Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

Arak Medical University Journal (AMUJ)
2015; 18(95): 1-9

Original Article

Investigation of the association between polymorphisms of factor V (G1691A) and factor II (G20210A) with recurrent miscarriage in Iranian patients

Eskandari F[1], Zare Karizi SH[2], Akbari MT[3]*

1- Department of Biology, Sciences & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Department of Biology, Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran
3- Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 21 Oct 2014, Accepted: 17 Dec 2014

Abstract

Background: The pathogenesis of recurrent pregnancy loss includes complex interaction of several genetic and environmental factors. Changes in blood coagulation factors during pregnancy may play an important role in the occurrence of recurrent abortions (RA). Recently, inherited thrombophilia has been considered as a possible cause. Therefore, in this study we have investigated association of factor V (G1691A) and factor II (G20210A) polymorphisms in Iranian patients with recurrent abortions.

Materials and Methods: A total of 203 women participated in this study: 105 women with two or more consecutive unexplained miscarriage as cases and 98 women with at least two healthy children as control group. Total genomic DNA was isolated from Peripheral blood leukocytes. The presence or absence of mutation in the FV (G1691A) and FII (G20210A) polymorphisms were assessed by PCR-RFLP, using *Mnl1* and *HindIII* digestion enzymes, respectively. Finally, data was analyzed using Chi-Square(χ^2) test.

Results: The results showed no statistical significant differences in the prevalence of *FV* (G1691A) and *FII* (G20210A) polymorphisms between patients and control group.

Conclusion: considering the results of this study, these polymorphisms Seem to have no role in etiology of recurrent pregnancy loss in the studied population.

Keywords: *FV*, FII, polymorphism, recurrent pregnancy loss

*Corresponding Author:
Address: Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,Iran
Email: mtakbari@modares.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۸، شماره ۲ (شماره پیاپی۹۵)، اردیبهشت ۱۳۹۴، ۹-۱

بررسی ارتباط چند شکلی‌های فاکتور V (G1691A) و فاکتور(G20210A) II با سندرم سقط مکرر جنین در بیماران ایرانی

فاطمه اسکندری[۱]، شهره زارع کاریزی[۲]، محمد تقی اکبری[۳*]

۱-دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی- ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

۲-استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، ایران

۳- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: در پاتوژنز سقط‌های مکرر جنین عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی دخیل می‌باشند. تغییر فاکتورهای انعقادی خون طی دوران بارداری نقش مهمی در رخداد سقط مکرر جنین دارد. اخیرا ترومبوفیلی ارثی به عنوان عاملی برای سقط مکرر جنین شناخته شده است. بنابر این در این مطالعه ارتباط میان چندشکلی فاکتور V (G1691A) و فاکتور II (G20210A) با سقط مکرر جنین در بیماران ایرانی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در مجموع ۲۰۳ زن در این مطالعه شرکت داشتند؛ ۱۰۵ نفر با حداقل ۲ سقط با علت ناشناخته به عنوان مورد و ۹۸ نفر با حداقل ۲ تولد موفق به عنوان شاهد مطالعه شدند. DNA ژنومی هر فرد از لوکوسیت‌های موجود در خون محیطی استخراج شد. وجود یا عدم جهش در ژن‌های فاکتور V (G1691A) و فاکتور II (G20210A) با روش PCR-RFLP و با استفاده از آنزیم‌های محدودالاثر *Mnl1* و *HindIII* بررسی شد. در نهایت، اطلاعات با استفاده از آزمون آماری مربع کای ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد شیوع چند شکلی‌های فاکتور V (G1691A) و فاکتور II (G20210A) در دو گروه شاهد و مورد از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری ندارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این بررسی، چندشکلی‌های مذکور نقشی در اتیولوژی سقط مکرر جنین در جمعیت مورد مطالعه ندارند.

