



وزارت، علوم تحقیقات و فناوری
دانشگاه تربیت معلم آذربایجان
دانشکده علوم پایه
گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی سلولی و مولکولی

عنوان:

آنالیز مولکولی جهش های ژنی شایع فاکتورهای
ترومبوفیلیک در زنانی با سقط های خود به خودی مکرر

اساتید راهنما:

دکتر ابراهیم سخی نیا
دکتر نادر چاپارزاده

نگارنده:

احمد پورصادق زنوزی

شهریور ماه ۱۳۸۹

تبریز/ایران

تقدیر و تشکر

حمد و سپاس خدای را که توفیق گام نهادن در عرصه علم و دانش را به من عطاء فرمود.

پس از سپاس گزاری از خدا و بوسه زدن بر دستان پدر و مادر عزیزم وظیفه خود می دانم از تمامی عزیزانی که مرا در انجام این پایان نامه یاری نمودند تشکر کنم.

از جناب آقای دکتر ابراهیم سخی نیا و آقای دکتر نادر چاپارزاده به پاس راهنمایی های بی دریغ شان در مراحل مختلف این پایان نامه کمال تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر فرامرز مهرنژاد که زحمت داوری این پایان نامه را پذیرفتند تشکر می کنم.

از کلیه اساتید گروه زیست شناسی دانشگاه تربیت معلم آذربایجان که در طول دوره تحصیلی، مرا از راهنمایی های شان بهره مند کردند بی نهایت سپاس گزارم.

از معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت معلم آذربایجان که در تامین هزینه های این پایان نامه نهایت همکاری را کردند تشکر و قدر دانی خود را اعلام می دارم.

از سرکار خانم دکتر لعیلا فرزندی، عالیه قاسم زاده، مهرزاد صدقیانی، آقای دکتر فریدون قمری و خانم کفش دوز که در تهیه نمونه ها مرا یاری کردند تشکر می نمائم.

از تمامی عزیزانی که در مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بخصوص از ریاست محترم آن مرکز جناب آقای دکتر بابائی و ریاست محترم بخش تحقیقات بیوتکنولوژی جناب آقای دکتر دستمالچی و همچنین سرکار خانم کلهر که در طی انجام این پایان نامه نهایت همکاری را با بنده داشتند سپاس گزارم.

از سرکار خانم دکتر حمزه میوه رود و خانم فرج زاده که از هیچ کمکی فروگذار نبودند تشکر می کنم.

از همه عزیزانی که در آزمایشگاه تشخیص ژنتیک کلینیک شیخ رئیس دانشگاه علوم پزشکی تبریز سرکار خانم خطیبی، خانم موسوی، آقای منفردان، خانم بارگاهی، خانم فیروزی، خانم حقی، آقای ابراهیمی و خانم کریمی انصاری به پاس همکاری های صمیمانه شان کمال تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر قوجازاده و دوست عزیزم آقای میثم دولتی که در آنالیز داده ها مرا یاری کردند سپاس گزارم.

برای کلیه عزیزانی که مرا در انجام این پایان نامه یاری کردند آرزوی توفیق و سربلندی دارم.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم که به من آموختند ثروتی بالاتر از علم نیست، و همواره با تلاش های بی دریغ شان مرا در این راه یاری کردند.

خواهر و برادران مهربانم که در همه حال یار و حامی من بوده اند.

چکیده:

