

Comparison the Anti- β 2GP1 Autoantibody Level in Serum of Pregnant Women with History of Recurrent Miscarriage and Healthy Women in Gorgan

Bazzazi, H. (MSc)

Instructor of Immunology, Department of Laboratory Sciences, Gorgan Branch of Islamic Azad University, Gorgan, Iran.

Govahi, M. (MD)

Gynecologist & Obstetrician, Department of Gynecology & Obstetrics, Hakim Jorjani hospital, Gorgan, Iran.

Jahazi, A. (MSc)

Instructor of Midwifery, Department of Midwifery, Gorgan Branch of Islamic Azad University, Gorgan, Iran

Alizadeh, Sh. (MD)

Pathologist, Laboratory of Pathology, Hakim Jorjani hospital, Gorgan, Iran

Naeimi Tabiee, E.(MD)

Assistant Professor, Department of Pathology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Mokaram, R. (MA)

Instructor of Department of mathematics, Gorgan Branch of Islamic Azad University, Gorgan, Iran

Davarpanah, M R. (BSc)

Department of Laboratory Sciences, Gorgan Branch of Islamic Azad University, Gorgan, Iran.

Corresponding Author: Bazzazi, H.

Email: hadi.bazzazi@gmail.com

Received: 14/Sep/2011

Revised: 7/Sep/2012

Accepted: 13/Sep/2012

Abstract

Background and objectives: Recurrent miscarriage (RM) is one of the most common reproductive disorders, generally considered to be the loss of three or more pregnancies before viability. One of the causes of this disorder is the immunological factors such as autoantibodies associated with anti-phospholipid syndrome.

Material and Methods: this case-control study was conducted on 80 pregnant women divided into two equal groups of healthy and RM women in Gorgan. The subjects were asked to fill out a questionnaire and examined by a gynecologist to distinguish their condition, healthy or RM. The blood samples were kept at -20°C and assessed by both ELISA 96 and automated ELISA processor with single dose ready-to-use test to measure β 2GP1 autoantibodies of IgM and IgG.

Results: the results indicate that % 7.5 of RM patients are seropositive for Anti- β 2GP1 IgG, and % 5 for Anti- β 2GP1 IgM, but in healthy pregnant, % 7.5 are seropositive for Anti- β 2GP IgG, and % 7.5 for Anti- β 2GP1 IgM. Family history of abortion in RM group (33.5%) is significantly higher than healthy one (17.5%).

Conclusion: based on the results, the difference between the level of Anti- β 2GP1 IgM and Anti- β 2GP IgG in case and control groups is not significant, but the production of this autoantibody is associated with pregnancy.

Key words: Autoantibody, Antiphospholipid syndrome, Recurrent Miscarriage

دارای رتبه علمی - پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی

مقایسه سطح سرمی آنتی بتا دو گلیکوپروتئین 1 در سرم خانم های باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار سالم در شهر گرگان

چکیده

زمینه و هدف: سقط مکرر از شایع ترین اختلالات تولید مثل است و به از دست رفتن سه دفعه یا بیشتر بارداری قبل از ایجاد حیات درجنین گفته می شود. یکی از دلایل این عارضه عوامل ایمنولوژیک مانند اتوآنتی بادی های همراه با سندرم آنتی فسفولیپید می باشد.

روش بررسی: این بررسی از نوع موردی - شاهدهی بود که در دو گروه چهل نفری از خانم های باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار سالم، شهرستان گرگان انجام شد. برای تمام افراد داوطلب بیمار و سالم پرسشنامه ای تکمیل و معاینات بالینی توسط پزشک متخصص زنان جهت تشخیص موارد بیماری و یا سلامت انجام شد. نمونه های سرم پس از جداسازی از خون وریدی تا زمان انجام آزمایش در دمای $20^{\circ}C$ - نگهداری و در هنگام آزمایش با دو روش الیزا 96 آزمونی و آنالیز اتوماتیک تک آزمونی میزان اتوآنتی بادی $Anti-\beta 2GP1$ در سرم برای هر کدام از کلاسهای IgG و IgM به طور مجزا اندازه گیری گردید.

