

## ۱- مقدمه

واژه سقط "abortion" برگرفته از واژه لاتین *aboriri* به معنی "به سرانجام نرسیدن" است. طبق لغت نامه آکسفورد (۲۰۰۲)، سقط *abortion* به معنای زایمانی پیش از موعد است که در آن امکان تولد جنین زنده وجود ندارد. در این معنا سقط مترادف سقط غیر عمد<sup>۱</sup> است. از معانی دیگر سقط، القاء خاتمه بارداری جهت از بین بردن جنین است. با اینکه هر دو اصطلاح (*miscarriage* و *abortion*) در متون پزشکی به یک معنی بکار می روند، اما عوام معمولاً از واژه *abortion* به منظور اشاره به خاتمه عمدی بارداری و از واژه *miscarriage* برای اشاره به سقط خودبخودی جنین (پیش از آنکه امکان حیات داشته باشد) استفاده می کنند. واژه های دیگری نیز وجود دارند که به سقط جنین اشاره دارند که از جمله آن ها می توان از دست رفتن زودرس بارداری<sup>۲</sup> یا نارسایی زودرس بارداری<sup>۳</sup> را ذکر کرد. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی<sup>۴</sup> (WHO)، سقط جنین به معنای ختم حاملگی قبل از هفته بیستم حاملگی یا تولد جنینی با وزن کمتر از ۵۰۰ گرم است (Schorge *et al.*, 2008)

## ۱-۱- مفهوم جنین، حمل و سقط آن

از ترکیب اسپرم با اوول، موجود زنده جدیدی به نام جنین<sup>۵</sup> پدید می آید که معمولاً پس از ۷ ساعت و نهایتاً ۲۴ ساعت پس از لقاح هستی یافته و حدود ۳۰ ساعت پس از لقاح به مرحله دو سلولی می رسد. با ادامه تقسیمات سلولی، تعداد سلول هایش افزایش یافته و در روز سوم پس از لقاح تعداد سلولهایش بالغ بر ۱۶ عدد خواهند شد. تخمک بارور شده، بدین سان رو به تکامل است ولی مشخص نیست که منجر به تولد نوزاد شود؛ زیرا تخمین زده می شود که ۵۰ درصد حاملگی ها، در مراحل ابتدایی حاملگی، یعنی دو تا سه هفته پس از لقاح و قبل از اینکه زن از بارداری خود مطلع شود، دچار سقط خودبخودی می شوند. هفته چهارم تکامل، قلب رویان شروع به تپیدن می کند و اندامها و دستگاه های مهم بدن تا هفته هشتم تشکیل می شوند. در ماه پنجم تمامی اندامها تشکیل شده و حتی ابروها و موی سر نیز قابل مشاهده اند. در این ماه، معمولاً "حرکات جنین توسط مادر به خوبی قابل درک است. جنین در ماه ششم یا نیمه اول ماه هفتم، به درجه ای از تکامل جسمانی می رسد که اگر در این زمان متولد شود، با مشکلات فراوان قابلیت زنده ماندن دارد. در صورتیکه جنین روال طبیعی رشد خود را طی کند،

- 
- 1- Miscarriage
  - 2- Early pregnancy loss
  - 3- Early pregnancy failure
  - 4- World Health Organization
  - 5- Fetuse

بالاخره ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته پس از لقاح به طور کامل تکامل یافته و در حالی که به طور مستقل قابلیت حیات دارد، متولد می شود. اگر عاملی مانع رشد و تکامل طبیعی جنین گردد، مادر دچار خونریزی شده و جنین سقط می گردد (Salder, 2004).

### ۱-۱-۲- تاریخچه سقط جنین

اولین شواهد سقط جنین به زمان باستان باز می گردد که به فرآیند حاملگی به روش های مختلفی از قبیل تجویز گیاهان محرک سقط<sup>۱</sup>، استفاده از ابزارهای تیز، اعمال فشار شکمی و ... خاتمه داده می شد. تقریباً ۵۰۰۰ سال پیش در آداب و رسوم چینی ها، از جیوه<sup>۲</sup> برای القاء سقط استفاده می کردند (Tietze *et al.*, 1969). در اکثر متدهای اولیه جهت القاء سقط از جراحی استفاده نمی کردند، بلکه از فعالیت های فیزیکی نظیر کار و فعالیت شدید، کوهنوردی، شنا و وزنه برداری استفاده می کردند (Devereux, 1967).

### ۱-۱-۳- اهمیت بررسی سقط جنین

بیش از ۸۰ درصد سقط ها در سه ماهه اول حاملگی<sup>۳</sup> (۱۲ هفته نخست بارداری)، روی می دهند. حداقل ۵۰ درصد سقط ها (Clifford *et al.*, 1994) حاصل از ناهنجاری های کروموزومی اند. پس از سه ماهه اول، میزان سقط و بروز آنومالی های کروموزومی کاهش می یابد. به نظر می رسد در سقط های زودرس، نسبت مذکر به مونث، ۱/۵ به ۱ باشد (Benirschke & Kaufmann, 2000) در سقط زودرس، خونریزی به درون دسیجوای قاعده ای<sup>۴</sup> همراه با نکروز بافت های مجاور مشاهده می شود. سپس سلول تخم جدا شده و باعث انقباضات رحم می شود که منتج به دفع تخم می گردد. بعد از باز کردن ساک حاملگی، مشاهده می شود که مایع اطراف یک جنین کوچک خیس خورده<sup>۵</sup> را احاطه نموده و گاهی نیز هیچ نوع جنینی مشاهده نمی شود که در این مورد اصطلاح تخم پژمرده<sup>۶</sup> به کار می رود.

- 
- 1- Abortifacient
  - 2- Mercury
  - 3- First trimester
  - 4- Basal
  - 5- Macerated
  - 6- Blighted ovum

## ۲-۱- شیوع<sup>۱</sup> سقط

شیوع سقط خودبخودی بر حسب تلاش‌های صورت گرفته در راستای تشخیص آن، متفاوت است. به عنوان مثال، ۲۲۱ زن سالم طی ۷۰۷ چرخه قاعدگی مورد بررسی واقع شدند. مشاهده شد که ۳۱ درصد از بارداری‌ها پس از لانه‌گزینی از دست می‌روند. با استفاده از آزمون‌های بسیار حساس در جهت کشف غلظت‌های پایین  $\beta$ hCG در سرم مادر مشخص شد که دو سوم از این موارد از لحاظ بالینی علامتی ندارد (Wilcox *et al.*, 1988). عوامل متعددی بر میزان سقط خودبخودی مؤثر هستند، اما در حال حاضر مشخص نیست که آیا سقط‌هایی که از لحاظ بالینی خاموش هستند، تحت تأثیر عوامل مزبور می‌باشند یا خیر. به عنوان مثال، میزان سقط‌هایی که از لحاظ بالینی علامت‌دار هستند، با افزایش سن پدر و مادر افزایش می‌یابند (Warburton *et al.*, 1964). میزان این سقط‌ها از ۱۲ درصد در زنان جوانتر از ۲۰ سال، به ۲۶ درصد در زنان مسن تر از ۴۰ سال می‌رسد. به علاوه، میزان سقط‌های مزبور از ۱۲ درصد در پدران جوانتر از ۲۰ سال، به ۲۰ درصد در پدران مسن تر از ۴۰ سال می‌رسد. اما در اینجا نیز روشن نیست که آیا سقط‌های خاموش از لحاظ بالینی نیز به همین ترتیب، تحت تأثیر سن قرار دارند یا خیر. گرچه همیشه مکانیسم‌های مسئول سقط روشن نیست، اما طی ۳ ماهه اول حاملگی، مرگ رویان<sup>۲</sup> یا جنین بر دفع خودبخود آن تقدم دارد. بدین ترتیب یافتن علت سقط‌های زودرس، مستلزم تعیین علت مرگ جنین است (Schorge *et al.*, 2008).