براساس مطالعات سال های اخیر جهش های ژنی منجر به اختلالات ترومبوفیلیک، در بروز سقط های مکرر خود به خودی دخالت دارند. جهش های C677T و A1298C در ژن آنزیم متیل تترای هیدروفولات ردوکتاز، جهش G20210A در ژن پروترومبین و جهش G1691A در ژن فاکتور انعقادی ۵ به عنوان شایع ترین جهش های ژنی اختلالات ترومبوفیلیک گزارش شده اند. در این مطالعه فراوانی این جهش های ژنی بین ۵۰ زن با سابقه حداقل دو سقط مکرر به عنوان گروه بیمار و ۵۰ زن با سابقه دو حاملگی موفق به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. DNA ژنومی با روش Salting out استخراج و سپس برای تعیین ژنوتیپ افراد از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. نتایج نشان داد که فراوانی ژنوتیپ ها برای جهش MTHFR C677T، در گروه بیمار ۱۰٪ (TT)، ۳۰٪ (CT)، ۶۰٪ (CC) و در گروه کنترل ۲٪ (TT)، ۴۴٪ (CT)، ۵۴٪ (CC)، فراوانی ژنوتیپ ها برای جهش MTHFR A1298C، در گروه بیمار ۱۴٪ (CC)، ۵۰٪ (AC)، ۳۶٪ (AA) و در گروه کنترل ۶٪ (CC)، ۶۸٪ (AC)، ۲۶٪ (AA)، فراوانی ژنوتیپ ها برای جهش FV G1691A، در گروه بیمار ۰٪ (AA)، ۴٪ (GA)، ۹۶٪ (GG) و در گروه کنترل ۰٪ (AA)، ۱۰۰٪ (GA)، ۱۰۰٪ (GG) و فراوانی ژنوتیپ ها برای جهش FII G20210A، در گروه بیمار ۰٪ (AA)، ۲٪ (GA)، ۹۸٪ (GG) و در گروه کنترل ۰٪ (AA)، ۰٪ (GA)، ۱۰۰٪ (GG) می باشند. نتایج ما نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین فراوانی جهش های مطالعه شده در بین دو گروه وجود ندارد. بنابراین احتمالاً این جهش ها نقشی در بروز سقط های مکرر خود به خودی در بیماران شمال غرب ایران ندارند. با این همه، بهتر است بررسی در جمعیت های بزرگ تر صورت پذیرد.

کلمات کلیدی: سقط های مکرر خود به خودی، اختلالات انعقادی ترومبوفیلیک، متیل تترای هیدروفولات ردوکتاز، پروترومبین، فاکتور انعقادی ۵، PCR-RFLP

فهرست مطالب

عنوان

فهرست

چکیده

صفحه

یک

فصل اول: مقدمه	۱
۱- ۱ طبقه بندی سقط ها	۲
۱- ۲ تعریف سقط مکرر خود به خودی	۳
۱- ۳ اپیدمیولوژی سقط مکرر خود به خودی	۳
۱- ۴ اتیولوژی سقط مکرر خود به خودی	۴
۱- ۴- ۱ ناهنجاری های کروموزومی	۴
۱- ۴- ۱- ۱ اختلالات تعدادی کروموزوم	۴
۱- ۴- ۱- ۲ اختلالات ساختمانی	۵
۱- ۴- ۱- ۲ نقایص آناتومیکی رحم	۵
۱- ۴- ۱- ۳ اختلالات انعقادی خون	۷
۱- ۴- ۱- ۴ علل ایمنولوژیکی	۷
۱- ۴- ۱- ۵ اختلالات هورمونی	۸
۱- ۴- ۱- ۶ عفونت های میکروبی	۹
۱- ۴- ۱- ۷ فاکتور های محیطی و سبک زندگی	۹
۱- ۵ انعقاد طبیعی خون (هموستاز)	۱۰
۱- ۵- ۱ سلول های آندوتلیال	۱۰
۱- ۵- ۲ پلاکت ها	۱۰
۱- ۵- ۱- ۱ فعال شدن پلاکت ها	۱۲
۱- ۵- ۲- ۲ تجمع پلاکت ها	۱۲
۱- ۵- ۳ پروتئین های انعقادی	۱۴
۱- ۵- ۴ پروتئین های ضد انعقادی	۱۴
۱- ۶ ترومبوفیلیا	۱۵
۱- ۶- ۱ افزایش سطح پلاسمائی هموسیستئین	۱۵
۱- ۶- ۲ جهش ژن های کدکننده فاکتورهای انعقادی خون	۱۸
۱- ۶- ۲- ۱ فاکتور انعقادی ۵ (Factor V)	۱۸
۱- ۶- ۲- ۲ فاکتور انعقادی ۲ (پروترومبین)	۱۹
۷-۱ هدف مطالعه	۲۰
فصل دوم: مواد و روش ها	۲۱
۲- ۱ نمونه گیری	۲۲