واژگان کلیدی: فاکتور V، فاکتور II ، چندشکلی، سقط مکرر جنین

***نویسنده مسئول:** تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی

Email:mtakbari@modares.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

مقدمه

«سقط مکرر جنین» به از دست دادن ۲ یا تعداد بیشتری جنین قبل از هفته بیستم بارداری اطلاق می‌گردد و معمولا ۱ تا ۲ درصد بارداری‌ها را شامل می‌شود(۱، ۲). امروزه از سقط مکرر جنین به عنوان یک بیماری چند عاملی یاد می‌شود که دلایل شناخته شده‌ای مانند مشکلات آناتومیکی، مشکلات هورمونی، عوامل عفونی، مشکلات ایمونولوژیکی، ناهنجاری‌های کروموزومی، عفونت‌های رحمی، دیابت، بیماری‌های تیروئیدی، ترومبوفیلی‌های ارثی- اکتسابی و عوامل محیطی دارد. با این وجود، هم‌چنان علت نیمی از سقط‌ها ناشناخته باقی مانده است(۵-۳). از عوامل ژنتیکی سقط مکرر جنین، می‌توان جابه‌جایی‌های متعادل کروموزومی در والدین و شکستگی‌های کروموزومی و در جنین را نام برد(۶، ۷).

نقش ترومبوفیلی در سقط مکرر جنین به طور کامل مشخص نشده، اما مطالعات زیادی در مورد نقش این عوامل با سندرم سقط مکرر جنین صورت گرفته است. برخی این اطلاعات را تایید و برخی دیگر آن را رد نموده‌اند(۱۲-۸). پژوهش‌ها نشان داده‌اند در بیش از ۵۰ درصد زنانی که دچار سقط‌های مکرر با علل نامشخص می‌شوند ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی دیده می‌شود(۱۳).

چند شکلی G1691A در فاکتور V (لیدن) جابه جایی آدنین با گوانین در نوکلئوتید ۱۶۹۱ اگزون ۱۰ است که باعث ایجاد یک mRNA پیش ساز مقاوم به پروتئین C فعال (APC) و در نهایت افزایش تولید ترومبین خواهد شد(۱۳). چندشکلی G20210A در ژن فاکتور II پروترومبین نیز به دلیل جا به جایی آدنین با گوانین موجب افزایش تولید پروترومبین خواهدشد(۱۴).

چندی است که پیدا کردن یک پلی‌مورفیسم شایع مرتبط با سقط- به عنوان مارکر تشخیصی -یکی از دغدغه‌های اصلی محققان به شمار می‌رود. به همین دلیل بررسی پلی‌مورفیسم‌های ذکر شده بار دیگر پیشنهاد می‌شود. امید است که بتوان با استعانت از یافته‌های محققان پیشین، مارکرهای ترومبوفیلی را برای سقط مکرر جنین در جمعیت ایران ارائه نمود.

بنابر این در این مطالعه ارتباط دو چندشکلی در ژن‌های فاکتور V (G1691A) و پروترومبین (G20210A) با سندرم سقط مکرر جنین در دو گروه شاهد و مورد با استفاده از روش PCR-RFLP بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۰۵ زن مبتلا به سندرم سقط مکرر با علت ناشناخته با میانگین و انحراف معیار سن (۲۷/۷±۵/۰۳) که حداقل ۲ سقط قبل از هفته بیستم بارداری داشتند به عنوان مورد انتخاب شدند. گروه مورد به گونه‌ای انتخاب شدند که فاقد مشکلات آناتومیکی رحم، مشکلات سیتوژنتیکی، مشکلات هورمونی، مشکلات ایمونولوژیک و اختلالات اسپرم همسر باشند. به همین منظور به بیماران پیشنهاد شد آزمایش‌های تعیین کاریوتیپ خانم و آقا، اسکن فراصوتی واژینال، اندازه گیری FBS, LH ,PRL, TSH, T3, T4، ارزیابی فاکتورهای ترومبوفیلی پروتئین، پروتئین C، آنتی ترومبین III ، PTT ، S, PT، TORCH Study، Anti-dsDNA ، آزمایش‌های ایمنولوژی (APA, ACA, ANA, TPOAb, TgAb) و آنالیز اسپرم (شمارش اسپرم، حجم pH، مورفولوژی، جنبندگی) را انجام دهند. این زنان طی سال‌های ۱۳۸۹تا ۱۳۹۱ از نقاط مختلف ایران به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران-دکتر اکبری مراجعه کرده بودند. در مقابل، ۹۸ زن که حداقل ۲ تولد موفق داشته و فاقد سابقه سقط نیز بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. میانگین و انحراف معیار سن این افراد ۳۰±۴/۶۶ بود. افراد هر گروه پس از دریافت آگاهی‌های لازم، فرم رضایت‌نامه را تکمیل کردند. سپس ۵ میلی‌لیتر خون محیطی از آنان درلوله‌های حاوی EDTA دریافت شد. نمونه DNA این افراد با روش نمک اشباع استخراج شد(۱۵).