## ۳-۱- طبقه‌بندی سقط

۳-۱-۱- سقط خودبخودی<sup>۳</sup>: سقط خودبخودی به معنای خاتمه بارداری بدون دخالت هیچ نوع عامل خارجی است. (Griebel *et al.*, 2005)

۳-۱-۲- سقط القاء شده<sup>۴</sup>: سقط القاء شده به معنای خاتمه بارداری به روش طبی یا جراحی است. (Schorge *et al.*, 2008) در سال ۲۰۰۵، حدود ۱/۲۲ میلیون سقط قانونی به مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها گزارش گردید (Gamble *et al.*, 2008) که از سال ۲۰۰۲ این میزان هر ساله کاهش یافته است. حداقل بخشی از این کاهش، ناشی از عدم گزارش مطلوب سقط‌های القاء شده به روش طبی، توسط درمانگاه‌هاست (Strauss *et al.*, 2007). نسبت سقط، ۲۳۸ مورد سقط به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده است؛ نرخ سقط در زنان ۱۵ تا ۴۴ ساله، ۱۶ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ زن است. نیمی از این زنان،

- 
- 1- Incidence
  - 2- Embryo
  - 3- Spontaneous Abortion
  - 4- Induced Abortion

۲۴ ساله یا جوان تر، ۸۰ درصد مجرد و ۵۳ درصد سفیدپوست هستند. حدود ۶۰ درصد از سقط ها در ۸ هفته نخست و ۸۸ درصد در ۱۲ هفته نخست صورت می گیرند (Schorge *et al.*, 2008).

### ۱-۱-۳-۱- طبقه بندی سقط خودبخودی

از جمله زیرگروه هایی که به طور شایع مورد استفاده قرار می گیرند، می توان به موارد ذیل اشاره نمود:

۱- تهدید به سقط<sup>۱</sup>

۲- سقط اجتناب ناپذیر<sup>۲</sup>

۳- سقط ناکامل<sup>۳</sup>

۴- سقط فراموش شده<sup>۴</sup>

۵- سقط عفونی<sup>۵</sup>

۶- سقط مکرر<sup>۶</sup> (Schorge *et al.*, 2008).

۱-۱-۳-۱-۱- تهدید به سقط: تشخیص بالینی تهدید به سقط زمانی صورت می گیرد که در نیمه اول بارداری، ترشح خونی واژینال و یا خونریزی همراه با سرویکس بسته مشاهده شود. این علائم در ۲۰ تا ۲۵ درصد از زنان در اوایل بارداری مشاهده شده و ممکن است روزها تا هفته ها ادامه یابد. تقریباً نیمی از این بارداری ها دچار سقط می شوند. اما اگر فعالیت قلبی در جنین وجود داشته باشد، خطر سقط بسیار کمتر می شود (Tongsong *et al.*, 1995). هیچ درمان مؤثری برای تهدید به سقط وجود ندارد، گرچه اغلب استراحت در بستر تجویز می شود. از مسکن های حاوی استامینوفن جهت کاهش درد و اندازه گیری متوالی مقادیر hCG و پروژسترون سرم جهت اطمینان از زنده بودن جنین و قرار داشتن آن در داخل رحم، استفاده نمود (Schorge *et al.*, 2008).

- 
- 1- Threatened Abortion
  - 2- Inevitable Abortion
  - 3- Incomplete Abortion
  - 4- Missed Abortion
  - 5- Septic Abortion
  - 6- Recurrent Abortion

- به دلیل امکان پارگی لوله های رحمی، تشخیص بارداری های نابجا در لوله های رحمی بسیار حائز اهمیت است. به این ترتیب در زنانی که خونریزی های غیرطبیعی و درد لگن دارند و مقدار  $\beta\text{hCG}$  در سرم آن ها پایین است، بایستی بارداری های خارج رحمی را از بارداری های رحمی طبیعی یا سقط زودرس تشخیص داد (Schorge *et al.*, 2008).

**۱-۳-۱-۱-۲- سقط اجتناب ناپذیر:** پارگی پرده ها که خود را به صورت نشت مایع آمنیونی نشان می دهد، همراه با اتساع سرویکس، نشانه ای تقریباً قطعی برای سقط به شمار می رود. معمولاً انقباضات رحمی به سرعت شروع شده و باعث سقط و یا عفونت می شوند. در صورتیکه ترشح ناگهانی مایع در اوایل بارداری بدون تب و خونریزی و درد باشد، کاهش فعالیت مادر منطقی است. در صورتیکه بعد از ۴۸ ساعت دیگر ترشح مایع و تب و خونریزی و درد وجود نداشته باشد، مادر می تواند فعالیت های طبیعی خود را از سر گیرد. اگر جریان مایع با خونریزی، درد یا تب همراه باشد، سقط را بایستی اجتناب ناپذیر تلقی نموده و رحم را خالی کرد (Schorge *et al.*, 2008).

**۱-۳-۱-۱-۳-۱- سقط ناکامل:** زمانیکه جفت به طور کامل یا ناکامل از رحم کنده شود، خونریزی روی می دهد. طی سقط ناکامل سوراخ داخلی سرویکس باز شده و امکان عبور خون فراهم می شود. جفت و جنین ممکن است تماماً در رحم باقی بمانند، یا آنکه بخشی از آنها از طریق سوراخ متسع بیرون بزند. پیش از هفته ۱۰ حاملگی، جفت و جنین با هم دفع می شوند، اما بعد از این زمان، به طور جداگانه دفع می شوند (Blohm *et al.*, 2003). خونریزی ایجاد شده ناشی از سقط ناکامل در مراحل پیشرفته تر بارداری، گه گاه شدید بوده، اما به ندرت کشنده است. بنابراین در سنین بالاتر بارداری یا خونریزی های شدید، رحم بایستی فوراً تخلیه شود (Schorge *et al.*, 2008).

**۱-۳-۱-۱-۴- سقط فراموش شده:** در نمونه های تیپیک سقط فراموش شده، بارداری در اوایل طبیعی به نظر می رسد و فرد دچار آمنوره<sup>۱</sup>، تهوع، استفراغ، تغییرات پستانی و رشد رحم می گردد. اما پس از مرگ رویان، خونریزی واژینال یا سایر علائم تهدید به سقط ممکن است دیده شود یا نشود. اکثر زنان به دنبال تشخیص، خاتمه طبی یا جراحی بارداری را برمی گزینند. در صورتیکه سقط فراموش شده به طور خودبخود خاتمه یابد، که اغلب هم همینطور است، فرایند دفع جفت و جنین مانند سایر سقط هاست (Schorge *et al.*, 2008).