۲۲ ۲-۲ استخراج DNA
۲۳ ۲-۲-۱ بافرها و وسایل مورد نیاز برای استخراج DNA
۲۵ ۲-۲-۲ روش کار
۲۶ ۲-۳ تعیین ویژگی های کمی و کیفی DNA
۲۷ ۲-۴ واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۲۸ ۲-۴-۱ مواد لازم برای انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۳۰ ۲-۴-۲ انجام PCR
۳۴ ۲-۵ بررسی محصول PCR با الکتروفورز
۳۴ ۲-۵-۱ دستگاه و مواد مورد نیاز برای انجام الکتروفورز
۳۵ ۲-۵-۲ تهیه ژل آگاروز
۳۵ ۲-۵-۳ الکتروفورز
۳۵ ۲-۵-۴ رنگ آمیزی ژل آگاروز و مشاهده قطعات تکثیر یافته
۳۶ ۲-۶ هضم آنزیمی
۳۷ ۲-۶-۱ اجزای لازم برای هضم آنزیمی محصول
۳۷ ۲-۷ الکتروفورز پلی آکریل آمید
۳۸ ۲-۷-۱ دستگاه و مواد لازم برای انجام الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید
۳۸ ۲-۷-۲ تهیه ژل پلی آکریل آمید
۳۹ ۲-۷-۳ رنگ آمیزی ژل پلی آکریل آمید و مشاهده قطعات حاصل از هضم آنزیمی
۴۰ فصل سوم: نتایج
۴۱ ۳-۱ استخراج DNA
۴۲ ۳-۲ واکنش های زنجیری پلی مرز و محصول آن ها
۴۲ ۳-۲-۱ تکثیر قطعه ۱۹۸ جفت بازی برای جهش MTHFR C677T
۴۳ ۳-۲-۲ تکثیر قطعه ۱۶۳ جفت بازی برای جهش MTHFR A1298C
۴۴ ۳-۲-۳ تکثیر قطعه ۳۴۵ جفت بازی برای جهش FII G20210A
۴۵ ۳-۲-۴ تکثیر قطعه ۱۴۷ جفت بازی برای جهش FV G1691A
۴۷ ۳-۳ هضم آنزیمی و اندازه قطعات حاصل از هضم آنزیمی
۴۹ ۳-۴ الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید
۵۱ ۳-۵ آنالیز آماری داده ها
۵۲ ۳-۵-۱ سن افراد مورد مطالعه
۵۳ ۳-۵-۲ تعداد دفعات سقط در افراد گروه بیمار
۵۳ ۳-۵-۳ تعداد حاملگی های موفق
۵۴ ۳-۵-۴ فراوانی ژنوتیپ ها
۵۴ ۳-۵-۴-۱ جهش MTHFR C677T

۵۶ MTHFR A1298C جهش ۲-۴-۵-۳
۵۷ FV G1691A جهش ۳-۴-۵-۳
۵۹ FII G20210A جهش ۴-۴-۵-۳
۶۱ فصل چهارم : بحث و پیشنهادات
۶۲ ۱-۴ بحث
۶۸ ۲-۴ نتیجه گیری
۶۸ ۳-۴ پیشنهادات
۶۹ منابع

چکیده انگلیسی

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۶	شکل ۱-۱: انواع نقایص مادرزادی رحم
۶	شکل ۱-۲: تومورهای خوش خیم رحم
۱۳	شکل ۱-۳: مسیر آبخاری انعقاد
۱۶	شکل ۱-۴: مسیر متابولیسمی هموسیستین
۴۱	شکل ۳-۱: الکتروفورز DNA ژنومی بر روی ژل آگاروز ۱ درصد
۴۲	شکل ۳-۲: توالی نوکلئوتیدی ناحیه تکثیر شده بخشی از ...
۴۳	شکل ۳-۳: الکتروفورز قطعه تکثیر شده بخشی از اگزون ۴ ژن ...
۴۳	شکل ۳-۴: توالی نوکلئوتیدی ناحیه تکثیر شده بخشی از ...
۴۴	شکل ۳-۵: الکتروفورز قطعه تکثیر شده بخشی از اگزون ۷ ژن ...
۴۴	شکل ۳-۶: توالی نوکلئوتیدی ناحیه تکثیر شده بخشی از ...
۴۵	شکل ۳-۷: الکتروفورز قطعه تکثیر شده بخشی از اگزون ۱۰ ژن ...
۴۶	شکل ۳-۸: توالی نوکلئوتیدی ناحیه تکثیر شده بخشی از ...
۴۶	شکل ۳-۹: الکتروفورز قطعه تکثیر شده بخشی از ناحیه 3'UTR ژن ...
۴۹	شکل ۳-۱۰: الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیمی قطعه ...
۵۰	شکل ۳-۱۱: الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیمی قطعه ...
۵۰	شکل ۳-۱۲: الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیمی قطعه ...
۵۱	شکل ۳-۱۳: الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیمی قطعه ...

فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱ : گیرنده گلیکوپروتئینی سطح پلاکت ها و لیگاند آنها	۱۱
جدول ۱-۲ : توالی نوکلئوتیدی، دمای ذوب و اندازه قطعه ...	۳۰
جدول ۲-۲ : نسبت هر کدام از اجزاء واکنش های زنجیره ای پلی مرز	۳۱
جدول ۲-۳ : برنامه دمایی PCR برای تکثیر بخشی از اگزون ۴ ژن ...	۳۲
جدول ۲-۴ : برنامه دمایی PCR برای تکثیر بخشی از اگزون ۷ ژن ...	۳۲
جدول ۲-۵ : برنامه دمایی PCR برای تکثیر بخشی از اگزون ۱۰ ژن ...	۳۳
جدول ۲-۵ : برنامه دمایی PCR برای تکثیر بخشی از ناحیه ...	۳۳
جدول ۲-۷ : آنزیم های محدود الاثر استفاده شده	۳۶
جدول ۳-۱ : اندازه قطعه تکثیر شده، آنزیم برش دهنده و ...	۴۸
جدول ۳-۲ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...	۵۴
جدول ۳-۳ : آنالیز نتایج جهش MTHFR C677T با تست مربع کای	۵۵
جدول ۳-۴ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...	۵۶
جدول ۳-۵ : آنالیز نتایج جهش MTHFR A1298C با تست مربع کای	۵۷
جدول ۳-۶ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...	۵۷
جدول ۳-۷ : آنالیز نتایج جهش FV G1691A با تست مربع کای	۵۸
جدول ۳-۸ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...	۵۹
جدول ۳-۹ : آنالیز نتایج جهش FII G20210A با تست مربع کای	۶۰

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۵۲	نمودار ۳- ۱ : مقایسه سن و فراوانی هر کدام از سنین در ...
۵۳	نمودار ۳- ۲ : مقایسه تعداد دفعات سقط و فراوانی هر کدام در ...
۵۳	نمودار ۳- ۳ : مقایسه تعداد حاملگی های موفق و فراوانی هر ...
۵۵	نمودار ۳- ۴ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...
۵۶	نمودار ۳- ۵ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...
۵۸	نمودار ۳- ۶ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...
۵۹	نمودار ۳- ۷ : مقایسه فراوانی و در صد ژنوتیپ های ...

فصل اول :

مقدمه

مقدمه :

بدون تردید آنچه تحمل سختی های دوران بارداری را برای یک مادر آسان می کند، امید به تولد نوزادی سالم است. گاهی اوقات ممکن است این مهم تحقق نیافته و حاملگی با سقط جنین به پایان برسد. سقط جنین یکی از شایع ترین مشکلات دوران بارداری است که غالباً در سه ماهه اول دوران بارداری رخ داده و علاوه بر اثرات روحی و روانی ممکن است، به علت خونریزی و عفونت مجاری سلامت جسمانی مادر را نیز تهدید کند. [۱]

۱ - ۱ طبقه بندی سقط ها :

سقط ها را می توان از جنبه های مختلف طبقه بندی کرد.

از نظر زمان بروز آن :

- الف) سقط های زودرس : که قبل از هفته دوازدهم بارداری رخ می دهند.
- ب) سقط های دیررس : که بین هفته دوازدهم تا بیستم بارداری رخ می دهند.

از نظر دفعات بروز سقط :

- الف) سقط های مکرر : که به صورت سقط های متوالی رخ می دهند.
- ب) سقط های پراکنده : که به صورت سقط های غیرمتوالی در بین حاملگی های موفق رخ می دهند.

از نظر القائی بودن یا نبودن سقط :

الف) سقط های خود به خودی : که به صورت خود به خودی و بدون دخالت عوامل خارجی رخ می دهند.

ب) سقط های القائی : که به دلایل پزشکی و با دخالت عوامل خارجی رخ می دهند.

