

## اجزاء سوم و چهارم سیستم کمپلمان در زنان با سابقه اتلاف حاملگی مکرر

نویسنده:

عبدالرضا ستوده جهرمی\*، مربی بخش ایمنولوژی و عضو هیئت علمی دانشکده علوم پزشکی جهرم

مجله پزشکی دانشکده علوم پزشکی جهرم، سال چهارم، شماره چهارم

### چکیده:

**مقدمه:** مرگ جنین و سقط تکراری یکی از دلایل مهم ناراحتی در زوجها و مسئله بچه دار شدن محسوب می شود. با توجه به اهمیت مطالعه اتیولوژی آن، تحقیق فوق به منظور تعیین سطح سرمی اجزاء سوم و چهارم سیستم کمپلمان در خانمهای با سابقه اتلاف حاملگی مکرر، انجام گرفت. **مواد و روش تحقیق:** مطالعه مورد شاهدهی فوق بر روی مراجعین به بیمارستان شریعی (تنها بیمارستان تخصصی زنان و زایمان) دانشگاه علوم پزشکی بندرعباس طی ۱۳۸۰-۱۳۷۹ انجام گرفت. ۱۰۹ نفر از خانمهایی که تشخیص قطعی سقط تکراری یا مرگ جنین داشتند به عنوان بیمار و ۲۲۰ خانم با سابقه حداقل دو زایمان موفق و بدون سابقه مرگ جنین یا سقط، به عنوان کنترل مورد آزمایش قرار گرفتند. جهت تعیین مقادیر اجزاء سوم و چهارم سیستم کمپلمان در سرم افراد مورد مطالعه از روش SRID استفاده شد. یافته ها: ۲۲/۰۲٪ از بیماران و ۵/۰۰٪ از گروه کنترل دارای مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی C3 بودند. ۲۴/۷۷٪ از بیماران و ۸/۱۸٪ از گروه کنترل دارای مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی C4 بودند. در این تحقیق اختلاف معنی داری بین وجود مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی اجزاء سوم و چهارم سیستم در سرم بیماران و گروه کنترل بدست آمد ( $P < 0.001$ ). **نتیجه گیری:** نتیجه این بررسی بر دخالت سیستم کمپلمان در سقط مکرر دلالت می کند. تعیین نقش دقیق سیستم ایمنی در ایجاد سقط و مرگ جنینی - که منجر به فعال شدن مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان می شود - مطالعات بیشتری را می طلبد. **واژه گان کلیدی:** سیستم کمپلمان، سقط، اتلاف حاملگی مکرر

### مقدمه:

آنها قبل از هفته بیستم بارداری سقط می شوند. سقط عبارت از پایان بارداری قبل از هفته بیستم بارداری می باشد و در صورتی که این عمل سه بار یا بیشتر رخ دهد تحت عنوان سقط مکرر نامیده می شود. مهمترین عامل سقط مکرر عوامل ایمنولوژیک است. به طوری که ۵۰٪ از سقط های مکرر را به این عامل ربط می دهند. فاکتورهایی از قبیل عوامل ژنتیک ۵٪، آناتومی غیر طبیعی ۱۲٪، مشکلات هورمونی و غدد ۱۷٪، عفونتها ۵٪ و فاکتورهای دیگر مانند

یکی از عوامل مهم در ناراحتی های زوجها سقط خود به خودی می باشد که از رایج ترین درگیریها در بارداری محسوب می شود (۱). در ایالات متحده ۱ تا ۳٪ زنان از سقط مکرر رنج می برند و ۵۰ تا ۷۰٪ بارداریها با شکست روبرو می شوند (۲-۳) و ۵۰٪ بارداری ها قبل از حذف اولین پرئود از دست می رود که بیشتر این بارداری های از دست رفته، تشخیص داده نمی شود. ۳۰٪ از بارداری ها پس از لانه گزینی و ۱۵٪

تلفن: ۰۷۹۱-۳۳۴۱۵۰۳ فاکس: ۰۷۹۱-۳۳۴۱۵۰۹

\*نویسنده مسئول، آدرس: جهرم، دانشکده علوم پزشکی

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۸۶/۲/۵

فاکتورهای محیطی، غیر طبیعی بودن جفت، فاکتورهای مذکر، ورزش و کارهای بدنی و همچنین بیماری‌هایی مانند قلبی، کلیوی و خونی به میزان ۱۰٪ در سقط‌های مکرر دخیل هستند (۱).