یافته ها: نتایج این بررسی نشان داد که در سرم 7/5% از هر دو گروه بیماران و افراد سالم آنتی بادی از کلاس IgG علیه $\beta 2GP1$ وجود دارد. نتایج این بررسی نشان داد که فراوانی موارد مثبت آنتی بادی از کلاس IgM علیه $\beta 2GP1$ در سرم گروه بیماران 5% و افراد سالم 7/5% است. همچنین این بررسی نشان داد که سابقه خانوادگی سقط در افراد درجه یک، در بین بیماران 33/5% و در میان زنان سالم 17/5% است.

نتیجه گیری: بین سطح سرمی آنتی بادی علیه $\beta 2GP1$ از کلاس IgG و IgM در خانم های باردار با سابقه سقط مکرر با خانم های باردار سالم از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت، اما تولید این آنتی بادی همراه با حاملگی در برخی از خانم های باردار است. سابقه خانوادگی سقط در دو گروه افراد بیمار و سالم تفاوت معنی دار دارد.

واژه های کلیدی: اتو آنتی بادی، سندرم آنتی فسفولیپید، سقط مکرر

هادی بزازی

دانشجوی دکتری پزشکی مولکولی، عضو هیات علمی
دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، گرگان، ایران

میترا گواهی

متخصص زنان، بیمارستان حکیم جرجانی، گرگان، ایران

اعظم جهازی

مری گروه مامایی، عضو هیات علمی دانشگاه آزاد
اسلامی واحد گرگان، ایران

شهریار علیزاده

متخصص پاتولوژی، بیمارستان حکیم جرجانی، گرگان،
ایران

اسماعیل نعیمی

استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان،
گرگان، ایران

رضا مکرم

مری، عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد
گرگان، ایران

محمد رضا داور پناه

کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد
گرگان، گرگان، ایران

نویسنده مسئول: هادی بزازی

تلفن: 0171-3353000

پست الکترونیک:

hadi.bazzazi@gmail.com

آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، گروه

علوم آزمایشگاهی، کد پستی 39975 - 49147

وصول مقاله: 90/6/14

اصلاح نهایی: 91/6/17

پذیرش مقاله: 91/6/23

آدرس مقاله:

بزازی ه، گواهی م، جهازی ا، علیزاده ش، نعیمی ا، مکرم ر، داور پناه م ر " مقایسه سطح سرمی آنتی بتا دو گلیکوپروتئین 1 در سرم خانم های باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار سالم در شهر گرگان ". مجله علوم آزمایشگاهی پاییز و زمستان، 1391 دوره ششم (شماره 2): 14-8

سقط مکرر (Recurrent Miscarriage) از شایع ترین اختلالات تولید مثل است و به از دست رفتن سه دفعه یا بیشتر بارداری قبل از ایجاد حیات در جنین گفته می شود. در 50 درصد خانم های مبتلا به سقط تکراری علت واضحی برای این مسئله پیدا نشده است. عوامل مختلفی نظیر اختلالات سیستم ایمنی مادر، اختلالات ژنتیک در والدین یا جنین، اختلالات هورمونی، اختلالات آناتومیک رحم و عفونت ها می توانند سبب سقط مکرر شوند (1). یکی از عوامل ایمنولوژیک مورد توجه اتوآنتی بادی های همراه با سندرم آنتی فسفولیپید (APS) هستند که در ارتباط با انواع بیماری های اتوایمیون می باشند. به طور تقریبی در 15 تا 20 درصد از خانم های باردار که دارای آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی هستند مشکلات بارداری مشاهده شده است. اتوآنتی بادی های ضد فسفولیپیدی به پروتئینهای دارای بار منفی متصل به فسفو لیپیدها یا فسفولیپیدهای غشای سلولی وصل می شوند. در حالت طبیعی سطح درونی غشای سلولی در معرض دید سیستم ایمنی قرار نمی گیرد. از این رو تولید آنتی بادی های ضد فسفو لیپیدی پاسخی به هر فرایند تخریبی است که منجر به در معرض قرار دادن سطح داخلی غشای سلولی گردد (2). وجود آنتی بادی های آنتی فسفولیپیدی در زنان باردار از اهمیت بسزایی برخوردار است، زیرا باعث اختلال در عملکرد جفت می شود. این آنتی بادی ها میل به ایجاد لخته خونی را در عروق افزایش می دهند و در برخی از بارداری ها می توانند سبب از دست رفتن جنین به علت لخته شدن خون در عروق جفت تازه تشکیل شده گردند (3). یکی از مکانیزم های پیشنهادی در ایجاد لخته آن است که آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی می توانند در عملکرد طبیعی برخی از پروتئین های متصل به فسفولیپیدها در تنظیم فرایند مهار ایجاد ترومبوز اختلال ایجاد نمایند. از جمله پروتئین های دارای ویژگی آنتی کوآگلانسی، بتا دو گلیکوپروتئین یک (β2GPI) است. این پروتئین آنتی ژن اصلی در سندرم آنتی فسفولیپید است و اتو آنتی بادی تولید