۱-۲ تعریف سقط های مکرر خود به خودی^۱ :

بر اساس تعریف، سقط های مکرر خود به خودی به از دست دادن متوالی حداقل دو یا تعداد بیشتر حاملگی قبل از هفته بیستم دوران بارداری و یا به سقط، جنینی با وزنی کمتر از ۵۰۰ گرم اطلاق می شود. [۲،۱]

۱-۳ اپیدمیولوژی سقط های مکرر خود به خودی :

تقریباً ۱۵-۱۲٪ حاملگی هایی که از نظر کلینیکی قابل تشخیص اند بین هفته چهارم تا هفته بیستم دوران بارداری سقط می شوند. [۳] مطالعات انجام گرفته در جوامع مختلف نشان می دهند که ۶-۴٪ از زنانی که در سن تولید مثلی قرار دارند حداقل دو بار سقط مکرر و ۲-۱٪ زنان سه یا تعداد بیشتری سقط را تجربه می کنند. [۲] بنابراین پیشنهاد می شود که تقریباً ۵-۱٪ از زنان، از سقط های مکرر خود به خودی رنج می برند. [۴]

از طرفی نتایج مطالعات اپیدمیولوژیکی مختلف حاکی از آن است که احتمال از دست دادن حاملگی بعدی در زنانی که قبلاً دو بار سقط مکرر را تجربه کرده اند تقریباً ۲۴٪ و در زنانی با سابقه سه بار سقط مکرر ۳۰٪ و در زنانی که بیش از سه بار سقط مکرر را داشته اند ۴۰٪ می باشد. بنابراین شانس حاملگی موفق در زنانی با سابقه سقط های مکرر خود به خودی ۶۰-۵۵٪ می باشد. [۱]

^۱Recurrent Spontaneous Abortion

۱ - ۴ اتیولوژی سقط های مکرر خود به خودی :

سقط های مکرر خود به خودی جزء اختلالات چند عاملی هستند که علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی نیز در بروز آن دخالت دارند. اگرچه تاکنون در ۵۰٪ زوج ها علت سقط های مکرر خود به خودی ناشناخته باقی مانده است اما مهم ترین علل شناخته شده دخیل در بروز سقط های مکرر خود به خودی شامل ناهنجاری های کروموزومی، نقایص آناتومیکی رحم، اختلالات انعقادی خون، عوامل ایمنولوژیکی، اختلالات هورمونی، عفونت های میکروبی، فاکتورهای محیطی و عوامل روحی روانی می باشند. [۱]

۱ - ۴ - ۱ ناهنجاری های کروموزومی :

اختلالات تعدادی و ساختاری کروموزوم در جنین، به عنوان یکی از عوامل اصلی سقط جنین می باشند و تقریباً ۵۰٪ سقط های سه ماهه اول دوران حاملگی، ناشی از ناهنجاری های کروموزومی جنین می باشد. [۵]

۱ - ۴ - ۱ - ۱ اختلالات تعدادی کروموزوم :

اختلالات تعدادی کروموزوم در جنین ممکن است ناشی از خطا های تقسیمات میوزی در گامتوزن مادر و پدر و یا خطا در تقسیمات میتوزی اولیه سلول تخم باشند. و از این میان تریزومی های اتوزومال در کروموزوم های ۱۳-۱۴-۱۵-۱۶-۲۱-۲۲ شایع ترین نوع ناهنجاری تعدادی کروموزوم هستند که در جنین های سقط شده در سه ماهه اول دوران حاملگی گزارش شده است. تریزومی ها عمدتاً نتیجه اختلال در تفکیک کروموزوم ها در هنگام تقسیمات سلولی در اوایل دوران بارداری و شکل گیری جنین و یا نتیجه تاخیر آنافازی می باشند. پس از تریزومی ها مونوزومی کروموزوم X دومین ناهنجاری تعدادی شایع در جنین های سقط شده است. البته در برخی موارد جنین هایی با مونوزومی کروموزوم X سقط نشده و زنده متولد می شوند. [۷،۶،۱]

مطالعات انجام گرفته نشان می دهند که میزان سقط های مکرر خود به خودی ناشی از ناهنجاری های کروموزومی جنین، با افزایش سن مادر ارتباط مستقیم و معنی داری داشته و بروز آن از ۱۹٪ در زنان زیر ۳۵ سال به ۴۷٪ در زنان بالای ۳۵ سال افزایش می یابد. [۸]

