

بررسی ارتباط پلی مرفیسم FXI با سقط مکرر جنین در مراجعه کنندگان به مرکز درمان ناباروری هلال ایران (رویش)

سونیا حاجی زاده^۱، حمید چوبینه^۲، آزاده امیدخدا^۳، شعبان علیزاده^۴، محمد

جعفر شریفی^۵، زینب کاوش^۱

چکیده

زمینه و هدف: سقط مکرر، به وقوع ۲ یا ۳ بار سقط متوالی خودبخودی، قبل از هفته ۲۰ بارداری اطلاق می شود. با توجه به شیوع ۵٪ سقط در خانم ها، اثرات مخرب روانی سقط بر زندگی خانوادگی افراد و اینکه علت بخشی از این سقطها اختلالات انعقادی می باشد، در این مطالعه، ارتباط بین پلی مرفیسم Factor XI و سقط مکرر در بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی ناباروری هلال ایران (رویش) مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۴۴ بیمار با سابقه سقط (حداقل دو بار) به عنوان گروه بیمار و ۱۵۰ خانم سالم با حداقل یک زایمان موفق و بدون سابقه سقط به عنوان گروه کنترل، مورد مطالعه قرار گرفتند. استخراج DNA از لکوسیتها انجام شد. برای بررسی پلی مرفیسم مورد نظر، واکنش زنجیره ای پلیمرز انجام و حضور یا عدم حضور پلی مرفیسم توسط روش Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) بررسی شد.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ های مختلف در بیماران، TT (Wild type) ۵۹/۷٪، هتروزیگوت CT ۳۶/۱٪ و هموزیگوت CC ۴/۲٪ و در گروه کنترل TT ۴۵/۳٪، هتروزیگوت CT ۴۹/۴٪ و هموزیگوت CC ۵/۳٪ بود. بنابراین ژنوتیپ TT در گروه بیمار بیشتر از کنترل ($P < ۰/۰۵$) و هتروزیگوت CT، در گروه کنترل بیشتر از بیمار است ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: در حالی که ژنوتیپ هموزیگوت (TT) می تواند یک ریسک فاکتور برای سقط مکرر باشد ($P < ۰/۰۵$)، در ژنوتیپ هتروزیگوت (CT)، آلل C می تواند نقش حفاظتی داشته باشد.

واژه های کلیدی: سقط مکرر جنین، ترومبوفیلی، پلی مرفیسم، FXI rs4253417

دریافت مقاله: دی ۱۳۹۷

پذیرش مقاله: اردیبهشت ۱۳۹۸

* نویسندگان مسئول:

حمید چوبینه:

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :
hchobineh@tums.ac.ir

آزاده امیدخدا:

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :
a-omidkhoda@tums.ac.ir

۱ کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون، گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ استادیار گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ دانشیار گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵ استادیار گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ارتباط آن با سقط مکرر در جمعیت ایرانی بررسی گردید.

روش بررسی

• انتخاب گروه کنترل و بیمار

بیماران این مطالعه در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۵ به مرکز درمان ناباروری هلال ایران (رویش) در تهران مراجعه کرده بودند. همه بیماران شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه داشتند و همگی خانم‌های ایرانی بودند. گروه مطالعه شامل ۱۴۴ خانم با سابقه ۲ یا بیشتر از ۲ سقط متوالی با میانگین سنی ۳۲ سال بودند. همه بیمارانی که دلایل شناخته شده ای از سقط مثل نقص کروموزومی، آناتومیکی، مشکلات هورمونی، عفونت‌ها، نارسایی رحمی یا دیگر عوارض بارداری داشتند، از این مطالعه حذف شدند. گروه کنترل شامل ۱۵۰ خانم با سابقه‌ی مثبت از آخرین بارداری و تولد حداقل یک نوزاد سالم و بدون سابقه‌ی سقط با میانگین سنی ۳۵ سال بودند. در این گروه افرادی که سابقه‌ی سقط یا دیگر عوارض بارداری که ممکن است منجر به تغییرات ترومبوتیک شود (پره اکلامپسی، هیپوتروفی جنین، زایمان زودرس، مرگ جنین) از مطالعه حذف شدند.