شده بر علیه β2GPI بیشترین ارتباط را با نشانه های بالینی این بیماری که شامل ترومبوز عروقی و سقط جنین هستند را دارد (4 و 5). نشان داده شده است که بخش های کاتیونیک ملکول پروتئینی β2GPI ساخته شده توسط سلول های دیگر، در ناحیه شماره پنج به فسفولیپیدهای دارای بار منفی سطح غشای سلول های تروفوبلاستی به طور اکتسابی می چسبند و در نتیجه اتو آنتی بادی های ضد β2GPI با اتصال به آنها، به طور مستقیم بر عملکرد سلول های تروفوبلاستی اثر می گذارند و موجب کاهش توانایی مهاجرت، تهاجم و تمایز سلول های جفتی می شوند. علاوه بر این آنتی بادی های ضد β2GPI می توانند با اتصال به سلول های اندوتلیال رگ ها سبب ایجاد حالت پیش التهابی در جفت گردند (6 و 7). تجربیات Pierangeli و همکاران بر روی مدل های حیوانی نشان داد که ارایه آنتی بادی های ضد فسفو لیپیدی منجر به عوارض ترومبوزی رگ ها، از جمله از دست رفتن جنین می شود (8). نتایج کار Arad و همکاران که در طی آن آنتی بادی های ضد β2GPI از سرم سه بیمار مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید و تزریق موش نشان داد که آنتی بادی ها از کلاس IgG ترومبوژنیک هستند (9). مطالعات تجربی Robertson و همکاران بر روی مدل حیوانی نشان داد که تزریق آنتی بادی مونوکلونال ضد β2GPI سبب از دست رفتن بارداری می شود (10). نتایج بررسی Chamley و همکاران نشان دادند که آنتی بادی های ضد β2GPI دارای اثرات منفی بر روی رشد تروفوبلاست جفت است (11). نتایج دو مطالعه جداگانه که توسط Adler و Katsuragawa و همکاران نشان داد که آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی در شرایط آزمایشگاهی از فیوژن سلول های تروفوبلاست، ترشح هورمون hCG و گسترش تروفوبلاست جلوگیری می کنند (12 و 13). بررسی Iverson و همکاران نشان داد که آنتی بادی های ضد β2GPI گروهی ناهمگون از اتوآنتی بادی ها می باشند که ناحیه های متفاوتی از پروتئین β2GPI را شناسایی می کنند (14).

با توجه به آنکه آنتی بادی های ضد فسفولیپید از جمله معدود عوامل از دست رفتن بارداری است که بالای 70 درصد قابل درمان می باشند و درمان می تواند سبب موفقیت در بارداری های بعدی گردد. در این بیماران امکان بارداری وجود دارد اما امکان نگهداری جنین نیست، دستیابی به آمار فراوانی این عوامل خطر در منطقه از اهمیت زیادی برخوردار است. در میان عوامل ایمونولوژیک و آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی به اتوآنتی بادی Anti-β2GPI در ایران کمتر پرداخته شده است و تعیین این اتوآنتی بادی هنوز به طور گسترده به عنوان یکی از معیار های روتین تشخیصی برای سندرم آنتی فسفولیپید به کار نمی رود، در حالیکه سایر آزمایشات کلاسیک شامل آنتی کاردیولپین و آنتی کوآگولانت لوپوسی ممکن است در یک فرد بیمار منفی شود. با توجه به کافی نبودن مطالعات سرواپیدمیولوژیک در این زمینه بر آن شدیم تا در این مطالعه سطح سرمی اتوآنتی بادی های Anti-β2GPI را در خانم های باردار با سابقه سقط مکرر را با خانم های باردار سالم شهر گرگان مورد مقایسه و ارزیابی قرار دهیم.

