE و فاکتور ۱۳

Polymorphism	Primers	PCR Product	Restriction Enzyme
Factor XIII Val34Leu	F-5′CATGCCTTTTCTGTTGTCTTC 3′ R-5′TACCTTGCAGGTTGACGCCCCGGGGCACTA3′	192 bp (161, 31)	Dde I
PAI-1 -675 4G/5G	F-5′CACAGAGAGAGTCTGGACACGTGA3′ R-5′TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG3′	148 bp (110, 38)	Bse RI
ACE intron 16 I/D	F-5′CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT3′ R-5′GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT3′	Depends on genotype	287bp ins/del

1- Deletion
2- Insertion
3- Extension

محصول اصلی PCR که ۱٤۸bp دارد محلی برای برش این آنزیم ندارد؛ ولی جایگزینی نوکلئوتید جدید سبب ایجاد این قسمت می‌شود و آنزیم می‌تواند دو قطعه (۱۱۰bp و ۳۸bp) ایجاد کند. محصول PCR ژنوتیپ D/I ژن ACE دو قطعه ایجاد می‌کند. در صورت حذف، محصول قطعه‌ای به اندازهٔ ۱۹۰bp می‌باشد و در صورت عدم حذف، اندازه این قطعه ٤۹۰bp می‌شود.

محصول PCR فاکتور ۱۳ با پلی‌مورفیسم مذکور، طولی به اندازه ۱۹۲bp دارد که با موتاسیون، محل اثر آنزیم در آن ایجاد می‌شود و پس از شکسته شدن توسط آنزیم محدود کننده Ddel (Biolabs, New England) دو قطعهٔ (۱٦۱bp و ۳۱bp) ایجاد می‌شود.

محصول‌های PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز و پس از رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید زیر نور UV بررسی شد. محصول‌های PCR قبل و بعد از اثر آنزیم با الکتروفورز ژل پلی‌آکریلامید (PAGE) از هم جدا شد و پس از رنگ‌آمیزی با نیترات نقره طول دقیق آنها مورد مقایسه قرار گرفت (شکل۱).

تحلیل آماری: براساس نتایج برش آنزیم‌های محدودکننده و رنگ‌آمیزی ژل بیماران از نظر پلی‌مورفیسم ژن‌های مذکور به سه دسته تقسیم شدند: طبیعی، هتروزیگوت و هموزیگوت. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخهٔ ۱۱/۲ تحت ویندوز) انجام شد و نتایج با آزمون‌های t، χ^2 و آزمون دقیق فیشر بررسی شد. همچنین در مورد هر پلی‌مورفیسم برای دو گروه مورد و شاهد نسبت شانس (OR) محاسبه و $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۲- شیوع موتاسیون‌های هموزیگوت در بیماران ایرانی با سابقه سقط مکرر خودبخودی مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا و گروه شاهد، ۱۳۸٤

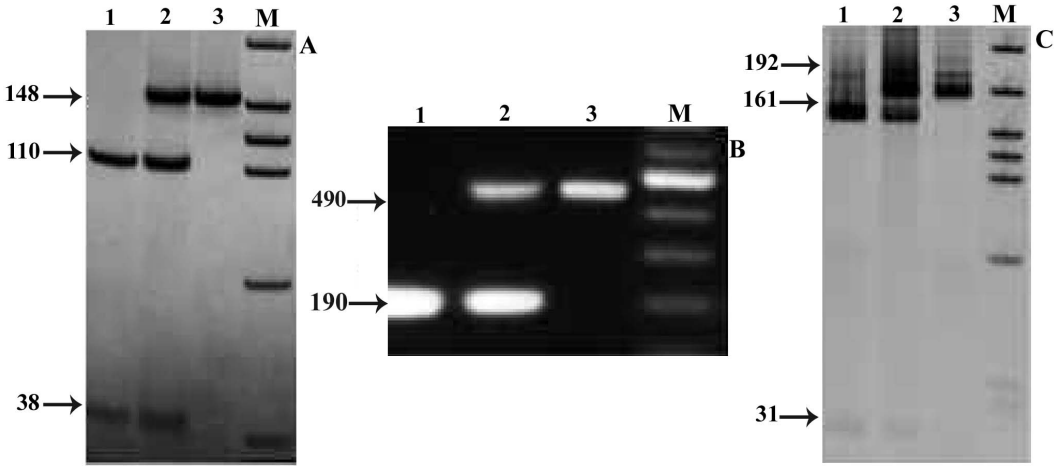
موتاسیونها	مورد		شاهد		p-value	OR (CI 95%)
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
PAI-1 (4G/4G)	۱٦	۱٤/٤	۲	۲/۰٦	۰/۰۰۱	۸/۱٦(۱/٦۲-۳٦/٤۹)
ACE (DD)	۳۸	۲۹/۵	۲۵	۲٦/٦	۰/٦۳۹	۱/۱۵(۰/٦۳-۲/۰۸)
FXIII (34 Leu)	۲	۱/۷	۱	۰/۹	۱	۱/۷۹(۰/۱٦-۲۰/۰۹)
PAI-1&ACE	۳	۲/٤	۰	۰	۰/۲۵	*NS
PAI-1&FXIII	۰	۰	۰	۰	NS	NS
ACE&FXIII	۰	۰	۰	۰	NS	NS
PAI-1&ACE&FXIII	۰	۰	۰	۰	NS	NS