تکثیر با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای هر قطعه انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت بررسی

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

چند شکلی‌های G1691A فاکتور V و G20210A فاکتور II و طول محصولات PCR برای هر پرایمر در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول۱. توالی پرایمر های مورد استفاده و طول محصولات PCR جهت بررسی چندشکلی G1691A فاکتور V و G20210A فاکتور II

نام پرایمر	توالی پرایمر	اندازه محصول (bp)
G1691A-F	GGA ACA ACA CCA TGA TCA GAG CA	291
G1691A-R	TAG CCA GGA GAC CTA ACA TGT TC	
G20210A-F	CCG CTG GTA TCA AAT GGG	345
G20210A-R	CCA GTA TTA CTG GCT CTT CCT G	

واکنش PCR برای هر دو چندشکلی در حجم ۲۵ میکرولیتر حاوی ۵۰ نانوگرم DNA ژنومیک، ۲/۵ میکرولیتر بافر 10X PCR، ۰/۲۵ میلی‌مولار از هر dNTPs، ۱/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$، ۷-۵ پیکو مول از هر پرایمر و ۰/۵ واحد آنزیم DNA پلیمراز Taq (شرکت سیناژن ایران) صورت گرفت. تکثیر در ۳۲ سیکل، دمای۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، ۶۳ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت۱ دقیقه انجام شد. دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد و طویل‌سازی نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. جهت شناسایی چند شکلی‌های فاکتور V (G1691A) و فاکتور II (G20210A) ، محصول PCR مربوطه به ترتیب با استفاده از آنزیم‌های محدودالاثر *MnlI* و *HindIII* مورد هضم آنزیمی قرار گرفت.

محصول PCR جهت بررسی چندشکلی فاکتور V، طولی معادل 291bp خواهد داشت. برش آنزیمی در ژنوتیپ GG سه قطعه ۱۵۸، ۹۴ و ۳۶ جفت بازی ایجاد خواهد کرد. در حالی‌که در آلل A یک جایگاه برش از بین خواهد رفت و دو قطعه ۱۳۰ و ۱۵۸ جفت بازی به وجود خواهد آمد.

در مورد چند شکلی G20210A فاکتور II، محصول PCR طولی معادل ۳۴۵ جفت باز خواهد داشت که وجود آلل A یک جایگاه برش برای آنزیم *HindIII* ایجاد خواهد کرد و در نتیجه دو قطعه ۳۲۲ و ۲۳ جفت بازی ایجاد خواهد نمود و فقدان این آلل جایگاه برش را از بین خواهد برد.

محصولات PCR پس از هضم آنزیمی روی ژل آکریل آمید ۱۲ درصد برده شد و پس از رنگ‌آمیزی با نیترات نقره، نتایج حاصله تحلیل شد.