احتمال سقط جنین در زنان بارداری که سابقه سقط مکرر دارند در صورت عدم درمان ۹۰٪ است (۴). شانس موفقیت بارداری پس از یک سقط ۷۶٪، پس از دو سقط ۷۰٪، پس از سه سقط ۶۵٪ و پس از چهار سقط ۶۰٪ گزارش شده است. با درمان مناسب زنانی که سقط مکرر به علت آنتی فسفولیپید آنتی بادیها داشته‌اند، شانس موفقیت بارداری بعدی آنها را ۷۰-۹۰٪ تعیین کرده‌اند (۱). با وجودی که سیستم کمپلمان نقش مهمی در ایمنی ذاتی ایفا می‌کند، از توانایی حمله به بافت‌های خودی و ایجاد آسیب در آنها نیز برخوردار است (۴). با توجه به شایع بودن اتلاف حاملگی مکرر و عدم وجود گزارش از دخالت سیستم ایمنی و سیستم کمپلمان در بروز این بیماری در این منطقه، همچنین نظر به دخالت سیستم ایمنی در بروز این مشکل که در بسیاری از مطالعات ثابت شده است (۸، ۱)، در جهت شعار سازمان بهداشت جهانی «جهانی فکر کن، منطقه‌ای عمل کن» در این تحقیق دخالت سیستم کمپلمان در سقط مکرر در زنان مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی بندرعباس بررسی شد.

#### مواد و روش تحقیق:

پژوهش مورد شاهدهی فوق بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان شریعتی (تنها بیمارستان تخصصی زنان دانشگاه علوم پزشکی بندرعباس) در فاصله زمانی خرداد ۱۳۷۹ لغایت شهریور ۱۳۸۰ انجام شده است. در این بررسی زنان مبتلا به سقط مکرر یا مرگ جنین (حداقل سه بار) گروه بیماران و زنان با سابقه حداقل دو زایمان موفق و بدون سابقه سقط یا مرگ جنین، گروه شاهد یا کنترل را تشکیل می‌دادند. از هر دو گروه (بیماران و شاهد) پرسشنامه‌ای شامل تعداد

سقط، سن، سابقه فامیلی سقط تکمیل گردید. تعداد افراد در گروه بیماران ۱۰۹ نفر و در گروه شاهد ۲۲۰ نفر بود. از هر فرد پنج سی سی خون لخته گرفته شد و سرم جدا شده از آن در دو میکروتیوب جداگانه تقسیم و تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. هر میکروتیوب به طور جداگانه برای هر کدام از آزمایشات C3 و C4 اختصاص یافت. جهت تعیین مقدار سرمی C3 و C4 از روش SRID با استفاده از کیت بهار افشان (تهران-ایران) و طبق دستور العمل موجود در دستورالعمل کیت انجام گردید، بر این اساس مقدار طبیعی C3 و C4 به ترتیب برابر ۱۲۰-۵۵ و ۴۰-۱۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر سرم بود. نتایج آزمایشات به دست آمده به صورت طبیعی و کمتر از حد طبیعی منظور گردید (۹). نتایج آزمایشات بدست آمده نیز وارد جدول پرسشنامه گردید و پس از وارد کردن کلیه اطلاعات به کامپیوتر با استفاده از روش آماری t-student و آزمون chi-square تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

#### یافته‌ها:

تحقیق مورد شاهدهی فوق روی ۱۰۹ نفر بیمار با متوسط سنی  $26/26 \pm 26/10$  سال (حداقل سن ۱۵ و حداکثر ۴۰ سال) و ۲۲۰ زن سالم با متوسط سنی  $25/68 \pm 27/22$  سال (حداقل ۱۴ و حداکثر ۴۵ سال) صورت گرفت. تعداد مورد سقط در گروه بیماران حداقل ۳ و حداکثر ۵ بار با متوسط  $3/66 \pm 89\%$  بود. تفاوت معنی داری بین متوسط سن در گروه بیماران و کنترل حاصل نشد ( $p > 0.05$ ). بین مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی C3 و C4 بیماران با سن آنها و تعداد موارد سقط رابطه معنی دار وجود داشت ( $P < 0.05$ ). فراوانی مقادیر سرمی طبیعی و کمتر از حد طبیعی C3 و C4 در گروه بیماران و کنترل از نظر آماری اختلاف معنی داری داشت (جدول شماره ۱).