* Not Significant

نتایج

همهٔ ۱۲۰ بیمار و ۱۱۲ نفر گروه شاهد برای پلی‌مورفیسم ژن‌های PAI-1، ACE و فاکتور ۱۳ بررسی شدند.

متوسط سن بیماران و گروه شاهد به ترتیب ۳۱/۳ سال (۳۲/۳-۳۰/٤ :CI ۹۵٪) و ۳۲/۹ سال (۳٤/۵-۳۱/٤ :CI



شکل ۱- محصولات PCR و هضم آنزیمی قطعات تکثیر شده از ژن‌های PAI-1, ACE, FXIII مربوط به ترمبوفیلی در بیماران ایرانی با سابقه سقط مکرر خودبخودی مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا، ۱۳۸٤، M: مارکر VIII (Roshe) ۱: هموزیگوت بیمار ۲: هتروزیگوت نرمال ۳: هموزیگوت نرمال (A: PAI-1, B:ACE, C:FXIII)

۹۵٪) بود. در مورد سن بیماران با گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری ملاحظه نشد. متوسط تعداد سقط در ۱۲۰ بیمار ۳/۵ مرتبه (۳/۹۵-۳/۰۷:CI ۹۵٪) بود که کمترین و بیشترین تعداد سقط به ترتیب ۲ و ۱۵ مرتبه بود.

در گروه بیماران، وقوع پلی‌مورفیسم هموزیگوت PAI-1 4G/4G در ۱۶ نفر (۱۴/۴٪) و هتروزیگوت 4G/5G در ۵۶ نفر (۵/۵٪) مشاهده شد و پلی‌مورفیسم هموزیگوت 5G در ۳۹ نفر (۳۵/۱٪) بدست آمد. در حالیکه فقط ۲ نفر (۲٪) از گروه شاهد هموزیگوت 4G بودند و ۶۶ نفر (۶۶/۷٪) هتروزیگوت و ۳۱ نفر (۳۱/۳٪) هموزیگوت 5G/5G بودند. شیوع موتاسیون 4G/4G در بیماران به طور واضحی بیشتر از گروه شاهد بود (p=۰/۰۰۱) و

جالب اینکه در بیماران هموزیگوت 4G به‌طور واضحی سقط بیشتری رخ داده است (جدول۲). پلی‌مورفیسم ACE در گروه مورد ۲۹ نفر (۲۲/۵٪) پلی‌مورفیسم هموزیگوت I/I، ۶۲ نفر (۴۸٪) پلی‌مورفیسم D/I و ۳۸ نفر (۲۹/۵٪) پلی‌مورفیسم D/D دیده شد. در صورتی که در گروه شاهد به ترتیب ۲۲ (۲۳/۴٪)، ۴۷(۵۰٪) و ۲۵ (۲۶/۶٪) مشاهده شد که در واقع موتاسیون در بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش بارزی نداشت.

در مورد فاکتور ۱۳ که انواع ژنوتیپ‌های Val 34 و Val Leu 34 را داشت فراوانی هر یک از پلی‌مورفیسم-های مذکور در بیماران به ترتیب ۷۵٪، ۲۳/۳٪ و ۱/۷٪ گزارش شد که تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد مشهود نبود.