**۱-۳-۱-۱-۵- سقط عفونی:** در این حالت رحم یا محصول بارداری دچار عفونت می گردد. گه گاه سقط خودبخود یا سقط های انتخابی، با عفونت های شدید همراه هستند (Barrett *et al.*, 2002). در گذشته سقط های عفونی و سقط های ناکامل

فراموش شده، با عواملی به جز باکتری های غیربیماری زای فلور طبیعی واژن عفونی می شدند (مانند کلستریدیوم پرفرانژنس) (Schorge *et al.*, 2008). نقش این عوامل پس از قانونی شدن سقط، تقریباً ناپدید شد. با این حال در سال ۲۰۰۵، مرکز پیشگیری و کنترل بیماری ها گزارش نمود که بروز سندرم شوک توکسیک توسط کلستریدیوم سوردلی، باعث چهار مورد مرگ به دنبال سقط طبی شده است. با بررسی دقیق این عفونت ها اعلام شد که تظاهرات بالینی عفونت، ظرف یک هفته پس از سقط طبی آغاز می گردند. علامت بارز عفونت، شامل آسیب شدید اندوتلیال به همراه نشت مویرگی و تغلیظ خون و افت فشار خون است (Fischer *et al.*, 2005). از آن زمان تاکنون، چهار مورد عفونت دیگر متعاقب سقط های خودبخودی یا القاء شده گزارش شده است. (دو مورد به دنبال عفونت با کلستریدیوم سوردلی و دو مورد در پی عفونت با کلستریدیوم پرفرانژنس). دو مورد از موارد فوق کشنده بوده است (Cohen *et al.*, 2007). درمان عفونت، شامل تجویز فوری آنتی بیوتیک های مختلف و سپس تخلیه رحم است (Schorge *et al.*, 2008).

۱-۳-۱-۱-۶- سقط مکرر: سقط مکرر به معنی حداقل سه بار سقط خودبخودی در هفته ۲۰ بارداری یا تولد جنینی با وزن کمتر از ۵۰۰ گرم است. سقط مکرر تحت عناوین سقط خودبخودی مکرر و از دست رفتن مکرر محصول بارداری نیز می باشد. در اغلب موارد سقط در دوره رویانی یا اوایل دوره جنینی روی می دهد و در موارد معدودی وقوع سقط پس از هفته ۱۴ است. اگرچه طبق تعریف فوق، اطلاق عبارت سقط مکرر مستلزم حداقل سه بار سقط پشت سر هم است، اما بسیاری عقیده دارند که ارزیابی ها را بایستی پس از ۲ بار سقط متوالی در نظر گرفت و این به این خاطر است که خطر سقط مجدد پس از ۲ بار سقط متوالی، مشابه خطر سقط پس از ۳ بار سقط متوالی است (تقریباً ۳۰ درصد) (Harger *et al.*, 1983).

- اصطلاح سقط اسپورادیک<sup>۱</sup> زمانی به کار می رود که در فواصل سقط ها، بارداری هایی به تولد نوزادان سالم منجر گردند (Poland *et al.*, 1997). زمان وقوع سقط حاکی از علت آن است. به عنوان مثال فاکتورهای ژنتیکی اغلب باعث وقوع سقط در اوایل دوره رویانی می گردند، حال آنکه ناهنجاری های خودایمنی یا آناتومیک عموماً موجب بروز سقط در سه ماهه دوم می شوند (Schust & Hill, 2002).

## ۱-۲-۳-۱- طبقه بندی سقط القاء شده

۱- سقط درمانی<sup>۱</sup>

۲- سقط انتخابی (داوطلبانه)<sup>۲</sup>

۱-۱-۲-۳-۱- سقط درمانی: برخی از اختلالات طبی یا جراحی نشانگر خاتمه بارداری محسوب می شوند، از جمله: بیماری های عروقی و دیابت پیشرفته. در حال حاضر شایع ترین شاخص، پیشگیری از تولد نوزادی با اختلالات قابل توجه ذهنی، متابولیک یا آناتومیک است (Schorge *et al.*, 2008).

۱-۲-۳-۱-۲- سقط انتخابی (داوطلبانه): ختم بارداری پیش از قابلیت زنده ماندن جنین، بنا به درخواست مادر (و نه به علل طبی) عموماً "سقط انتخابی یا سقط داوطلبانه نامیده می شود. طبق گزارش مرکز ملی آمارهای حیاتی، به ازای هر چهار تولد زنده در ایالات متحده، یک بارداری به طور انتخابی ختم می گردد (Ventura *et al.*, 2008).

## ۱-۴- اتیولوژی سقط

دلایل اصلی سقط جنین عبارتند از:

۱. عوامل جنینی

۲. عوامل مادری

۳. عوامل پدری

۴. آنومالی های کروموزومی والدین

۵. عوامل آناتومیک

۶. عوامل ایمونولوژیک

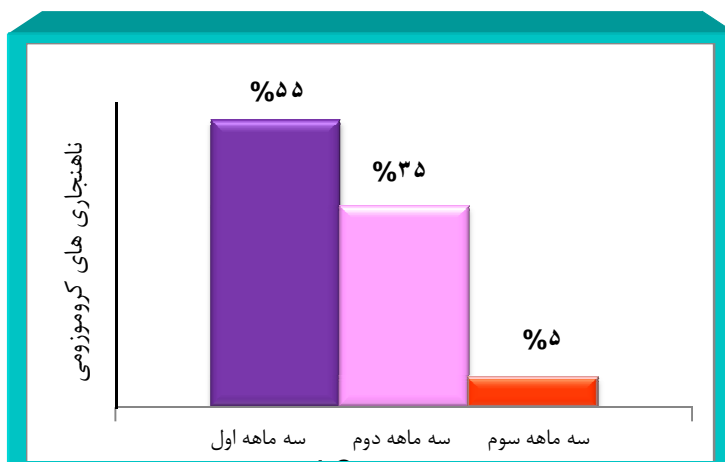
۷. تروموفیلی های ارثی

۸. ناهنجاری بی نظمی های اندوکراین

علاوه بر فاکتورهای ذکر شده، پلی مورفیسم<sup>۱</sup> ژن در زنانی که از جهات دیگر سالم اند، از فاکتورهای مؤثر در سقط جنین به شمار می رود (Pietrowski *et al.*, 2005).

### ۱-۴-۱- عوامل جنینی<sup>۲</sup>

سقط خودبخودی زودرس، معمولاً " نشانگر ناهنجاری های رشدی زیگوت، رویان، جنین اولیه و یا گاهی جفت می باشد. حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از رویان ها و جنین های اولیه که دچار سقط خودبخودی می شوند، دارای آنومالی های کروموزومی<sup>۳</sup> هستند که این مورد عامل بیشتر موارد سقط زودرس در بارداری به شمار می رود. نقش اختلالات کروموزومی، با پیشرفت بارداری کم رنگ تر می شود. آنومالی های کروموزومی، مسئول یک سوم از سقط های سه ماهه دوم و تنها ۵ درصد از موارد سقط های سه ماهه سوم می باشند (Hertig & Sheldon., 1943). شکل (۱-۱)



شکل (1-1): فراوانی آنومالی های کروموزومی در جنین های سقط شده و مرده زایی در هر سه ماهه در مقایسه با فراوانی های ناهنجاری های کروموزومی در نوزادان زنده متولد شده. درصد هر گروه در پرانتز نشان داده شده است (Warburton, 1980).

- 1- Polymorphism
- 2- Fetal factors
- 3- Chromosomal abnormalities



۱-۴-۱- سقط های آنوپلوئیدی<sup>۱</sup>: حدود ۹۵ درصد از آنومالی های کروموزومی، به دلیل خطاهای گامتوژنز مادری و ۵ درصد مربوط به خطاهای پدری است (Jacobs & Hassold., 1980).