مشاهدات وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ شد و توزیع ژنوتیپ‌های هر جهش، فراوانی هموزیگوت و هتروزیگوت‌ها در دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از مربع کای پیرسون و تست دقیق فیشر مورد سنجش قرار گرفت. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. مقدار p و میزان خطر نسبی محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این تحقیق چندشکلی ژن‌های G1691A فاکتور V و G20210A فاکتور II در ۹۸ زن که حداقل ۲ تولد موفق داشتند و ۱۰۵ زن مبتلا به سندرم سقط مکرر با استفاده از روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج به دست آمده در فاکتور V، فراوانی آلل A به طور کلی در جمعیت مورد بررسی پایین است؛ به طوری که فراوانی آلل G در کل جمعیت (مورد و شاهد هر دو) ۹۷ درصد و فراوانی آلل A ۳ درصد می‌باشد. فراوانی ژنوتیپ GG در گروه بیماران، ۹۴ درصد و در گروه شاهد، ۹۹ درصد بوده و ژنوتیپ GA در افراد مبتلا به سقط مکرر دیده نشد و در گروه شاهد تنها یک نفر واجد این ژنوتیپ بود. در این گروه شش نفر واجد ژنوتیپ AA بودند. این تفاوت مشاهده شده در میان ناقلان آلل A، تفاوت معنی‌داری نمی‌باشد(p=۰/۰۶)(جدول۲).

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

جدول ۲. فراوانی آللی، ژنوتیپی و بررسی سطح معنی‌داری برای چند شکلی G1691A فاکتور V

	کل افراد مورد مطالعه		بیمار		شاهد		p
آلل	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
G	۳۹۳	٪۹۷	۱۹۸	٪۹۴	۱۹۵	٪۹۹	۰/۰۰۳
A	۱۳	٪۳	۱۲	٪۶	۱	٪۱	
ژنوتیپ							
GG	۱۹۶	٪۹۷	۹۹	٪۹۴	۹۷	٪۹۹	۰/۰۶
GA	۱	٪۰	۰	٪۰	۱	٪۱	*
AA	۶	٪۳	۶	٪۶	۰	٪۰	

* محاسبه با استفاده از تست دقیق فیشر

در مورد چندشکلی فاکتور II فراوانی ژنوتیپ AA در کل جمعیت صفر و فراوانی ژنوتیپ GG و GA در گروه بیمار و شاهد مشابه بود. بنابراین ارتباط معنی‌داری بین این چندشکلی و سقط مکرر جنین وجود ندارد(p=۱)(جدول۳). لازم به ذکر است که جمعیت‌های مورد بررسی از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کردند. در نهایت نتایج آنالیز آماری با استفاده از آزمون مربع کای نشان داد وجود آلل A در هر دو چندشکلی، ارتباط معنی‌داری با سندرم سقط مکرر جنین در جمعیت مورد بررسی ندارد.

جدول ۳: فراوانی آللی، ژنوتیپی و بررسی سطح معنی داری برای چندشکلی G20210A فاکتور II

	کل افراد مورد مطالعه		بیمار		شاهد		p
آلل	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
G	۴۰۴	٪۱۰۰	۲۰۹	٪۱۰۰	۱۹۵	٪۹۹	۱
A	۲	٪۰	۱	٪۰	۱	٪۱	
ژنوتیپ							
GG	۲۰۱	٪۹۹	۱۰۴	٪۹۹	۹۷	٪۹۹	۱
GA	۲	٪۱	۱	٪۱	۱	٪۱	
AA	۰	٪۰	۰	٪۰	۰	٪۰	