تری پلوئیدی ها و تتراپلوئیدی ها نیز جزء اختلالات تعدادی کروموزوم هستند که در جنین های سقط شده گزارش شده اند. اما میزان شیوع آنها در مقایسه با تریزومی های اتوزومال و مونوزومی کروموزوم X کمتر است. بعلاوه تری پلوئیدی ها در مقایسه با تتراپلوئیدی ها شایع ترند و نتیجه لقاح تخمک با دو اسپرم (دی اسپرمی) و یا لقاح تخمک با اسپرم دیپلوئید می باشند. [۹]

۱ - ۴ - ۱ - ۲ اختلالات ساختمانی :

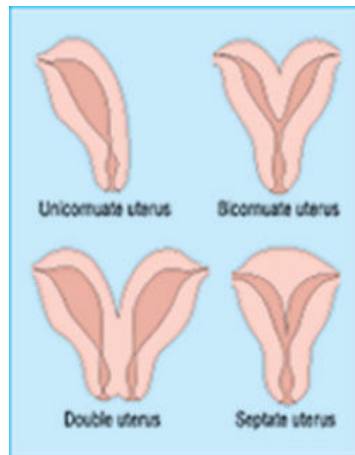
نتایج مطالعات مختلف نشان می دهند که ۳-۵٪ از علت بروز سقط های مکرر خود به خودی ناشی از اختلالات ساختاری کروموزوم در یکی از والدین می باشد. [۱۰] ناهنجاری های ساختاری مانند ترانلوکاسیون های متقابل و رابرتسونی، واژگونی های پری سانتریک در کروموزوم ۹، ایزو کروموزوم بازوی بلند کروموزوم ۹ و یا حالت های موزائیسیم برای برخی اختلالات تعدادی کروموزوم، از مهمترین اختلالات ساختاری گزارش شده می باشند. وجود این ناهنجاری های ساختاری در والدین باعث اختلال در تقسیمات میوزی می شود و شانس موفقیت حاملگی به نوع و میزان اختلال کروموزومها بستگی دارد. [۱۱]

۱ - ۴ - ۲ نقایص آناتومیکی رحم :

تقریباً ۱۵ - ۱۰٪ از زنانی که از سقط های مکرر خود به خودی رنج می برند، یکی از نقایص آناتومیکی رحم را دارند.

طبقه بندی نقایص آناتومیکی رحم :

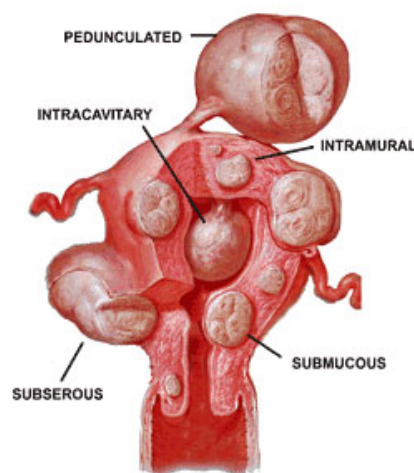
- (۱) نقایص مادرزادی رحم که عبارتند از :
 - رحم تک شاخ : احتمال زنده ماندن جنین در این نوع رحم تقریباً ۴۰٪ است.
 - رحم دو شاخ : احتمال زنده ماندن جنین در این نوع رحم حدوداً ۵۷٪ است.
 - رحم دی دلفیس (رحم دو شاخ با دو مجرای جداگانه) : احتمال زنده ماندن جنین در این نوع رحم تقریباً ۶۴٪ است.
 - رحم دیواره دار : احتمال زنده ماندن جنین در این نوع رحم حدوداً ۲۸ - ۱۵٪ است و معمولاً منجر به سقط های مکرر در سه ماهه دوم حاملگی می شود.



شکل ۱-۱: انواع نقایص مادرزادی رحم

(۲) نقایص اکتسابی رحم که عبارتند از:

- چسبندگی درون رحمی یا سندرم Asherman: که به دنبال آسیب و زخم های ایجاد شده در جداره رحم در نتیجه کورتاژ به وجود می آید و احتمال زنده ماندن جنین در این زنان در حدود ۳۰٪ است.
- تومورهای خوش خیم رحم (لیئومیوماها): که در ۵۰ - ۲۰٪ از زنانی که در سن تولید مثل قرار دارند، مشاهده شده و میزان سقط در بیماران مبتلا به میوما های رحم ۴۱٪ است. پولیپ های اندومتریوم و فیبروئیدهای زیر مخاطی از مهمترین تومورهای خوش خیم رحم می باشند.