شایع ترین آنومالی های کروموزومی، در جدول (۱-۱) فهرست گردیده اند:

جدول (۱-۱): یافته های کروموزومی در محصولات سقط

میزان بروز (درصد)			مطالعات کروموزومی
Eiben <i>et al</i> (۱۹۹۰)	Simpsom <i>et al</i> (۱۹۸۰)	Kajii <i>et al</i> (۱۹۸۰)	
۵۱	۵۴	۴۶	طبیعی (یوپلوئید)، ۴۶ XY و ۴۶ XX
			غیر طبیعی (آنوپلوئید)
۳۱	۲۲	۳۱	تریزومی اتوزومی
۵	۹	۱۰	مونوزومی X (۴۵ X)
۶	۸	۷	تریپلوئیدی
۴	۳	۲	تتراپلوئیدی

تریزومی اتوزومی، متداولترین آنومالی کروموزومی شناخته شده است که با سقط در سه ماهه اول بارداری مرتبط است. (ACOG, 2001). تریزومی اتوزومی در تمامی کروموزوم ها به جز کروموزوم شماره ۱، مشاهده شده است ولی در اتوزوم های ۱۳، ۱۶، ۱۸، ۲۱ و ۲۲ متداولتر از بقیه است. Bianco و همکاران وی، با مطالعه ۴۷۰۰۰ زن دریافتند که سابقه سقط قبلی، خطر آنوپلوئیدی را از میزان پایه ۱/۳۹ درصد به ۱/۶۷ درصد می رساند. این میزان در صورت وجود دو یا سه سقط قبلی، به ترتیب به ۱/۸۴ درصد و ۲/۱۸ درصد می رسد (Bianco *et al.*, 2006). مونوزومی X (45X)، باعث بروز سندرم ترنر می شود که معمولاً منجر به سقط و به احتمال بسیار کمتر، ممکن است باعث تولد نوزادان زنده مؤنث شود. در مقابل مونوزومی اتوزومی نادر است. تریپلوئیدی اغلب با دژنراسیون هیدروپیک جفتی (مولی) همراه است. مول های هیداتیدیفرم ناقص ممکن

است فقط در کروموزوم ۱۶ دارای تریپلوئیدی یا تریزومی باشند. با اینکه این جنین ها اغلب دچار سقط زودرس می شوند، ولی تعداد اندکی که بیشتر دوام می آورند، همگی دارای بدشکلی های عمده هستند. جنین تتراپلوئیدی، به ندرت زنده به دنیا می آید و اغلب در اوایل بارداری سقط می شود.

۱-۴-۱-۲- سقط یوپلوئید<sup>۱</sup>: سقط در جنین های یوپلوئید نسبت به آنوپلوئیدها، دیرتر صورت می گیرد. ۷۵ درصد از سقط های آنوپلوئید قبل از هفته ۸ رخ می دهند، در صورتیکه سقط های یوپلوئید در هفته ۱۳ بیش از هر زمان دیگری مشاهده می شوند (Stein, Kijii et al., 1980) و همکاران وی، شواهدی ارائه دادند که نشان می داد میزان بروز سقط های یوپلوئید، بعد از ۳۵ سالگی مادر به میزان قابل توجهی بالا می رود (Stein et al., 1980).

## ۱-۴-۲- عوامل مادری<sup>۲</sup>

### ۱-۴-۲-۱- عفونت ها<sup>۳</sup>:

عفونت ها از علل ناشایع سقط زودرس در انسان به حساب می آیند (ACOG, 2001). حتی در مطالعه زنان دیابتی وابسته به انسولین، که معمولاً مستعد برای عفونت هستند نیز شواهدی دال بر سقط های ناشی از عوامل عفونی یافت نشده است (Simpson et al., 1996). عفونت های بسیار اندکی باعث سقط های زودرس (Schorge et al., 2008) و مکرر می گردند (Clifford et al., 1994). به علاوه آن دسته از عفونت هایی که با سقط همراه هستند، با احتمال بسیار کمتری باعث سقط های مکرر می شوند، زیرا عموماً پس از مدتی آنتی بادی های مادری بر علیه عفونت اولیه شکل خواهند گرفت (Schorge et al., 2008). برخی از عفونت ها به طور خاص، مورد مطالعه قرار گرفته اند. به عنوان مثال اگرچه بروسلا ابورتوس<sup>۴</sup> و کامپیلوباکتر فتوس<sup>۵</sup>، باعث سقط در دام ها می شوند، اما در انسان چنین اثری ندارند (Sauerwein et al., 1993). داده های مربوط به ارتباط بعضی از عفونت ها با افزایش فرکانس بروز سقط، مورد بحث و بررسی هستند. به عنوان مثال Quinn و همکارانش در سال ۱۹۸۳ شواهدی دال بر دخالت مایکوپلازما هومینیس<sup>۶</sup> و اوره آپلازما اوره آلیتیکوم<sup>۷</sup> در سقط ارائه دادند (Quinn et al., 1983 a,b). در مقابل Temmerman و همکارانش، ارتباطی بین مایکوپلازما ژنیتال و سقط خودبخودی نیافتند. هر چند آن ها گزارش کردند که سقط خودبخودی به طور مستقل با شواهد سرولوژیک سیفلیس و

- 
- 1- Euploid Abortion
  - 2- Maternal factors
  - 3- Infections
  - 4- Brucella abortus
  - 5- Campylobacter fetus
  - 6- Mycoplasma Hominis
  - 7- Ureaplasma urealyticum

HIV-1 و کلونیزاسیون استرپتوکوک های گروه B در واژن مادر همراه می باشد (Temmerman *et al.*, 1992). اخیراً گزارش شده است که خطر بروز سقط خودبخودی در زنان مبتلا به عفونت HIV، در دوران پیش از تشخیص عفونت و پس از آن، تفاوتی نداشته است (Van Benthem *et al.*, 2000). در سال ۲۰۰۲، Oakeshott و همکارانش، رابطه بین سقط در سه ماهه دوم (نه اول) و واژینوز باکتریال را گزارش کردند (Oakeshott *et al.*, 2002).

#### ۱-۴-۲-۲- بیماری های ناتوان کننده مزمن<sup>۱</sup>:

این نوع بیماری ها نظیر سل<sup>۲</sup> یا کارسینوماتوز<sup>۳</sup>، به ندرت در اوایل بارداری باعث سقط می شوند. اگرچه گزارش شده که اسپروئیت سلیاک<sup>۴</sup> باعث ناباروری در زن و مرد و سقط های مکرر می شود (Sher *et al.*, 1994).

#### ۱-۴-۲-۳- دیابت شیرین<sup>۵</sup>:

فرکانس سقط خودبخودی و آنومالی های عمده مادرزادی<sup>۶</sup>، در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین، افزایش می یابد. به نظر می رسد که خطر این حالت با سطح کنترل متابولیک در اوایل بارداری مرتبط است. کنترل بهینه گلوکز طی ۲۱ روز پس از لقاح، باعث می شود که درصد سقط خودبخودی با گروه شاهد غیردیابتی، برابر شود (Mills *et al.*, 1998). هر چند، کنترل ضعیف گلوکز موجب افزایش قابل توجه میزان سقط گشته است. دیابت آشکار از علل سقط مکرر است و بروز بیشتر مقاومت به انسولین در این زنان گزارش شده است (Craig *et al.*, 2002).