* محاسبه با استفاده از تست دقیق فیشر

بحث

براساس نتایج حاصل از این مطالعه، دو چندشکلی G20210A فاکتور II و G1691A فاکتور V تفاوت معنی‌داری در دو گروه مورد و شاهد نداشتند. بنابراین نمی‌تواند خطر سقط را در جمعیت مورد مطالعه افزایش دهد. عدم ارتباط میان چندشکلی FV و سندرم سقط مکرر جنین در مطالعات باقری و همکاران(شمال غربی ایران) نیز دیده شده است(p=۱)(۴). اما مطالعات ترابی و همکاران، بهجتی و همکاران، تفاوت معنی‌داری را برای این چندشکلی در دو گروه بیمار و شاهد نشان دادند(به ترتیبp=۰/۰۱۶ وp<۰/۰۰۱) (۵، ۷). این تناقض در نتایج می‌تواند نتیجه تفاوت در شیوع آلل 1691A در مناطق مختلف باشد. به عنوان مثال شیوع آن در ایران از صفر درصد (جمعیت‌های کرد- بلوچ-گیلک و عرب) تا ۱۱ درصد (جمعیت‌های لر) برآورد شده است که در مطالعه حاضر ۳ درصد محاسبه شده است(۶، ۱۶-۴). این تفاوت نه تنها در ایران بلکه در سایر نقاط دیگر جهان نیز دیده شده است. نرخ بروز این آلل در آسیای شرقی تقریبا نزدیک به صفر است و در جمعیت‌های اروپایی (۳ تا ۱۴ درصد) و در کشورهای آمریکایی بیشترین نرخ بروز را داراست. بررسی ارتباط فاکتور V با سندرم سقط مکرر جنین نشان داده که در انگلیس با وجود شیوع بیشتر آلل 1691A در جمعیت بیمار نسبت به شاهد، این افزایش

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

معنی‌دار نمی‌باشد(p=۰/۰۵۶)(۸). هم‌چنین سایر مطالعات انجام شده در استرالیا (p=۰/۴۴)، آمریکا (p=۰/۹۴)، برزیل(p=۰/۴۴) و انگلیس (p=۰/۵۴) تفاوت معنی‌داری را میان دو گروه بیمار و شاهد نشان ندادند(۹). در مقابل مطالعات انجام شده در ایتالیا (p=۰/۰۱۶)، یونان(p=۰/۰۰۳)، فرانسه (p=۰/۰۲) و آلمان (p=۰/۰۰۲) ارتباط میان این فاکتور و سندرم سقط مکرر جنین را نشان داده است(۲۰-۱۷). به طور کلی می‌توان گفت علت این تفاوت‌ها به دلیل تنوع در قومیت و مناطق جغرافیایی است که حاصل رانش ژنی، مهاجرت جمعیت‌ها یا انتخاب طبیعی است.

فاکتور دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت چندشکلی G20210A در فاکتور II پروترومبین است. آنالیزهای آماری در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری را میان دو گروه بیمار و شاهد نشان نداد(p=۱). بنابراین می‌توان گفت این چندشکلی با سندرم سقط مکرر جنین در جمعیت مورد بررسی ارتباطی ندارد.

آلل 20210A نیز مانند آلل 1691A شیوع متفاوتی در جمعیت‌های مختلف دارد. به عنوان مثال در مطالعه باقری و همکاران که در ارومیه انجام شده است فراوانی ژنوتیپ GG در جمعیت ۹۵/۸ درصد(۱۱۵ نفر)، ژنوتیپ GA ۴/۱۷ درصد (۵ نفر) و ژنوتیپ AA ۰ درصد(صفر) محاسبه شده است. بنابراین به طور میانگین نرخ بروز آن در ایران ۱/۶ تا ۳/۰۷ درصد و در مطالعه حاضر نیز این میزان صفر درصد محاسبه شده است(۶، ۱۶، ۲۱).