روش بررسی

این بررسی از نوع موردی - شاهدهی بود که به صورت توصیفی مقطعی در دو گروه چهل نفری از خانم های باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار سالم، در سال 1389 در شهرستان گرگان انجام شد. نمونه گیری به صورت غیراحتمالی بود و گروه مورد، از بین بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حکیم جرجانی و همچنین بستری در مرکز آموزشی درمانی دزبانی شهر گرگان انتخاب شدند. معیارهای ورود در افراد بیمار عبارت بودند از: کلیه زنان بارداری که در آنها سابقه سقط مکرر توسط پزشک متخصص زنان تشخیص داده شده و تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند. معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری های سیستمیک مزمن، عدم بارداری، مصرف داروهای ضد التهابی و سرکوب کننده ایمنی و عدم رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. معیارهای

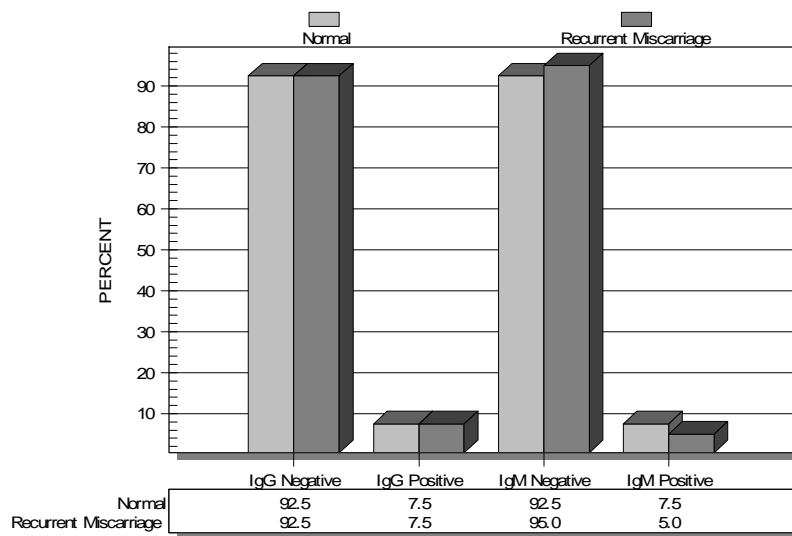
ورود در گروه شاهد زنان بارداری بودند که سابقه سقط نداشتند، و از نظر سن همسان بیماران باشند و در نهایت تمایل به شرکت در مطالعه داشتند. خون بیماران در مرحله بیماری و در زمان مراجعه تهیه و سرم تا زمان انجام آزمایش در فریزر 20- درجه سانتیگراد نگهداری شد. آزمایشات سرولوژیک برای تعیین آنتی بادی های ضد β2GPI از کلاسهای IgG و IgM با دو روش ELISA، با استفاده از کیت تجارتي (GENESIS Diagnostics U.K.) طبق روش کار سازنده مربوطه دوبار به انجام رسید. جهت افزایش اعتبار نتایج آزمون الیزا، کلیه نتایج مثبت به همراه همان تعداد از نتایج منفی با دستگاه آنالایزر چند پارامتری Chorus (DIESSE Diagnostica Senese, Italy) که بر مبنای کالریمتری به طور خودکار هر یک از نمونه ها را به طور منفرد و جداگانه مورد سنجش قرار می دهد، طبق روش کار سازنده دوباره مورد سنجش قرار دادیم. اطلاعات توسط پرسشنامه، معاینه، تست های سرولوژیکی جمع آوری شد. پس از جمع آوری داده ها و ورود آنها به نرم افزار آماری EPI-INFO (C.D.C., U.S.A.) جداول و نمودار های لازم جهت توصیف اولیه داده ها ترسیم و جهت مقایسه بین برخی متغیر ها از آزمون های x^2 - test، و آزمون دقیق فیشر در صورت لزوم استفاده شد.