#### ۱-۴-۲-۴- تغذیه<sup>۷</sup>:

کمبود یک ماده غذایی خاص و یا کمبود متوسط تمامی مواد غذایی، عامل چندان مهمی برای سقط به شمار نمی رود. تهوع و استفراغ شایع در اوایل بارداری و هرگونه کاهش وزن ناشی از آن (حتی در موارد شدید)، به ندرت موجب سقط خودبخودی می گردند. در یک مطالعه توسط Maconochie مشخص شد که در صورت مصرف روزانه میوه ها و سبزیجات تازه، خطر سقط کاهش می یابد (Maconochie *et al.*, 2007).

- 
- 1- Chronic Debilitating Diseases
  - 2- Tuberculosis
  - 3- Carcinomatosis
  - 4- Coeliac Sprue
  - 5- Diabetes Mellitus
  - 6- Congenital
  - 7- Nutrition

۱-۴-۲-۵- مصرف داروها و عوامل محیطی<sup>۱</sup>:

۱-۴-۲-۵-۱- تنباکو

سیگار کشیدن با افزایش خطر سقط یوپلوئید همراه است (Kline *et al.*, 1980). افزایش خطر متناسب با تعداد سیگارهای مصرف شده در هر روز می باشد (Chatenoud *et al.*, 1998). با این حال، مطالعات بعدی از این رابطه پشتیبانی ننموده اند (Rasch, 2003).

۱-۴-۲-۵-۲- الکل

مصرف مکرر الکل در ۸ هفته اول بارداری، ممکن است موجب سقط خودبخودی و ناهنجاری های جنینی شود (Floyed *et al.*, 1999). به نظر می رسد که خطرات مصرف الکل نیز به دوز مصرفی و دفعات مصرف بستگی داشته باشد (Armstrong *et al.*, 1992). مصرف مقادیر اندک الکل در طی بارداری، ارتباط چندانی با خطر سقط ندارد (Kesmodel *et al.*, 2002).

۱-۴-۲-۵-۳- کافئین

خطر بروز سقط در زنانی که حداقل ۵ فنجان قهوه در روز مصرف می کنند، بالاتر است و در آن هایی که بیش از ۵ فنجان قهوه در روز مصرف می کنند، خطر سقط با تعداد فنجان های مصرفی در هر روز، رابطه مستقیم دارد (Armstrong *et al.*, 1992). خطر بروز سقط تنها در زنانی که روزانه حداقل ۵۰۰ میلی گرم کافئین (تقریبا "معادل ۵ فنجان قهوه) مصرف می کنند، کمی بالاتر می رود (Cnattingius *et al.*, 2000). هم چنین خطر بروز سقط در زنان بارداری که در آن ها میزان پاراگزانتین<sup>۲</sup> (یکی از متابولیت های کافئین) بسیار بالاست، تقریبا "۲ برابر بیش از سایرین است (Klebanoff *et al.*, 1999).

۱-۴-۲-۵-۴- پرتوتابی

دوز های درمانی که جهت درمان بدخیمی ها، استفاده می شود، از عوامل قطعی ایجاد سقط است. اگرچه دوزهای پایین تر، سمیت کمتری دارند، اما دوزی که در انسان سبب سقط می شود، هنوز به طور دقیق تعیین نشده است. دوز های کمتر از ۵ راد (RAD) خطر سقط را افزایش نمی دهد (Brent *et al.*, 1999).

1- Drug use and Enviromental factors  
2- Paraxanthine

## ۱-۴-۲-۵-۵- داروهای ضد بارداری

قرص های خوراکی ضد بارداری و یا عوامل اسپرم کش موجود در کرم ها و ژل های ضد بارداری، اثری بر خطر بروز سقط ندارند. هرچند زمانی که ابزار های داخل رحمی قادر به جلوگیری از بارداری نباشند، خطر سقط به ویژه سقط عفونی به طور قابل توجهی افزایش می یابد.

## ۱-۴-۲-۵-۶- سموم محیطی

بررسی دقیق ارتباط بین تماس های محیطی و سقط خودبخودی با چالش های فراوانی روبرو است. در اغلب موارد، اطلاعات کمی درباره دخالت یا عدم دخالت قطعی یک ماده خاص وجود دارد. برخی پژوهش ها از جمله تحقیقات Barlow و Sullivan در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که آرسنیک، سرب، فرمالدهید، بنزن و اتیلن اکساید احتمالاً باعث سقط می شوند (Barlow & Sullivan, 1982). پایانه های نمایش ویدیویی و مواجهه با میدان های الکترومغناطیسی حاصل از آن ها، تأثیری بر میزان سقط ندارد (Schnorr et al., 1991). به نحوی مشابه، مواجهه شغلی با امواج اولتراسوند نیز اثر زیانباری بر سقط ندارد (Taskinen et al., 1990). افزایش خطر سقط خودبخودی در بین دستیاران دندان پزشکی، که در طی روز ۳ ساعت یا بیشتر در مطب های فاقد تهویه در معرض اکسیدنیترترو بودند (Rowland et al., 1995) و نیز در زنانی که از لحاظ شغلی با گازهای بیهوشی (Boivin, 1997) و داروهای سیتوتوکسیک شیمی درمانی سروکار دارند، گزارش شده است (Dranitsaris et al., 2005).

۱-۴-۲-۶- جراحی مادر<sup>۱</sup>:

به نظر نمی رسد که جراحی شکمی یا لگنی بدون عارضه در اوایل بارداری، موجب افزایش خطر سقط شود. تومورهای تخمدانی عموماً بدون آنکه اثری بر بارداری همزمان داشته باشند، برداشته می شوند. یک استثناء مهم، شامل برداشتن زودرس کیست جسم زرد یا تخمدانی است که جسم زرد در آن قرار دارد. در صورتی این عمل پیش از هفته ۱۰ بارداری صورت گیرد، بایستی پروژسترون مکمل تجویز شود. اگر این عمل بین هفته های ۸ تا ۱۰ بارداری انجام شود، لازم است که تنها یک بار، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون کاپروآت داخل عضلانی ۱۵۰ میلی گرم بلافاصله پس از جراحی تزریق شود. اگر جسم زرد بین هفته های ۶ تا ۸ بارداری برداشته شود، بایستی دو دوز دیگر از ۱۷- هیدروکسی پروژسترون کاپروآت داخل عضلانی، یک هفته و دو هفته پس از دوز نخست تزریق گردد.

۱-۴-۲-۷- ضربه فیزیکی<sup>۱</sup>:

احتمالاً "ضربه های شکمی شدید می توانند زمینه ساز سقط باشند. هر چند، این مطلب نامعمول است. تعیین اثر ضربات ضعیف بر میزان سقط دشوار است. به طور کلی، ضربات کمترین دخالت را در بروز سقط دارند.

۱-۴-۲-۸- نارسایی سرویکس<sup>۲</sup>:

اصطلاح نارسایی سرویکس جهت توصیف یک وضعیت مامایی خاص به کار می رود که با اتساع بدون درد سرویکس در سه ماهه دوم مشخص می شود و با پرولاپس و بیرون زدن پرده های برآمده به درون واژن همراه است که پس از آن خروج جنین نارس روی می دهد. این حالت در صورتیکه به درستی درمان نشود، ممکن است در بارداری های بعدی نیز تکرار شود (MacNaughton *et al.*, 1993).