در بررسی‌های گسترده‌تر بیشترین میزان آن در جمعیت‌های اروپایی و لبنان (۵ درصد) مشاهده شده است(۱۲-۱۰). همان‌طور که پیشتر گفته شد، رخداد چندشکلی در ژن پروترومبین به دلیل اختلال در روند لخته‌سازی می‌تواند با سندرم سقط مکرر جنین مرتبط باشد. مطالعات متعددی به بررسی ارتباط چندشکلی G20210A با سقط مکرر جنین در ایران پرداخته‌اند. مطالعه بهجتی و همکاران، ارتباط میان این چندشکلی و سندرم سقط مکرر جنین را رد کرده(p=۱) و مطالعه باقری و همکاران، این ارتباط را تائید نموده است (p=۰/۰۰۶)(۴، ۷، ۱۶). مطالعه پروین و هرمان که در ایالت پنجاب هند انجام شد تفاوتی را در دو گروه شاهد و بیمار نشان نداد(۹، ۲۱). هم‌چنین در مطالعه‌ای از نوع متاآنالیز که توسط کوچر و همکاران انجام شد، ارتباط معنی‌داری(p=۰/۵۲) میان این فاکتور و سندرم سقط مکرر جنین یافت نشد(۲۲). مطالعات متعدد دیگر نیز عدم ارتباط میان چندشکلی G20210A با سندرم سقط مکرر جنین را نشان دادند(۲۵-۲۳). در مقابل، مطالعه دیگر در آلمان نشان داد که فراوانی این چندشکلی در افرادی که در سه ماهه اول بارداری سقط دارند بیش از افراد شاهد است(۲۱). مطالعه دیگر نشان داد ۸/۷ درصد از زنان مبتلا به سندرم سقط مکرر واجد ژنوتیپ هتروزیگوت می‌باشند در حالی که این میزان در گروه شاهد تنها ۲ درصد است(۲۶). هم‌چنین در یک مطالعه متاآنالیز که در انگلیس انجام شد نشان داده شد که چندشکلی G20210A فاکتور II در زنان مبتلا به سندرم سقط زودرس بسیار بیشتر از گروه شاهد است(۲۷). بنابراین درباره نقش این چندشکلی با سندرم سقط مکرر هم‌چنان جای بحث است که مطالعه حاضر بدین منظور صورت گرفت.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که چندشکلی G20210A فاکتور II و G1691A فاکتور V عامل خطری برای سقط خود به خودی در زنان مورد مطالعه محسوب نمی‌گردد. گرچه در بیماران سفید پوست اروپایی این ارتباط مشاهده شده است.

نتایج متضاد در جمعیت‌های متفاوت نشان می‌دهد که نقش G1691A فاکتور V و G20210A فاکتور II در سندرم سقط مکرر جنین احتمالا به دلیل افزایش میزان پروترومبین در رژیم غذایی و عوامل جغرافیایی و نژادی تحت تاثیر قرار می‌گیرد و فنوتیپ نهایی، حاصل برهم‌کنش این عوامل می‌باشد(۲۸). در واقع اثر SNP های مذکور بر میزان پروترومبین به سایر عوامل درگیر در روند لخته‌سازی وابسته است. جهش در افرادی با شرایط رژیم غذایی غنی از فیبر و فاقد چربی، ورزش‌های روزانه، عدم استفاده از دخانیات و سایر عوامل ناشناخته دیگر عارضه‌ای قابل تحمل

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

است، درحالی که در افراد فاقد شرایط مذکور وقوع این جهش می‌تواند منجر به بروز فنوتیپ‌های بالینی یا بیوشیمیایی گردد. بدین ترتیب تفاوت در عوامل محیطی می‌تواند تفاوت در تاثیر چند شکلی‌های فاکتور V و فاکتور II بر سقط مکرر جنین در جوامع مختلف را توجیه کند(۲۹).

از طرف دیگر پراکندگی(توزیع) SNPها در جوامع مختلف متفاوت است. سومین عامل موثر در توجیه نتایج متناقض در جوامع مختلف و حتی نتایج حاصل از مطالعات مختلف در یک جمعیت، اندازه، ترکیب، پراکنش جغرافیایی و قومیت جمعیت مورد مطالعه می‌باشد(۲۹).

در نهایت، اثرات فنوتیپی چندشکلی‌های ژنی تحت تاثیر سایر عوامل ژنتیکی یا زمینه ژنتیکی فرد و عوامل محیطی قرار می‌گیرد که بهترین مثال از برهم‌کنش ژن-محیط در ایجاد یک فنوتیپ است. از این‌رو این امر محتمل است که چندشکلی‌ها تنها در ارتباط با سابقه ژنتیکی خاص و یا همراه با عوامل محیطی می‌توانند منجر به بروز اختلال شوند(۳۰).