شکل ۱-۲: تومورهای خوش خیم رحم

۳) نارسایی گردن رحم: یکی دیگر از شایع ترین عوامل سقط های سه ماهه دوم حاملگی نارسایی گردن رحم است که ممکن است مادر زادی و یا اکتسابی باشد. [۱۰]

۱ - ۴ - ۳ اختلالات انعقادی خون:

گروهی از اختلالات انعقادی خون که احتمال تشکیل لخته خون را افزایش می دهند (اختلالات ترومبوفیلیک) و با ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی های ریوی همراه اند یکی دیگر از عوامل مهم سقط های مکرر خود به خودی می باشند. این اختلالات در نتیجه جهش در ژن های کد کننده پروتئین های دخیل در تشکیل لخته خون، پروتئین های دخیل در تجزیه لخته خون (فیبرینولیز)، پروتئین های ضد انعقادی، پروتئین های تنظیم کننده برخی مسیر های متابولیسمی، پروتئین ها و گلیکوپروتئین های موجود در غشاء سلول های آندوتلیال عروق و پلاکت ها بروز می کنند. اختلالات انعقادی خون به دو شکل ارثی (مانند جهش در ژن های کدکننده فاکتورهای انعقادی خون) و اکتسابی (مانند سندرم آنتی فسفولیپید) می باشند. [۱۲، ۱۳]

۱ - ۴ - ۴ علل ایمونولوژیکی:

سیستم ایمنی بدن به علت داشتن کمپلکس های سازگاری بافتی^۲ بافت های پیوندی بیگانه (آلوگرافت) را رد می کند، اما یکی از شگفتی های آفرینش آن است که رحم قادر به حفظ ۴۰ هفته ای جنین سمی آلوژنیک است که نیمی از آنتی ژن های آن از اطلاعات ژنتیکی پدر بوده و برای سیستم ایمنی مادر بیگانه است. چنین تناقضی به علت وجود مکانیسم هایی مانند وجود سدهای ایمونولوژیکی و مهار پاسخ های ایمونولوژیکی مادر رخ می دهد. [۱۴]

یکی از مکانیسم هایی که در تحمل ایمونولوژیکی جنین در دوران بارداری حائز اهمیت است آنتی بادی های لوکوسیت ضدپدری^۳ می باشند. این آنتی بادی ها آنتی ژن های MHC پدری بیان شده در سطح سلول های سیتوتروفوبلاست جنینی را می پوشانند. پوشانده شدن آنتی ژن های پدری باعث مهار پاسخ های ایمنی منجر به رد جنین می شود. اگر کمپلکس های سازگاری بافتی والدین یکسان یا شبیه به هم باشند، در آن صورت سیستم ایمنی مادر قادر به سنتز آنتی بادی بر علیه آنتی ژن های پدری نمی باشد و آنتی ژن های سطح سلول های سیتوتروفوبلاست پوشش داده

² Major Histocompatibility Complex

³ Antipaternal Leukocyte Antibodies

نمی شوند. در این حالت سلول های فعال سیستم ایمنی جفت مانند سلول های کشنده طبیعی^۴ با حمله به سلول های سیتوتروفوبلاست آنها را به عنوان غیر خودی شناسایی کرده و از بین می برند. از طرفی تعداد و قدرت کشندگی این سلول ها در بارداری طبیعی کاهش می یابد، اما در زنانی که سابقه سقط های مکرر خود به خودی را دارند، تعداد و قدرت کشندگی این سلول ها افزایش یافته و منجر به رد جنین می شود. [۱۵]

لنفوسیت های T کمکی را می توان بر اساس نوع سایتوکاین هایی که تولید می کنند به دو تیپ تقسیم کرد. لنفوسیت های T کمکی تیپ ۱ سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۲، اینترفرون ۷ و TNF- α و لنفوسیت های T کمکی تیپ ۲ اینترلوکین های نوع ۴ - ۵ - ۹ - ۱۰ - ۱۳ را سنتز و ترشح می کنند. سایتوکاین های تولید شده توسط لنفوسیت های T کمکی تیپ ۱ قادرند از طریق مکانیسم های مختلفی رشد جنین را مهار کنند. لذا در طی حاملگی موفق تعداد لنفوسیت های T کمکی تیپ ۱ نسبت به لنفوسیت های T کمکی تیپ ۲ کاهش می یابد. پیشنهاد می شود به هم خوردن این نسبت نیز به عنوان یکی از عوامل سقط جنین می باشد. [۱۶]

از طرفی ابتلا به بیماری های خود ایمنی ایمونولوژیکی مانند بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) نیز ممکن است، باروری و حاملگی طبیعی را به مخاطره اندازد در این بیماری، فعالیت سیستم ایمنی بدن به علل ناشناخته ای بر علیه اجزای سلول های خودی افزایش می یابد.