اتیولوژی. اگرچه علت نارسایی سرویکس نا معلوم است، به نظر می رسد که در برخی موارد آسیب قبلی به سرویکس، عامل بروز این حالت باشد.

۱-۴-۳- عوامل پدیری<sup>۳</sup>

اطلاعات کمی در مورد دخالت فاکتورهای پدیری در سقط خودبخودی موجود است. آنومالی های کروموزومی اسپرم، قطعاً با سقط جنین همراه هستند (Carrell *et al.*, 2003).

۱-۴-۴- عوامل آناتومیک<sup>۴</sup>

برخی از ناهنجاری های آناتومیک در مجاری تناسلی از جمله ناهنجاری های اکتسابی رحم (Clifford *et al.*, 1994) مانند چسبندگی های داخل رحمی (سندرم آشرمن)، لیومیوم و نارسایی سرویکس؛ نقایص تکاملی نظیر رحم دوشاخه، رحم دیواره دار، رحم تک شاخه و رحم دوتایی و ناهنجاری های ناشی از مواجهه با دی اتیل استیل بسترول با سقط مکرر همراه هستند (Devi *et al.*, 2006). میزان شیوع این ناهنجاری ها در زنان مبتلا به سقط مکرر بسته به عمق ارزیابی و معیارهای

- 
- 1- Trauma
  - 2- Incompetent cervix
  - 3- Paternal factors
  - 4- Anatomic factors

مربوط به تعیین ناهنجاری بسیار متغیر است. ۲۵۰۰ زن با استفاده از سونوگرافی سه بعدی، از حیث ناهنجاری های تکاملی رحم مورد مطالعه قرار گرفتند؛ ۲۴ درصد از زنان مبتلا به سقط مکرر، دچار ناهنجاری های تکاملی رحم بودند، حال آنکه این میزان در گروه شاهد تنها ۵ درصد بود. در مطالعات دیگر، شیوع ناهنجاری های رحمی تنها بین ۷ تا ۱۵ درصد تخمین زده شده است (Salim *et al.*, 2003). شواهد کافی مبنی بر ارتباط این ناهنجاری ها با سقط در اوایل بارداری وجود ندارد. در نتیجه اثبات اینکه اصلاح ناهنجاری های مزبور بتواند پیامد بارداری را بهبود بخشد، دشوار است (ACOG, 2001).<sup>۱</sup> اما برخی مطالعات از اصلاح این ناهنجاری ها حمایت نموده اند. Saygili-Yilmaz و همکاران وی در مطالعه بر روی ۵۹ زن که دارای رحم دیواره دار بوده و سابقه دو بار سقط قبلی را ذکر می کردند، دریافتند که پس از انجام متروپلاستی هیستروسکوپیک، بروز سقط از ۹۶ درصد به ۱۰ درصد کاهش یافته و میزان بارداری ترم از صفر به ۷۰ درصد می رسد (Saygili-Yilmaz *et al.*, 2003). در یک مطالعه بر روی ۹۰ زن که دچار چسبندگی های رحمی بوده و سابقه دست کم دو بار سقط، مرگ پری ناتال پره ترم یا هر دو را ذکر می کردند، مشخص شد که پس از لیز چسبندگی ها، میزان بروز سقط از ۷۹ درصد به ۲۹ درصد کاهش یافته و میزان بارداری های ترم از ۱۸ درصد به ۶۹ درصد رسیده است (Katz *et al.*, 1996). در مورد رابطه میوم های زیر مخاطی و داخل حفره ای، در صورت علامت دار بودن بایستی برداشته شوند. طی بررسی زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار گرفته اند، مشخص شد که میوم های زیر مخاطی می توانند اثرات نامطلوبی بر روی پیامد بارداری داشته باشند، اما این مطلب در مورد میوم های داخل جدار یا زیر سروزی کوچکتر از ۵ تا ۷ سانتی متر صادق نیست (Ramzy *et al.*, 1998).

#### ۱-۴-۵- عوامل ایمنولوژیک<sup>۲</sup>

برخی اختلالات وابسته به ایمنی، با از دست رفتن زودرس بارداری و سقط های مکرر همراه می باشند (Schorge *et al.*, 2008). دو الگوی پاتوفیزیولوژیک اولیه عبارتند از: تئوری خود ایمنی<sup>۳</sup> (فعالیت دستگاه ایمنی بر علیه خود فرد) و تئوری آلوایمیون<sup>۴</sup> (فعالیت دستگاه ایمنی بر علیه فردی دیگر) (Yetman & Kutteh, 1996).

۱-۴-۵-۱- فاکتورهای خود ایمنی: در زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، سقط شایع تر است (Silver & Warren, 2004) بسیاری از زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، دارای آنتی بادی های آنتی فسفولیپید هستند

- 
- 1- American College of Obstetricians and Gynecologists
  - 2- Immunologic factors
  - 3- Autoimmune factors
  - 4- Allo immune factors

(آنتی بادی های آنتی فسفولیپید، خانواده ای از آنتی بادی ها هستند که به فسفولیپیدهای دارای بار منفی، پروتئین های متصل شونده به فسفولیپید ها یا ترکیبی از هر دو متصل می شوند) (Carp *et al.*, 2008). این آنتی بادی ها در زنان غیر مبتلا به لوپوس نیز یافت می شوند. این عوامل بیش از آنکه باعث سقط شوند، بیشتر با مرگ جنین پس از اواسط بارداری همراه می باشند. به همین خاطر، مرگ جنین یکی از معیارهای تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید است (ACOG, 2005a). در زنانی با سابقه مرگ زودرس جنین و نیز سطوح بالای آنتی بادی، احتمال بروز مجدد سقط ۷۰ درصد است (Branch & Dudley, 1991). رژیم های درمانی متعددی برای سندرم آنتی فسفولیپید در دسترس می باشند که باعث افزایش احتمال تولد نوزادان زنده می گردند. این زنان باید آسپرین با دوز پایین (۸۱ میلی گرم خوراکی در روز) و نیز هپارین تجزیه نشده (۵۰۰ واحد، زیرپوستی، دوبار در روز) مصرف نمایند (ACOG, 2005a). این درمان که به محض تشخیص بارداری آغاز می شود، تا زمان زایمان ادامه می یابد. گرچه درمان مزبور می تواند در کل، احتمال موفقیت بارداری را افزایش دهد، اما خطر زایمان پره ترم، پاره شدن پیش از موعد پرده ها، محدودیت رشد جنینی، پری اکلامپسیا<sup>۱</sup> و جدا شدن جفت، همچنان در زنان بالا باقی می ماند (Rai *et al.*, 1997).

**۱-۴-۵-۲- فاکتورهای آلوایمیون:** بارداری نیازمند تولید فاکتورهای مهارکننده ای است که از رد آنتی ژن های بیگانه جنین (که از پدر به ارث رسیده اند) توسط مادر جلوگیری نماید. اگر HLA مادر مشابه پدر باشد، فاکتورهای فوق تولید نخواهند شد. درمان های مختلفی جهت اصلاح اختلالات آلوایمیون پیشنهاد شده است، از جمله استفاده از ایمونیزاسیون سلول های پدری، استفاده از لکوسیت های شخص ثالث، تزریق غشای تروفوبلاستی و ایمونوگلوبین های داخل وریدی. برخی از درمان ها ی نامبرده، مورد بررسی دقیق واقع نشده اند و گروهی نیز به طور بالقوه، مضر هستند (Schorge *et al.*, 2008).