یافته ها

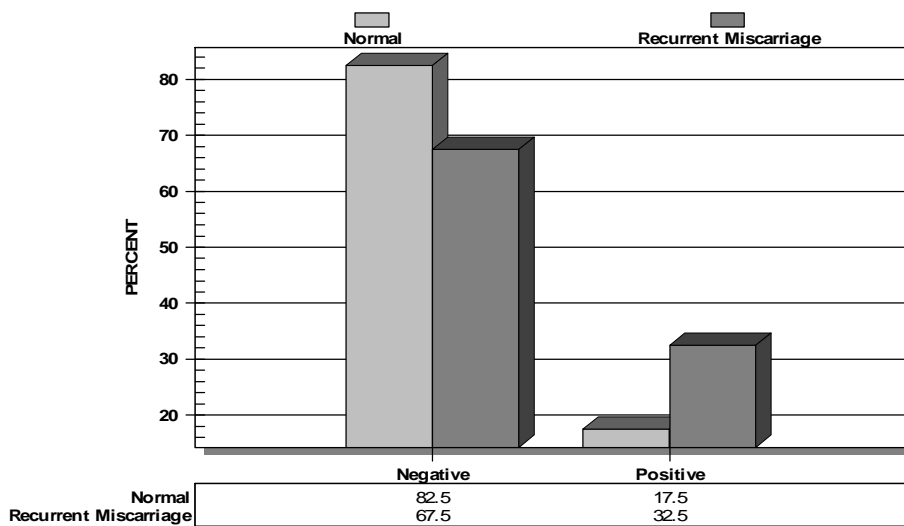
این مطالعه در مجموع بر روی 80 شرکت کننده، شامل 40 زن باردار با سابقه سقط مکرر و 40 زن باردار سالم به انجام رسید. میانگین سنی در گروه بیماران $4/62 \pm 30/2$ سال (18 تا 46 سال) و میانگین سنی در گروه سالم $4/63 \pm 25/92$ سال (17 تا 34 سال) بود که $P > 0.05$ محاسبه شد و تفاوت سنی بین دو گروه معنی دار نبود. میزان تحصیلات کمتر از دیپلم در بین افراد سالم 5/58% و در بین بیماران مبتلا به سقط مکرر 82/1% بود. در میان افراد سالم 87/8% خانه دار و در میان بیماران مبتلا به سقط مکرر 97/4% خانه دار بودند. نتایج مربوط به فراوانی آنتی بادی علیه β2GPI از کلاس های IgG و IgM در سرم گروه های بیمار و شاهد در نمودار

شماره یک نشان داده شده است. داده های مربوط به دو روش الایزا و تک آزمونی خودکار سنجش آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ منطبق با یکدیگر بودند ($P > 0.05$). نتایج مطالعه ما نشان می دهد که در سه تن از 40 نفر مادران باردار سالم و همچنین سه تن از 40 نفر از گروه مادران باردار مبتلا به سقط مکرر، اتو آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ از کلاس IgG وجود دارد. در زمینه ارتباط بین بارداری همراه با سابقه سقط مکرر،

با فراوانی آنتی بادی علیه $\beta 2GPI$ از کلاس IgM وجود دارد. برای IgM نیز $P > 0.05$ محاسبه شد و ارتباط معنی داری وجود ندارد. نتایج این بررسی در زمینه سابقه فامیلی سقط در بین افراد درجه یک گروه های تحت مطالعه (نمودار شماره 2) نشان داد که در بین زنان همراه با سابقه سقط مکرر 33/5% و در زنان باردار سالم 17/5% است، که از نظر آماری معنی دار است ($P < 0.05$).



نمودار 1 - در صد فراوانی آنتی بادی های ضد $\beta 2GPI$ از کلاسهای IgG و IgM در سرم زنان باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار نرمال در شهر گرگان در سال 1390



نمودار 2 - در صد فراوانی سابقه فامیلی سقط مکرر در میان زنان باردار با سابقه سقط مکرر و خانم های باردار نرمال در شهر گرگان در سال 1390