بحث

آنالیز پلی‌مورفیسم ژن‌های مؤثر در ترومبوفیلی باید در موارد مختلفی مورد مطالعه قرار گیرد و کشف ارتباط این پلی‌مورفیسمها با سقط مکرر می‌تواند راهکارهای بهتری جهت درمان ارائه کند. براساس نتایج حاصل از این مطالعه پلی‌مورفیسم (4G/4G) ۱ـ PAI در بیماران سقط مکرر شیوع بیشتری دارد. این موتاسیون می‌تواند از طریق افزایش فعالیت پروموتور ژن PAI-1 و سطح پلاسمینوژن فعال، فاکتوری مخاطره‌آمیز برای جنین باشد و ضمن امکان صدمه به جنین باعث سقط خودبخودی گردد (۲۶). همچنین غلظت بالای PAI-1 و ژنوتیپ هموزیگوت PAI-1 (4G/4G) در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد نیز دیده شده است. این مطالعات علاوه بر اثر هموزیگوت PAI-1 (4G/4G)، وجود موتاسیون فاکتور ۱۳ (34Leu) بر لیز شدن فیبرین را مطرح می‌کنند که در نتیجه فعالیت سیستم فیبرینولیز کاهش یافته و مقاومت شبکهٔ فیبرین به فیبرینولیز افزایش پیدا می‌کند (۲۳). مطالعه حاضر نیز تأیید می‌کند که PAI-1 (4G/4G) ممکن است عامل خطری[1] برای سقط مکرر باشد؛ ولی در این مطالعه نقش هم‌افزایی[2] فاکتور ۱۳ (34Leu) تأیید نشد. سایر مطالعاتی که نقش پلی‌مورفیسم PAI-1 (۲۶،۲۷) را در ایجاد ترومبوفیلی مطرح می‌کنند، مؤید یافته‌های این مطالعه می‌باشد. این یافته‌ها ممکن است توضیحی برای سقط مکرر در زنانی باشد که تهاجم کافی تروفوبلاستی ندارند و رسوب فیبرین در گردش خون جفتی در ابتدای بارداری دیده شود (۲۷،۲۸). مطالعه کنونی نشان داد که ژنوتیپ هموزیگویت برای آلل ACE D/D عامل خطری برای سقط خود بخودی در بیماران ایرانی نیست. گرچه در بیماران سفید پوست این ارتباط مشاهده شده است. در صورتی که پلی‌مورفیسم I/D یک فاکتور مؤثر در مرگ ومیر قلبی عروقی در کشورهای غربی و آسیایی است (۱). تفاوت‌هایی از این گونه شاید بتواند اختلافات الگوها بین بیماری‌های انعقادی را در بین جمعیت‌های مختلف توجیه کند. مطالعات دیگری آلل ACE D/D را با افزایش فعالیت PAI-1 و با احتمال فیبرینولیز همراه دانسته‌اند (۲۹). مطالعه‌ای دیگر همراهی پلی‌مورفیسم D/D ژن

1- Risk factor
2- Synergic

ACE را با نتایج نامطلوب زایمان مثل پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین نشان داده است (۳۰). مطالعه حاضر ارتباطی بین پلی‌مورفیسم ACE و سقط خودبخودی در زنان ایرانی مورد مطالعه نشان نداد. این تفاوت می‌تواند مربوط به تفاوت نژادی زنان مورد بررسی در مطالعات متفاوت باشد؛ اما در مطالعهٔ Barley و همکاران، بین نژاد و پلی‌مورفیسم ارتباط بسیار قوی مطرح شده است (۳۱).

همچنین در مطالعهٔ قبلی ما موتاسیون‌های فاکتور ۵ لایدن (G1691A)، MTHFR (C677T) و فاکتور ۲ (G20210A) در بیماران ایرانی مبتلا به سقط مکرر و مقایسهٔ آن با گروه شاهد نشان داد که شیوع موتاسیون فاکتور ۵ لایدن و MTHFR در گروه بیماران بیشتر است (۳۲). این مطالعه و مطالعهٔ قبلی ما نشان می‌دهد که آنالیز PAI-1 (4G)، فاکتور ۵(G1691A) وMTHER (C677T) و فاکتور ۲ (G10210A) باید در بررسی‌های اولیهٔ سقط مکرر مورد توجه قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

از مجموع سه ژن PAI-1، ACE و FXIII تنها جهش 4G/4G در ژن PAI-1 به عنوان فاکتور مؤثر در سقط مکرر بدست آمد ولی در مورد دو ژن دیگر ACE و FXIII در جمعیت ایرانی نتایج معنی‌دار بدست نیامد. با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه و مطالعات قبلی بررسی موتاسیون‌های ژن‌های PAI-1، فاکتور V و MTHFR در خانم‌های با سابقه سقط مکرر می‌تواند راه‌گشا باشد. همچنین با توجه به عدم مشاهده موتاسیون دو ژن دیگر در جمعیت مورد مطالعه، بررسی این ژنها در تعداد بیشتری از بیماران ایرانی و نیز استفاده از روش‌هایی همچون تعیین توالی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از زحمات فراوان سرکار خانم قاسمی و همکاران محترم گروه ژنتیک تولید مثل پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی- ابن‌سینا و درمانگاه زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی (ره) برای همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1- 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(11):2473-2477.

2- Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. Clin Appl Thromb Hemost. 2000;6(3):115-25.

3- Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. J Clin Pathol. 2000;53:573-580.

4- Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:111.

5- Kempf Haber M, Klimek M. Thrombophilia in pregnancy and its influence on venous thromboembolism and recurrent miscarriages. Przegl Lek. 2005;62(3): 164-8.

6- Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. Am J Reprod Immunol. 2003; 49:1-13.

7- Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;32:318-321.

8- Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. Clin Appl Thromb Hemost. 2005;11(1):1-13.

9- Pickering W, Marriott K, Regan L. G20210A prothrombin gene mutation: prevalence in a recurrent miscarriage population. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7(1):25-8.

10- Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk

Muszbek L. A Modified, Optimized Kinetic Photometric Assay for the Determination of Blood Coagulation Factor XIII Activity in Plasma. Clin Chem. 2000;46:1946-1955.

23- Kohler HP. Role of blood coagulation factor XIII in vascular diseases. Swiss Med Wkly. 2001;27:131(3-4):31-4.

24- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988;11;16(3):1215.

25- Reiner AP, Schwartz SM, Frank MB, Longstreth WT Jr, Hindorff LA., Teramura G, et al . Polymorphisms of coagulation factor XIII subunit A and risk of nonfatal hemorrhagic stroke in young white women. Stroke. 2001;32(11):2580-6.

26- Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S,et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11 (7):657-62.

27- Gris JC, Neveu S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved JF. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. J Lab Clin Med. 1993; 122(5):606-15.

28- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism. 1999;48(12): 1589-95.

29- Wiwanitkit V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: I and D alleles from some different countries. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10(2):179-82.

30- Mello G, Parretti E, Gensini F, Sticchi E, Mecacci F, Scarselli G, et al. Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia: role of ACE I/D polymorphism. Hypertension. 2003; 41(4):932-7.

31- Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: Association with ethnic origin. J Hypertens. 1994;12:955.

32- Behjati R, Modarressi MH, Jeddi-Tehrani M, Dokoohaki P, Ghasemi J, Zarnani AH, et al. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion. Ann Hematol. 2006; 85(4):268-71.

factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. J Thromb Haemost. 2005;3(10):2178-84.

11- Mtiraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, Gris JC, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;119(2):164-70.

12- Mjoub T, Mtiraoui N, Tamim H, Hizem S, Finan RR, Nsiri B, et al. Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages .Am J Hematol. 2005;80(1):12-9.

13- Couto E, Barini R, Zaccaria R. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia?. Sao Paulo Med J. 2005;123 (1):15-20.

14- Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymerphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. Reproduction. 2006;131(2):395-401.

15- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10(4): 323-34.

16- Kotze MJ, La Grange C, Mansvelt EPG. Rapid thrombophilia genetic test facilitates prenatal care for mother and child .SA Fam Pract. 2005;47(7):50-51.

17- Tsanadis G, Vartholomatos I, Korkontzelos F, Avgoustatos G, Kakosimos A, Sotiriadis A et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. Hum Reprod. 2002;17(2):314-319.

18- Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 Gene 4G/5G Genotype: A Risk Factor for Thrombosis in Vessels of Internal Organs. Am J Hematol. 2002;71:89-93.

19- Charles J, Glueck MD, Michael J, Kupferminc MD. Genetic Hypofibrinolysis in Complicated Pregnancies. Obstet Gynecol. 2001;97:44-48.

20- Badenhop RF, Wang XL, Wilcken DE. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation. 1995;91(6): 1655-8.

21- Bereczky Z, Katona E, Muszbek L. Fibrin Stabilization (Factor XIII), Fibrin Structure and Thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003/2004;33:430-7.

22- Karpati L, Penke B, Katona E, Balogh I, Vamosi G,