#### ۱-۴-۶- تروموفیلی های ارثی<sup>۲</sup>

فاکتورهای انعقادی غیر طبیعی از طریق بر هم زدن تعادل بین مسیرهای انعقاد و ضدانعقاد، باعث ترومبوزهای پاتولوژیک می شوند. از جمله این فاکتورهای انعقادی غیر طبیعی که با روش های ژنتیکی شناسایی می شوند، می توان به جهش در ژن فاکتور V لیدن<sup>۳</sup> - عامل مقاومت به پروتئین C فعال<sup>۴</sup> (aPC)؛ کاهش یا عدم فعالیت آنتی ترومبین III<sup>۵</sup>؛ جهش در ژن

- 
- 1- Pre-eclampsia
  - 2- Inherited thrombophilias
  - 3- V- Leiden factors
  - 4- Active C protein
  - 5- Anti thrombin III



پروترومبین<sup>۱</sup> و جهش در ژن متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز<sup>۲</sup>- عامل افزایش سطح سرمی هموسیستئین (هیپرهموسیستئینمی)<sup>۳</sup>- اشاره نمود (Schorge *et al.*, 2008). اینگونه ناهنجاری های ژنتیکی در زمینه انعقاد خون ممکن است خطر ترومبوزهای شریانی و وریدی را افزایش دهند. از آنجایی که در اوایل بارداری گردش خون جفتی بسار اندک است، ترومبوفیلی ها احتمالاً در اواخر بارداری از اهمیت بالینی بیشتری برخوردارند (Schorge *et al.*, 2008). Rey و همکارانش دریافتند که سقط مکرر بیشترین ارتباط را با فاکتور V لیدن و جهش در ژن پروترومبین دارد (Rey *et al.*, 2003).

#### ۱-۴-۷- فاکتورهای اندوکرینولوژیک<sup>۴</sup>

۸ تا ۱۲ درصد از سقط های مکرر ناشی از عوامل اندوکرین می باشند (Arredondo & Noble, 2006).

۱-۶-۷-۱- کمبود پروژسترون<sup>۵</sup>: کمبود پروژسترون (Salem *et al.*, 1984) (که اختلال فاز لوتئال نیز نامیده می شود) (Clifford *et al.*, 1994) ناشی از ترشح ناکافی پروژسترون توسط جسم زرد یا جفت است که باعث سقط می گردد. با این حال، تولید ناکافی پروژسترون می تواند معلول سقط زودرس باشد نه علت آن (Salem *et al.*, 1984). معیارهای تشخیصی و اثربخشی درمان در این اختلال، مستلزم بررسی های معتبر است (ACOG, 2001).

۱-۴-۷-۲- سندرم تخمدان پلی کیستک<sup>۶</sup>: باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستک (PCO)، به علت کاهش یا عدم تخمک گذاری دچار اختلال است. در صورت بارداری، خطر سقط در زنان PCO بالاتر است (Cocksedge *et al.*, 2008) مکانیسم های احتمالی پیشنهاد شده عبارتند از: ۱- افزایش هورمون زردینه ساز (LH) و ۲- اثر مستقیم هیپرانسولینمی بر روی عملکرد تخمدان ها. چنانچه افزایش غلظت LH بتواند باعث سقط شود، آنگاه مهار LH در طول چرخه القاء تخمدان ها توسط گنادوتروپین ها، بایستی باعث کاهش میزان بروز سقط گردد. در یک کارآزمایی کنترل شده، Clifford و همکاران وی نتیجه گرفتند که مهار LH باعث بهبود پیامد بارداری نمی گردد (Clifford *et al.*, 1996). شواهد دال بر نقش هیپرانسولینمی در بروز سقط، قدری قویترند. در دو مطالعه تجویز متفورمین قبل و در طول بارداری باعث کاهش میزان

- 
- 1- Prothrombin
  - 2- Methylene Tetrahydrofolate Reductase
  - 3- Hyper homo cysteinemia
  - 4- Endocrinologic factors
  - 5- Progesterone deficiency
  - 6- Poly Cyclic Ovarian syndrome

بروز سقط گردید. تجویز متفورمین در طول بارداری، به نحو قابل توجهی بروز دیابت بارداری وابسته به انسولین و نیز محدودیت رشد جنینی را کاهش می دهد (Jakubowicz *et al.*, 2002).

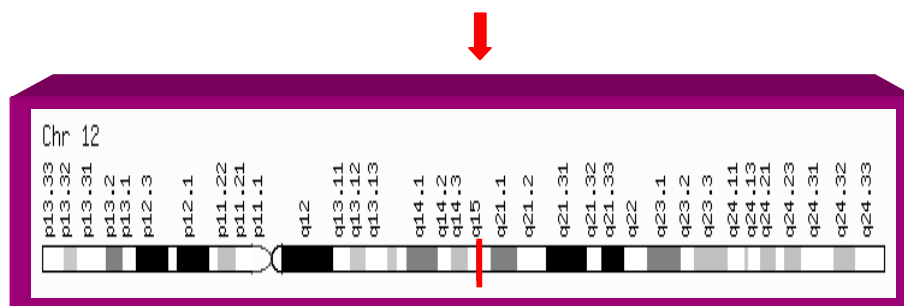
آپوپتوزیس<sup>۱</sup> در رشد نرمال در زمان حاملگی بسیار حیاتی است (Choi *et al.*, 2003; Savion *et al.*, 2002). در طی حاملگی زن های مختلفی بصورت هماهنگ، آپوپتوزیس و رشد و تکثیر را تنظیم می کنند (Levy *et al.*, 2000). رشد و نمو جنینی، وابسته به اعمال جفتی صحیح است و سلامت جفت برای مبادله مواد غذایی، گازها و مواد زائد بین جنین و مادر ضروری است. بازآرایی تروفوبلاست های جفتی و جفت در طی حاملگی رخ می دهد، بنابراین آپوپتوزیس و تکثیر سلولی مکرراً در طی حاملگی در سلولهای عروق خونی، سیتوتروفوبلاستها و تروفوبلاست های جفت مشاهده می شود (Tempfer *et al.*, 2001). حاملگی به گردش خون مناسب جفتی بستگی دارد و اعمال طبیعی شبکه عروقی جفتی به هماهنگی زیاد بین فاکتورهای رشد مخصوص سلول های اندوتلیال عروقی مختلف بستگی دارد. ناهنجاری های عروقی جفتی<sup>۲</sup> ممکن است منتج به انواعی از پاتولوژی های حاملگی از قبیل سقط جنین، مرگ جنینی داخل رحمی<sup>۳</sup> (IUFD)، محدودیت رشد داخل رحمی<sup>۴</sup> (IUGR)، قطع جفت<sup>۵</sup> و پری اکلامپسیا شود (Salafia *et al.*, 1995). در موارد سقط های مکرر ایدیوپاتیک<sup>۶</sup> (IRM)، پلی مورفیسم زن از فاکتورهای مستعد است (Tempfer *et al.*, 2001; Pietrowski *et al.*, 2003) به طور ویژه P53 که کلید تنظیم آپوپتوزیس است، در سه ماهه اول بارداری، در جفت بیان می شود (Quenby *et al.*, 2002). آپوپتوزیس یا مرگ برنامه ریزی شده سلول، (Genbacev *et al.*, 1999; Giordano *et al.*, 1997) از فرآیندهای فیزیولوژیکی مرتبط با رشد جنین، متامورفوز، بلوغ سیستم ایمنی و تغییر و تبدیل سلول ها است. آپوپتوزیس یک فرآیند کاملاً تنظیم شده است در مقابل مرگ نکروتیک<sup>۷</sup>، نتیجه عدم کنترل هموستازی سلولی بعد از آسیب است (Wyllie *et al.*, 1980).