یک مطالعه کوهورت بر روی 54 زن باردار دارای سابقه سقط مکرر نشان داد که آنتی بادی علیه $\beta 2\text{GPI}$ به ترتیب در 12 درصد و 1/5 در صد از موارد بیماری و کنترل حضور دارد و نتیجه گیری کرد که این اتوآنتی بادی باید به عنوان یک عامل خطر از دست رفتن بارداری در نظر گرفته شود (20). بعلاوه بررسی Mezzesimi و همکاران بر روی 77 خانم باردار نشان داد که آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ در میان انواع اتو آنتی بادی های جستجو شده بطور معنی داری، در موارد منجر به سقط خودبخودی از فراوانی بیشتری برخوردار است بطوری که فراوانی آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ در خانم های باردار مبتلا به سقط خودبخودی 49 در صد و در خانم های باردار سالم 13 در صد بود. در این میان بالاترین میزان در گروه بیمار مربوط به آنتی بادی های کلاس IgM با فراوانی 42 در صد است. (21). دلایل اصلی برای این نتایج متناقض می تواند ناشی از تفاوت های جغرافیایی و همچنین نژادی جمعیت های مورد مطالعه و همچنین عدم وجود یک روش استاندارد بین المللی در سنجش آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ باشد. تفاوت در میزان Cut off این تست در کیت های تشخیصی Anti- $\beta 2\text{GPI}$ که توسط شرکت های مختلف بین المللی تولید می شوند، می تواند موجب تفاوت در تعیین مقیاس مثبت شدن آزمون گردد. در عین حال تفاوت های نژادی و قومیتی می تواند این اثر را تشدید نماید. تفاوت های جغرافیایی از این جهت مهم می باشد که مطالعات متعدد نشان دهنده همسانی توالی پروتئین $\beta 2\text{GPI}$ با برخی از میکروارگانیزم های پاتوژن مانند سائتومگالوویروس، ویروس ایشتان بار، استافیلوکوک ها و استرپتوکوک ها است که دارای شیوع متفاوت در مناطق مختلف جغرافیایی هستند (22). تقلید مولکولی این پاتوژن ها می تواند موجب تحریک سیستم ایمنی به تولید آنتی بادی های بیماریزا بر علیه برخی از اپی توپهای همسان با $\beta 2\text{GPI}$ گردند. بررسی بر روی مدل های حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که ایمن سازی با برخی ترکیبات میکروبی مانند لیپوپلی ساکارید باکتریایی سبب توسعه آنتی بادی های

یافته های مطالعه ما نشان می دهند که بین حضور اتوآنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ با سابقه سقط مکرر در خانم های باردار شهر گرگان ارتباط معنی داری وجود ندارد ($p > 0.05$). این یافته هم راستا با نتایج پژوهش های متعددی است. از جمله در مطالعه Franklin و همکاران بر روی 90 زن در دو گروه 45 نفری مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید و مبتلا به سقط مکرر نشان داده شد که در 22 درصد از مبتلایان به APS و در فقط دو درصد از مبتلایان به سقط مکرر نتایج برای آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG مثبت شده است و ارتباط معنی داری بین سقط مکرر و این آنتی بادی یافت نشد (15). همچنین در بررسی مقایسه ای Chong و همکاران بر روی 123 زن زیر 40 سال با سابقه از دست دادن بارداری نشان داده شد که تنها در یک مورد نتیجه آزمایش برای آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgG مثبت شده است و در هشت تن از آنها آنتی بادی از کلاس IgM مثبت بود بنابراین همبستگی بین این آنتی بادی در میان جمعیت مورد مطالعه یافت نشد (16). همچنین نتایج کار پژوهشی Lee و همکاران بر روی 141 زن مبتلا به سقط مکرر و 152 زن باردار نرمال نشان داد که سطح سرمی آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ در دو گروه مشابه است و از این رو تفاوت آماری بین آنها مشاهده نگردید (17). یافته های مطالعه Balasch و همکاران نیز بر روی یک گروه 100 نفری از زنان با سابقه سقط مکرر و یک گروه 60 نفری از زنان باردار سالم، تنها در یک تن از زنان گروه بیمار آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ تشخیص داده شد و از اینرو تفاوتی را در فراوانی سرمی این آنتی بادی نشان نداد (18). اما از سوی دیگر نتایج منتشر شده مطالعات دیگر نشان دهنده ارتباط معنی دار بین سابقه سقط مکرر و اتو آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ است. از جمله در مطالعه Stern و همکاران بر روی 327 زن با سابقه سقط مکرر و 105 زن باردار سالم، نشان داده شد که آنتی بادی ضد $\beta 2\text{GPI}$ از کلاس IgM فقط در 11/3 در صد از زنان دارای سابقه سقط مکرر وجود دارد و از این رو این آنتی بادی از کلاس IgM و نه از کلاس IgG دارای ارتباط معنی داری ($P < 0.0005$) با سقط مکرر است (19). همچنین نتایج بررسی Alijotas-Reig و همکاران در