۱ - ۴ - ۵ اختلالات هورمونی :

تقریباً ۱۰٪ سقط های مکرر خود به خودی ناشی از اختلالات هورمونی می باشند. که می توان موارد زیر را نام برد.

پروژسترون نقش مهمی در لانه گزینی رویان در جدار رحم و حفظ حاملگی دارد. بنابراین کاهش سطح این هورمون بدلیل برداشتن جسم زرد که محل تولید پروژسترون قبل از هفته ۷-۶ حاملگی است، و یا مصرف دارو های مختل کننده عملکرد پروژسترون در دوران بارداری منجر به سقط می شود. [۱]

افزایش سطح هورمون LH در زنان با بروز سندرم پلی سیستمیک تخمدان همراه است. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات، تقریباً ۲۵-۲۲٪ زنان دارای تخمدان پلی سیستمیک (تخمدان های بزرگ شده با کیست های کوچک) هستند. تخمدان پلی سیستمیک ممکن است بدون علائم بوده و

⁴ Natural killer cell

⁵ Tumor Necrosis Factor α

یا با علایمی مانند قاعدگی های نامنظم، طولانی شدن زمان قاعدگی، ناباروری، چاقی و پرمویی بدن همراه باشد. اگر تخمدان پلی سیستیک با علایم بالینی فوق همراه باشد، سندرم پلی سیستیک تخمدان نامیده می شود. برخی از زنان مبتلا به سقط های مکرر دارای تخمدان پلی سیستیک می باشند. [۱۷]

دیابت شیرین، کم کاری و پرکاری غده تیروئید (هیپو و هایپرتیروئیدیسم) و ناکارایی فاز لوتئالی نیز از اختلالات هورمونی هستند که در بروز سقط های مکرر دخالت می کنند. [۱۸، ۱۹]

۱ - ۴ - ۶ عفونت های میکروبی :

آلودگی دستگاه تناسلی زن به عوامل میکروبی در دوران بارداری سلامت مادر و جنین را تهدید می کند. از طرفی عفونت های میکروبی یکی از عوامل سقط جنین در سه ماهه دوم بارداری می باشند، البته ممکن است در برخی موارد سقط های سه ماهه اول نیز ناشی از عفونت های میکروبی باشند. مطالعات انجام گرفته نشان می دهند که تقریباً عامل یک درصد از سقط های خود به خودی ناشی از آلودگی به عفونت های میکروبی می باشند. میکروارگانیسم هایی مانند لیستریا و توکسوپلازما و ویروس هایی نظیر پاروویروس، سیتومگالوویروس و پاپیلوماویروس در سقط های خود به خودی دخالت دارند. [۱]

۱ - ۴ - ۷ فاکتورهای محیطی و سبک زندگی :

بررسی های صورت گرفته نشان می دهند که عوامل محیطی (فیزیکی و شیمیایی) نیز می توانند عامل بروز سقط های مکرر باشند. عوامل شیمیایی مانند عناصر سنگین (آرسنیک، جیوه و...) و برخی داروها و عوامل فیزیکی مانند پرتوهای یونیزه کننده از آن جمله اند. بعلاوه مصرف الکل، سیگار، کافئین (موجود در قهوه) نیز به عنوان عوامل سقط های خود به خودی مکرر گزارش شده اند. این عوامل از طریق مکانیسم های مختلفی عمل می کنند برای مثال کافئین موجود در قهوه از طریق افزایش کاته کولامین ها باعث افزایش انقباضات رگ های خونی شده و با محدود کردن جریان خون جفتی - رحمی باعث کاهش اکسیژن رسانی به جنین می شود، همچنین نیکوتین موجود در سیگار با تأثیر بر انقباض عروق و الکل نیز از طریق تداخل با رشد و نمو جنین باعث سقط جنین می شوند. [۱۰]