P53 تحت تنظیم شدید پروتئین های مهار کننده از قبیل E3-یوبی کویتین لیگاز MDM2<sup>۸</sup> و MDM4 و طیف وسیعی از سایر پروتئین هاست (Levine *et al.*, 2006) که مهم ترین نقش را در پایداری P53 ایفا کرده و توانایی اتصال به P53 و تجزیه آن به وسیله مسیر پروتئازومی را دارند (Joazeiro *et al.*, 2000; Saurin *et al.*, 1996).

- 
- 1- Apoptosis
  - 2- Placental vasculature
  - 3- IntraUterine Fetal Death
  - 4- IntraUterine Growth Restriction
  - 5- Placental abruption
  - 6- Idiopathic Rrecurrent Miscarriages
  - 7- Necrotic Death
  - 8- Murine Double Minute2

## ۱-۵- MDM2 ژن

MDM2 به عنوان یکی از سه ژن (MDM 1,2,3) شناسایی می شود. ژن های MDM در اجسام هستکی آسنترومریک اکستراکروموزومال<sup>۱</sup> به نام double minute<sup>۱</sup> (Fakharzadeh *et al.*, 1991; Cahilly-Snyder *et al.*, 1987)، روی کروموزوم 12 در موقعیت q15-q14.3-q12 قرار دارند (Zhibin *et al.*; 2007). در شکل (۱-۲) جایگاه کروموزومی این ژن نشان داده شده است.



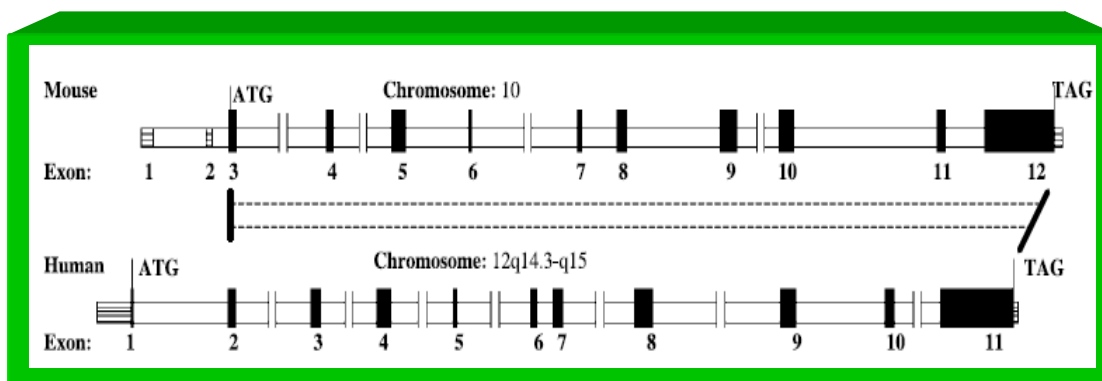
شکل (۱-۲): جایگاه ژنومی ژن MDM2 روی کروموزوم ۱۲.

ژن MDM2 ابتدا در اجداد سلولی موش BALB/c که به صورت خودبخود ترانسفورم شده بودند، کشف و سپس کلون شد. بعد ها مشخص شد که به عنوان انکوژن در موش nude عمل می کند (Cahilly-Snyder *et al.*, 1987). ژن MDM2 دارای ۱۱ اگزون<sup>۲</sup> و دو P53 RE<sup>۳</sup> در اینترون ۱ می باشد (Olson *et al.*, 1993 ; Perry *et al.*, 1993) که می تواند پروتئین های مختلفی را کد کند (Fakharzadeh *et al.*, 1991; Cahilly-Snyder *et al.*, 1987). ژن MDM2 دو پروموتور دارد که پروموتور اول P1 در بالادست ژن واقع شده است و در غیاب P53 فعال است. پروموتور دوم، پروموتور داخلی P2 است که نزدیک به انتهای 3' اینترون ۱ قرار گرفته و به وسیله P53 و از طریق موتیف های قطاری متصل شونده<sup>۴</sup> به آن فعال می شود و برای فعالیت رونویسی به P53 نیاز دارد (Zauberman *et al.*, 1995). این پروموتورها دو نوع پروتئین تولید می کنند: پروتئین full length P90 و پروتئین کوتاهتر P76.

ساختار های ژنومی و توالی کد کننده MDM2 mRNA بین موش و انسان شباهت بسیاری داشته و پروتئین MDM2 انسانی و موش ۷۸ درصد همولوژی دارند. (Gene bank accession no. NM\_002392 for human or U40145).

- 1- Acentromeric extrachromosomal nuclear bodies
- 2- Exon
- 3- P53 responsive elements
- 4- Tandem P53-binding motifs

(for mice) دو پروموتور برای MDM2 در موش گزارش شده است (barak *et al.*, 1994). در (شکل ۱-۳) ساختار ژن MDM2 موش و انسان نشان داده شده است. پروموتور P2، قابلیت القایی و تنظیمی بیشتری برای MDM2 در پاسخ به استرس های سلولی و تحریک توسط لیگاند های مختلف از جمله P53، SP1 و رسپتور استروژن دارد. (Bond *et al.*, 1995; Zauberman *et al.*, 2004). بیان و فعالیت افزایش یافته P53، نتیجتاً منجر به القاء ژن MDM2 می شود، که ممکن است به عنوان انکوژن (Fakharzadeh *et al.*, 1991; Jones *et al.*, 1998) یا مهارکننده رشد عمل کند (Brown *et al.*, 1998).



(شکل ۱-۳): ساختار ژن MDM2 موش و انسان (Zhibin *et al.*; 2007).

### ۱-۵-۱ ساختار ژن P53

ژن P53 به طول ۲۰ kb روی کروموزوم ۱۷ در موقعیت 17P13.1 قرار دارد، این ژن mRNA ی به طول ۲/۲kb تولید می کند که دارای ۱۱ اگزون است و محصول ترجمه آن پروتئین فسفوریله P53 با وزن مولکولی ۵۳KDa است که در همه سلول ها به مقدار کم بیان می شود. P53 تقریباً دارای ۴۰۰ اسید آمینه (۳۹۳ اسید آمینه در انسان) است. P53 در محلول بصورت تترامر در می آید که شکل غالب این پروتئین در سلول است. دامین های P53 شامل دامین فعال کننده رونویسی در آمینواسیدهای ۱-۶۷، ناحیه غنی از پرولین در آمینواسیدهای ۶۷-۹۸، دامین مرکزی آمینواسیدهای ۳۰۳-۹۸، ناحیه پیام دهی تجمع هسته ای آمینواسیدهای ۳۰۳-۳۲۳، دامین اولیگومریزاسیون آمینواسیدهای ۳۲۳-۳۶۳ و دامین بازی انتهای C آمینواسیدهای ۳۶۳-۳۹۳ است (Andrei *et al.*, 2006). در شکل (4-1) دامین های ژن P53 نشان داده شده است.