حجم نمونه با استفاده از نرم افزار STATA13 با توجه به فرمول زیر محاسبه شد:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{d^2} = \frac{1/96^2 \cdot 0/1(1-0/1)}{0/05^2} = 138$$

جهت تعیین حجم نمونه خطای مطلق (d) برابر ۰/۰۵، درصد اطمینان برابر ۹۵ درصد (Z=۱/۹۶) و برآورد اولیه برای نسبت صفت مورد سنجش (p) برابر ۰/۱ در نظر گرفته شده است. بر اساس این اطلاعات و فرمول، حجم نمونه‌ی مورد نیاز ۱۳۸ نفر تعیین شد که در این پژوهش برای افزایش صحت نتایج، ۱۴۴ بیمار وارد مطالعه شدند.

• نمونه‌گیری و استخراج DNA

در این تحقیق از کلیه افراد مورد مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. استخراج DNA با استفاده از کیت یکتا تجهیز آزما و طبق پروتکل کیت انجام شد: در ابتدا ۸ میلی‌لیتر اتانول ۹۶٪ به بافر 1W، همچنین ۴۰ میلی‌لیتر اتانول به بافر شستشو و ۱/۱ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به ویال پروتیناز K که به صورت پودر ۱۰ میلی‌گرمی است، اضافه و ورتکس شد. ۲۰۰ میکرولیتر بافی کوت به همراه

یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌های دوران حاملگی خطر سقط جنین است که تا قبل از هفته‌ی بیستم حاملگی به دلایل مختلف مادری و جنینی، حاملگی خاتمه می‌یابد. منظور از سقط مکرر وقوع ۲ یا ۳ بار سقط متوالی خود به خودی، قبل از هفته‌ی بیستم است. اگرچه علل نیمی از موارد سقط مکرر آناتومیک، ایمونولوژیک، ژنتیکی، اندوکرینی و ترومبوفیلیک می‌باشد اما در مابقی موارد، علت سقط نامشخص است (۱). فاکتور ۵ لیدن، پروترومبین G20210A، PAI-1 و نقص در Methylen tetrahydrofolate reductase (MTHFR) از دلایل شناخته شده‌ی ترومبوفیلی ارثی و به دنبال آن سقط در ایران و جهان می‌باشند (۲-۵).

فاکتور XI یک سرین پروتئاز پلاسمایی با عملکرد کلیدی در راه اندازی و تقویت انعقاد خون در بدن است و برای عملکرد طبیعی مسیر اصلی انعقاد خون ضروری است. کمبود فاکتور XI غیرمعمول است و به‌عنوان یک اختلال اکتسابی یا اتوزومال مغلوب بروز می‌کند که معمولاً بدون علامت است (۶). ژن فاکتور XI انسانی حاوی ۱۵ اگزون می‌باشد که روی بازوی بلند کروموزوم ۴ قرار گرفته است. فاکتور XI اگر فعال شود متعاقباً فاکتور IX را فعال می‌کند. همچنین این فاکتور در تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و آغاز فیبرینولیز نیز اهمیت دارد. در بدن انسان فرایند انعقاد و فیبرینولیز به‌طور مداوم در تعادل و بالانس هستند. بنابراین افزایش فاکتور XI می‌تواند خطر ترومبوز را افزایش دهد به‌طوری‌که در ۱۰٪ افرادی که سطح بالایی از فاکتور XI دارند افزایش ۲ برابری ریسک ترومبوز دیده شده است. در بیمارانی که کمبود شدید فاکتور XI دارند، کاهش بروز سکت و Venous thromboembolism (VTE) دیده می‌شود و فقط خونریزی خفیف اتفاق می‌افتد. چندین مطالعه ژنتیکی نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی در داخل یا خارج ژن فاکتور XI با VTE و سکت ایسکمیک مرتبط هستند (۶ و ۷). همچنین مطالعاتی ارتباط بین پلی‌مرفیسم‌های فاکتور XI و خطر VTE را بررسی کرده اند. در یک مورد، ژنوتیپ TT (rs2289252) و ژنوتیپ CC (rs2036914) فاکتور XI، ریسک فاکتور VTE شناخته شده است (۸). از آنجایی‌که بیش از نیمی از موارد سقط‌های تکراری با علت نامشخص با اختلالات ترومبوفیلی در ارتباط است، در این مطالعه ارتباط بین پلی‌مرفیسم ژنتیکی FXI (rs4253417) و