جدول (۱): فراوانی مقادیر سرمی طبیعی و کمتر از حد طبیعی C3 و C4 در گروه بیماران و کنترل

P . Value	Odds Ratio (CI)	کنترل		بیماران		گروه مورد مطالعه	
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	مقادیر سرمی	
۰/۰۰۱	۵/۷ (۲/۷-۱۲)	۵/۰۰	۱۱	۲۲/۰۲	۲۵	کمتر از حد طبیعی	
		۹۵/۰۰	۲۰۹	۸۷/۹۸	۸۴	طبیعی	
		۱۰۰	۲۲۰	۱۰۰	۱۰۹	جمع	
۰/۰۰۱	۳/۷ (۱/۹-۷/۱)	۸/۱۸	۱۸	۲۴/۷۷	۲۷	کمتر از حد طبیعی	
		۹۱/۸۲	۲۰۲	۷۵/۲۳	۸۲	طبیعی	
		۱۰۰	۲۲۰	۱۰۰	۱۰۹	جمع	

## بحث:

غیر طبیعی بودن جفت، فاکتورهای مذکر، ورزش و کارهای بدنی و همچنین بیماریهایی مانند قلبی، کلیوی و خونی باشد (۱). در بررسی Sasaki S و همکاران مقادیر سرمی C3 و C4 زنان مبتلا به سقط مکرر که دارای آزمایش مثبت آنتی فسفولیپید آنتی بادی، به طور معنی داری کمتر از مقادیر سرمی C3 و C4 زنان مبتلا به سقط مکرر که دارای آزمایش منفی آنتی فسفولیپید آنتی بادی، بود (۱۱).

طی بارداری رشد عروق خونی جدید برای تغذیه جنین در حال رشد ضروری است (۶). فعال شدن سیستم کمپلمان در این منطقه، با تولید ممانعت کننده‌های قوی رگ‌زایی (Angiogenesis Inhibitors potent) تکامل جفت را متوقف می‌کنند و باعث سقط جنین می‌گردد (۲ و ۶). سیستم کمپلمان از دو مسیر کلاسیک و جانبی فعال می‌شود. C3 در هر دو مسیر و C4 فقط در مسیر کلاسیک نقش دارد (۱۲). در تحقیق Girardi G و همکارش نشان داده شد که ممانعت از فعال شدن سیستم کمپلمان در بارداریهای طبیعی و موفق یک نیاز مطلق است (۳) و در سندرم آنتی فسفولیپیدی سیستم کمپلمان از مسیر کلاسیک فعال می‌شود و از این طریق باعث ایجاد آسیب به جفت و سقط جنین می‌شود (۵). در مطالعه Molina H مشخص شد که C3 و نقص در تشکیل عروق خونی جفت نقش مهمی در عملکرد ناقص جفت

این تحقیق نشان داد که شیوع مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی C3 در خانمهای با سابقه سقط مکرر و گروه کنترل به ترتیب ۲۲/۰۲٪ و ۵/۰۰٪ و شیوع مقادیر سرمی کمتر از حد طبیعی C4 در خانمهای با سابقه سقط مکرر و گروه کنترل به ترتیب ۲۴/۷۷٪ و ۸/۱۸٪ است و این اختلاف‌های فراوانی از نظر آماری معنی دار بود.