نتیجه‌گیری

در مجموع بررسی چندشکلی‌های فاکتور II پروترومبین (G20210A) و فاکتور V لیدن (G1691A) در جمعیت مورد مطالعه نشان داد تفاوت معنی‌داری میان ناقلان آلل جهش یافته در دو گروه شاهد و مورد وجود ندارد. اما نتایج دقیق‌تر منوط به انجام مطالعات در تعداد بیشتری از زنان مبتلا به سقط مکرر است.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران با شماره گرانت ۹۰۰۰۱ انجام شد. نویسندگان مقاله از زحمات فراوان سرکار خانم بهمنی، سرکار خانم صراحی، سرکار خانم فرحزادی و کارشناسان محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران-دکتر اکبری برای همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. Gary Cunningham F. Pregnancy and childbirth Williams. Translated bye Voldan M. Sec.Tehran;Arjmand Publishing, 2008.
2. Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton K, Cooper PC, Preston FE, Peake IR. High prevalence of a mutation in the factor V gene within the UK population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. British journal of haematology. 1994;88(1):219-22.
3. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening. Jama. 1997; 277(16):1305-7.
4. Bagheri M, Rad IA, Nanbakhsh F. Factor V Leiden G1691A and factor II G20210A point mutations and pregnancy in North-West of Iran. Archives of gynecology and obstetrics. 2011; 284(5):1311-5.
5. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, Zarnani AH, Akhondi MM, Hadavi R, et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. Journal of Reproduction & Infertility. 2012; 13(2):89-90.
6. Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Kharrazi H, Rezaei M, Nagel RL. Prevalence of factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) among Kurdish population from Western Iran. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2008; 25(3):280-3.
7. 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. Annals of hematology. 2006; 85(4): 268-71.
8. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. Annals of internal medicine. 1998; 128(12_Part_1):1000-3.
9. Parveen F, Shukla A, Agrawal S. Should factor V Leiden mutation and prothrombin gene polymorphism testing be done in women with recurrent miscarriage from North India?

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017

Archives of gynecology and obstetrics. 2013; 287(2):375-81.
10. Mahjoub 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. American journal of hematology. 2005;80(1):12-9.
11. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY. Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. American journal of hematology. 2002;71(4):300-5.
12. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. Thrombosis research. 2006;117(6):681-4.
13. Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369:64-7.
14. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88(10):3698-703.
15. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic acids research. 1988;16(3):1215-6.
16. Karimi M, Shahraki GRP, Yavarian M, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Bordbar M, et al. Frequency of Factor V Leiden and Prothrombin Polymorphism in South of Iran. Iranian Journal of Medical Sciences. 2009;34(2): 137-40.[Persian]
17. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;179(5):1324-8.
18. Lambropoulos A, Foka Z, Makris M, Daly M, Kotsis A, Makris P. Factor V Leiden in Greek thrombophilia patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1+ 2. Blood coagulation & fibrinolysis. 1997; 8(8):485-90.
19. Reznikoff-Etiévant M, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2001; 108(12): 1251-4.
20. Krause M, Sonntag B, Klamroth R, Heinecke A, Scholz C, Langer C, et al. Lipoprotein (a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage Results of a multicentre case-control study. Thromb Haemost. 2005;93(5):867-71.
21. Bagheri M, Rad IA. A multiplex allele specific polymerase chain reaction (MAS-PCR) for the detection of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. Maedica. 2011;6(1):3-4.
22. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric Complications in Patients with Hereditary Thrombophilia Identified Using the LCx Microparticle Enzyme Immunoassay A Controlled Study of 5,000 Patients. American journal of clinical pathology. 2007;127(1):68-75.
23. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. Journal of reproductive immunology. 1997;34(3):217-23.
24. Pauer H-U, Neesen J, Hinney B. Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;178(3):629-30.
25. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstetrics & Gynecology. 2001;97(5):753-9.
26. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. New England Journal of Medicine. 2000;343(14):1015-8.

27. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, Karas G, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. Human Reproduction. 2000; 15(2): 458-62.
28. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. The Lancet. 2003;361(9361):901-8.
29. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, et al. A prospective case–control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. American Journal of Reproductive Immunology. 2010;63(2):126-36.
30. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Thromb Haemost. 1999; 82(2): 634-40.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:14 +0330 on Monday November 20th 2017