ارتشاح سلول های ماکروفاژی و نوتروفیلی به منطقه دسیدوای رحم می گردند (26). همچنین در حال حاضر اگر چه مطالعات مختلف نشان دهنده نقش جداگانه برخی از اتو آنتی بادی ها در سقط مکرر است اما هنوز بطور روشن مشخص نیست که آیا حضور ترکیبی از چند آنتی بادی می تواند در این روند اثرگذار باشد و احتمالاً موجب تشدید بیماری گردد؟ آیا فقدان یک یا چند اتوآنتی بادی از این مجموعه تاثیری بر روند بیماری دارد؟ یکی از یافته های این بررسی وجود تفاوت معنی دار آماری در سابقه خانوادگی سقط مکرر بین دو گروه افراد بیمار و گروه شاهد است. مطالعات متعدد در نقاط مختلف جهان نشان می دهند که درصد قابل توجهی از حاملگی های منجر به سقط خودبخودی ناشی از ناهنجاری کروموزومی است. بنابراین آنالیز کروموزومی نیز می تواند نقش فاکتور های ژنتیکی را در بروز سقط مکرر در خانم های باردار شهر گرگان روشن نماید. به این ترتیب به نظر می رسد که اتو آنتی بادی ضد $\beta 2GPI$ به تنهایی نقشی در شیوع سقط مکرر در شهر گرگان ندارد. از این رو بررسی سایر اتو آنتی بادی ها و همچنین سایر فاکتور های خطر مانند هورمون ها جهت شناسایی عوامل موثر در این منطقه پیشنهاد می گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، همکاری پرسنل آزمایشگاه های بیمارستان حکیم جرجانی گرگان و مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان سپاسگذاری می نمایند.

References

1. Wilson R. *Recurrent miscarriage and pre-eclampsia: the roles played by the immune system and antioxidants*. World Scientific Publishing Co. 2004; 1-25.
2. Abrahams VM. *Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications*, *Thrombosis Research*. 2009; 124(5): 521-525.
3. Meroni PL, Di Simone N, Testoni C, D'Asta M, Acaia B, Caruso A. *Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss*. *Lupus J*. 2004; 13(9):649-652.

ضد $\beta 2GPI$ و نشانه های شبه APS می شود (23). این وضعیت می تواند سبب القای آنتی بادی های طبیعی دارای واکنش تقاطعی با پروتئین $\beta 2GPI$ گردد که بطور معمول از کلاس IgM هستند. از سوی دیگر پروتئین $\beta 2GPI$ از هفته هفتم بعد از لقاح و در پی بیان آن در بافت های همبند و سنسی شیوتر و فوبلاست جنینی، بطور طبیعی قابل ردیابی است. از این رو این امکان وجود دارد که اتوآنتی بادی ضد $\beta 2GPI$ در پی بیان پروتئین آن بر سطح سلول های تروفوبلاستی تولید شود و افزایش و غالب بودن آنتی بادی از کلاس IgM مربوط به برخورد تازه پروتئین $\beta 2GPI$ با سیستم ایمنی در خانم های باردار در آن زمان باشد (21). در این زمینه نتایج مطالعه پیشین نویسنده نشان داد که در سرم 30 زن غیر باردار و سالم شهر گرگان اتوآنتی بادی ضد $\beta 2GPI$ از کلاس IgM وجود ندارد (24). بنابراین به نظر می رسد که بارداری می تواند سبب تحریک تولید آنتی بادی ضد $\beta 2GPI$ گردد. اما اثرات پاتولوژیک این آنتی بادی در خانم های باردار مبتلا به سقط مکرر می تواند ناشی از حضور هم زمان دیگر عوامل ژنتیکی و یا محیطی باشد و از این رو نمی توان اثر این آنتی بادی را در سقط مکرر به جهت فراوانی برابر آن با خانم های باردار سالم نادیده گرفت. برای مثال غلظت آنتی بادی می تواند دارای نقش مهمی باشد بطوری که نتایج بررسی Mulla و همکاران نشان می دهد که غلظت های بسیار بالای آنتی بادی ضد $\beta 2GPI$ موجب آپوپتوز سلول های تروفوبلاستی می شود (25)، اما غلظت های پایین همان آنتی بادی موجب تحریک سلول های تروفوبلاستی به تولید کموکاین هایی می شود که سبب

4. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. *Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome*. *Blood*. 2007; 109(2): 422-430.
5. Carp HJA, Meroni PL, Shoenfeld Y. *Autoantibodies as predictors of pregnancy complications*. *Rheumatology*. 2008; 47 (3): iii6-iii8
6. D'Ippolito S, Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, Caruso A. *Antiphospholipid antibodies: effects on trophoblast and endothelial cells*. *Am J Reprod Immunol*. 2007; 58(2):150-158.

7. Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Caruso A. *Pathogenic role of anti-β2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin*. Human Reproduction Update. 2007; 13(2): 189–196.
8. Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. *Experimental thrombosis and antiphospholipid antibodies: New insights*. J Autoimmun. 2000; 15(2): 241–247.
9. Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. *Sutton's law and anti-β2GPI antibodies*. Blood. 2011; 117(12): 3253-3255.
10. Robertson SA, Roberts CT, van Beijering E, Pensa K, Sheng Y, Shi T, et al. *Effect of beta2-glycoprotein I null mutation on reproductive outcome and antiphospholipid antibody-mediated pregnancy pathology in mice*. Mol Hum Reprod. 2004; 10(6): 409–416.
11. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. *Action of anticardiolipin and antibodies to beta-2-glycoprotein-i on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death*. Lancet. 1998; 352(9133): 1037-8.
12. Adler RR, Ng AK, Rote NS. *Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR*. Biol Reprod. 1995; 53(4): 905–910.
13. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. *Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion*. Biol Reprod. 1997; 56(1): 50–58.
14. Iverson GM, Reddel S, Victoria EJ, Cockerill KA, Wang YX, Marti-Renom MA, et al. *Use of singlepoint mutations in domain I of beta2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies*. J Immunol. 2002; 169(12):7079–7103.
15. Franklin RD, Hollier N, Kutteh WH. *beta-2-Glycoprotein I as a marker of antiphospholipid syndrome in women with recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril. 2000; 73(3):531-535
16. Chong P, Matzner W, Ching W. *Correlation between beta 2-glycoprotein antibodies and antiphospholipid antibodies in patients with reproductive failure*. Am J Reprod Immunol. 1998; 40(6): 414-417.
17. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch DW, Silver RM. *Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome*. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181(3): 642-648.
18. Balasch J, Reverter JC, Creus M, Tàssies D, Fàbregues F, Carmona F, et al. *Human reproductive failure is not a clinical feature associated with β2 glycoprotein-I antibodies in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients (the antiphospholipid/cofactor syndrome)* Hum. Reprod. 1999; 14 (8): 1956-1959.
19. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. *Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study*. Fertil Steril. 1998; 70(5): 938-944.
20. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, Farran-Codina I, Cabero-Roura L, Vilardell-Tarres M. *Anti-β2-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss*. Fertility and Sterility. 2010; 93 (7): 2330-2336.
21. Mezzesimi A, Florio P, Reis FM, D'Aniello G, Sabatini L, Razzi S, et al. *The detection of anti-β2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2007; 133(2):164-8.
22. Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. *Antiphospholipid syndrome infectious origin*. J Clin Immunol. 2004; 24(1): 12–23.
23. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I. *Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome*. J Clin Invest. 2002; 109(6): 797–804.
24. Bazzazi H, Ahmadi AR, Ramezani MA, Salehi A, Bazouri M. *Association between anti-β2GPI autoantibody with Acute Coronary Syndrome*. J Shahrekord Univ Med Sci. 2009; 2 (11) : 59-65.
25. Mulla M.J, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. *Antiphospholipid Antibodies Induce a Pro-Inflammatory Response in First Trimester Trophoblast Via the TLR4/MyD88 Pathway*. Am J Reprod Immunol. 2009; 62(2): 96–111.
26. Stone S, Pijnenborg R, Vercrusse L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. *The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome*. Placenta. 2006; 27(4-5):457–467.