در مطالعه Carbone و همکاران که بر روی زنان مبتلا به سقط مکرر انجام دادند، ۵۲٪ از بیماران مقادیر پایین جزء چهارم سیستم کمپلمان (C4) و ۳۰٪ آنان مقادیر پایین جزء سوم سیستم کمپلمان (C3) داشتند که درصدهای فوق نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری داشته است ( $P < 0.05$ ) (۸). که با نتیجه بررسی حاضر همخوانی دارد. در تحقیق Ogasawara MS و همکاران مقادیر سرمی C3 و C4 زنان مبتلا به سقط مکرر در مقایسه با مقادیر سرمی C3 و C4 زنان سالم (با دو زایمان موفق و بدون سابقه سقط) به طور معنی داری بیشتر بود (۱۰) که بر خلاف نتیجه بررسی حاضر می‌باشد. که این امر می‌تواند به دلیل دخالت یا عدم دخالت عوامل دیگر مؤثر در ایجاد سقط مانند عوامل ایمنولوژیک، ژنتیک، آناتومی غیر طبیعی، مشکلات هورمونی و غدد، عفونتها و فاکتورهای دیگر مانند فاکتورهای محیطی،

و سقط جنین دارند (۴). با توجه به اینکه در این بیماران هم C3 و هم C4 کاهش یافته اند، نتیجه گیری می شود که مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان فعال شده است، با توجه به اینکه مهمترین فعال کننده این مسیر کمپلکس های آنتی ژن و آنتی بادی می باشد. می توان چنین استنباط کرد که اتوآنتی بادیها (مهمترین آنها آنتی فسفولیپید آنتی بادیها) با واکنش دادن با اتوآنتی ژنها و ایجاد کمپلکس های آنتی ژن و آنتی بادی در فعال کردن مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان و در نتیجه مصرف C3 و C4 نقشی دارند (۳، ۴، ۹، ۱۱). از میان عوامل ایمونولوژیک دخیل در بروز سقط مکرر، مهمترین آنها آنتی فسفولیپید

آنتی بادیها می باشند (۱، ۱۵، ۱۴، ۱۳). مکانیسم سقط تکراری در خانمهای با آنتی فسفولیپید آنتی بادی مثبت احتمالاً ترومبوز و انفارکتوس جفت می باشد (۵، ۱۶). با توجه به نتایج این بررسی، یکی از اختلالات سیستم ایمنی زنان مبتلا به سقط مکرر کاهش مقدار سرمی C3 و C4 می باشد. با این وجود هنوز نقش دقیق سیستم کمپلمان در ایجاد سقط و مرگ جنینی مشخص نشده است (۱۰). و تعیین نقش دقیق سیستم نقش دقیق سیستم ایمنی در ایجاد سقط و مرگ جنینی - که منجر به فعال شدن مسیر کلاسیک و جانبی سیستم کمپلمان می شود - مطالعات بیشتری را می طلبد.

## REFERENCES :

## منابع :

- 1) Joseph AH. Recurrent spontaneous early pregnancy loss. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA editors. *Novaks Gynecology*. New York: A wawerly company. 1999;963-979.
- 2) Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;203(9):2165-2175.
- 3) Girardi G, Salmon JB. The role of complement in pregnancy and fetal loss. *Autoimmunity*. 2003;36(1):19-26.
- 4) Molina H. Complement regulation during pregnancy. *Immunol Res*. 2005;32:187-92.
- 5) Salmon JE, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun*. 2004;7:133-48.
- 6) Van Epps HL. Complement complicates pregnancies. *JEM*, Volume 203, Number 9, 2045-2045
- 7) Stovall DW. Immunologic test and treatment in patient with unexplained infertility. IVF.ET.and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(4):979-999.
- 8) Branch DW. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1989;73:541-545.
- 9) Sak KE, Fye KH. Rheumatic diseases. In: Stites DP, Terri AI, Parslow TG editors. *Medical Immunology*. New York:Appleton and lange. 2001;401-421.
- 10) Ogasawara MS, Nozawa K, Nakanishi T, Hattori Y and Ozaki Y. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Human Reproduction*. 2006;21(10):2711-2714.
- 11) Sasaki S, Murase T, Kuno S, Yammamoto T. Changes of complement in recurrent abortion and pregnancy loss with antiphospholipid antibody positive. 2006;29(6):372-7.
- 12) Salmon JE, Girardi G and Holers VM. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61:46-50.

---

REFERENCES :

منابع :

- 13) Backes M. Pregnancy complication in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106:102-107.
- 14) Lynch A. Association of antibodies to Beta-2 glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy - induced-hypertension. *Obstet Gynecol.* 1999;93:193-198.
- 15) Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reproduction Immunol.* 1997;35:151-171.
- 16) Ogaswara M. Prevalence in patients with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41:86-90.