پرایمرهای Forward و Reverse و آب مقطر با هم مخلوط شده و در میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری تقسیم شده و سپس مقدار لازم از DNA بیمار به هر کدام از میکروتیوب‌ها اضافه گردید.

توالی پرایمرها شامل 5'TCTTGCTCTGCTCACTCAGATTGAGT3 و 3'GTTGTCAATGAGGAATAGCAA بود. توالی پرایمر از مقالات به دست آمد و سپس بلاست شد. دمای واسرشت سازی با توجه به بروشور کیت ۵۹ درجه انتخاب گردید. محصول PCR به وسیله آنزیم محدود کننده (Schl) از شرکت Thermo Scientific هیدرولیز شد. این آنزیم از ناحیه 5' برش می‌زند. سپس نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱٪ الکتروفورز شدند. آنالیز آماری با SPSS انجام شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان موارد معنی‌دار در نظر گرفته شد. فراوانی ژنوتیپ‌ها توسط تست آماری chi-square(one-sided Fisher test) با یکدیگر مقایسه شد و فراوانی آنها از فرمول Hardy-Weinberg equation محاسبه گردید.

یافته‌ها

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک نمونه‌های کنترل و بیمار

	بیمار	کنترل	P-value
تعداد	۱۴۴	۱۵۰	<۰/۰۵
سن (سال)	۳۲±۴/۱	۳۵/۱±۴/۵	<۰/۰۵
BMI	۲۷±۴/۳	۲۷/۲±۴	<۰/۰۵
قد (سانتی متر)	۱۶۳±۵/۲	۱۶۳/۳±۵/۲	<۰/۰۵
وزن (کیلوگرم)	۷۱±۹/۹	۷۳±۱۰/۱	<۰/۰۵
تعداد ۲ سقط	۲۶	-	-
بیشتر از ۲ سقط	۱۱۸	-	-

* اعداد بر اساس SD±Mean

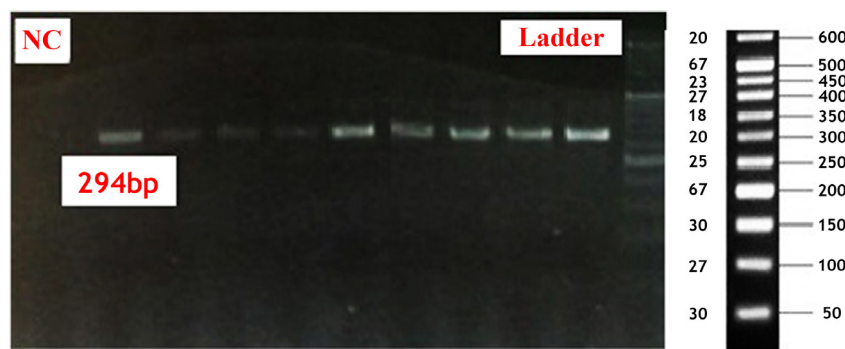
بین گروه کنترل و بیمار از نظر میانگین سن، BMI، قد و وزن تفاوت معناداری وجود ندارد (P-value < ۰/۰۵).

۲۰ میکرولیتر پروتیناز K و ۲۰۰ میکرولیتر بافر BG ورتکس شد و به مدت ۱۰ دقیقه در بن ماری ۶۰ درجه قرار گرفت. سپس ۲۰۰ میکرولیتر اتانول اضافه گردید و ورتکس شد. محلول فوق درون ستون BG قرار گرفت و به مدت ۱ دقیقه با دور ۸۰۰۰ سانتریفیوژ شد، در این مرحله ۵۰۰ میکرولیتر محلول WI اضافه و با دور ۱۴۰۰۰ به مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس ۷۵۰ میکرولیتر بافر شستشو افزوده و به مدت ۱ دقیقه با دور ۱۴۰۰۰ سانتریفیوژ شد، در نهایت ۱۰۰ میکرولیتر محلول Elution Buffer اضافه گردید و به مدت ۲ دقیقه با دور ۱۴۰۰۰ سانتریفیوژ شد، محلول Elution Buffer حاوی DNA بوده و در منفی ۲۰ درجه سانتیگراد ذخیره شد.

• PCR، الکتروفورز و RFLP

بعد از جمع آوری نمونه‌ها و استخراج DNA، بر روی نمونه‌ها PCR و سپس الکتروفورز انجام شد. برای انجام PCR با توجه به تعداد نمونه، یک mix Master PCR تهیه و به این مخلوط مقادیر مناسب پرایمر و آنزیم DNA Taq پلیمرز اضافه گردید. PCR Master Mix شامل آنزیم Taq پلیمرز، MgCl₂ و dntp می‌باشد. این مواد به همراه

اطلاعات بالینی استخراج شده از پرونده و پرسش‌نامه گروه بیمار و کنترل در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود،



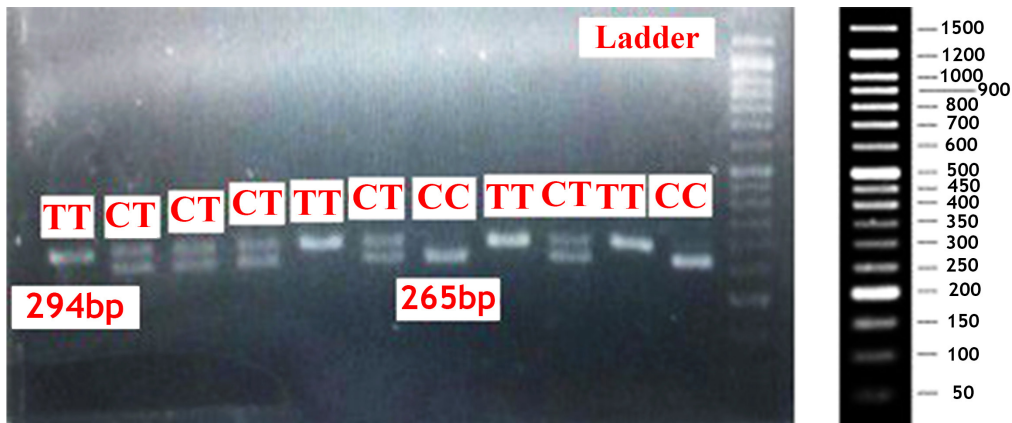
شکل ۱: الکتروفورز موصول PCR برای فاکتور XI

* (ردیف اول کنترل منفی و ردیف آخر لدر می‌باشد. طول قطعه ۲۹۴ bp و بدون باند اضافه مشاهده می‌شود.

با طول ۲۹۴bp بدون باند اضافه بودیم.

همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، پس از الکتروفورز محصول

PCR برای فاکتور XI، در تمامی نمونه‌ها شاهد تکثیر قطعه‌ی مورد نظر

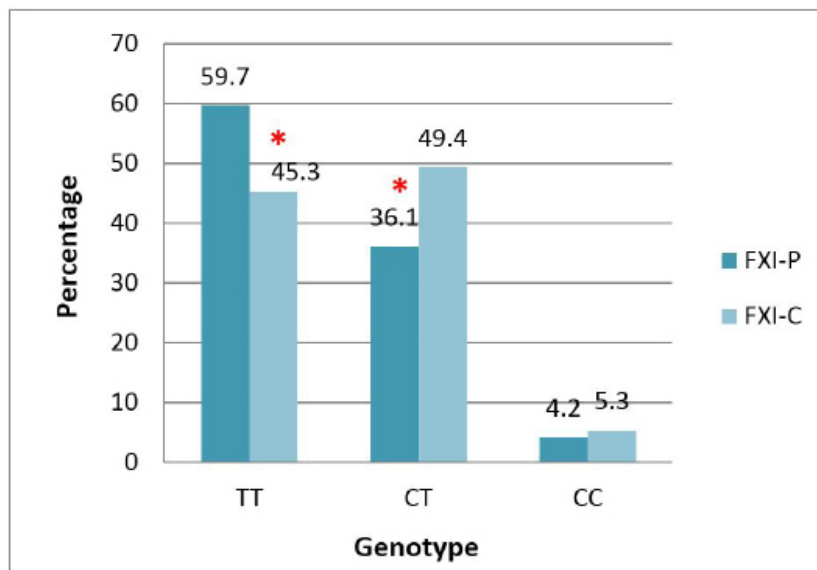


شکل ۲: تصویر برش آنزیمی SchI برای فاکتور XI

* (ردیف اول موصول PCR به‌عنوان شاهد می‌باشد. ژنوتیپ TT (wild type) یک قطعه به طول ۲۹۴ bp (ردیف ۱۰ و ۸ و ۵) ایجاد می‌کند. ژنوتیپ هتروزیگوت CT دو قطعه به طول ۲۶۵ و ۲۹۴ (ردیف ۲ و ۳ و ۴ و ۹) ایجاد می‌کند و ژنوتیپ CC تک قطعه‌ای به طول ۲۶۵ bp (ردیف ۷) ایجاد می‌کند.

بعد از PCR و تکثیر، قطعه مورد نظر با آنزیم SchI برش زده

شد و ژنوتیپ‌ها بررسی شد (شکل ۲). قطعاتی به طول (۲۹۴ bp) TT،



نمودار ۱: نمودار فراوانی انواع ژنوتیپ‌ها در نمونه‌های بیماران و کنترل

* نشان‌دهنده ($P < 0/05$) می‌باشد.

بود ($P < 0/05$).

نتایج حاصل از فراوانی ژنوتیپی در نمودار ۱ نشان داده شده است.

فراوانی ژنوتیپ TT در خانم‌های دچار سقط مکرر ۵۹/۷ درصد و در خانم‌های گروه کنترل ۴۵/۳ درصد بود که نشان می‌دهد ژنوتیپ TT در جمعیت بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد ($P < 0/05$). بنابراین ژنوتیپ TT در گروه بیمار بیشتر از کنترل و هتروزیگوت CT، در گروه کنترل بیشتر از بیمار می‌باشد. همچنین فراوانی آلل T در گروه بیمار بیشتر از کنترل ($P < 0/05$) و فراوانی آلل C در گروه کنترل بیشتر از بیمار

بحث

فاکتور XI یکی از اجزای کلیدی مسیر داخلی انعقاد محسوب می‌شود که به‌عنوان کوفاکتور فاکتور IX عمل می‌کند. افزایش سطح فاکتور XI به‌عنوان عامل خطر ترومبوز عروقی توسط مطالعات قبلی تایید شده است. مطالعات ژنتیکی اخیر نیز به نقش پلی مرفیسم در لکوس 4q35.2

با استفاده از کوآگولومتر تعیین شد. در این مطالعه ۹۵ بیمار در مقابل ۳۱ کنترل بررسی شدند و افزایش فعالیت فاکتور XI در بیماران، در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شد. دو پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی (rs2036914, rs2289252) در ژن فاکتور XI و یک پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی (rs13146272) در ژن CYP4V2 در دو گروه کنترل و بیمار اختلاف معناداری نداشتند. در این مطالعه افزایش فعالیت فاکتور XI در زنان مبتلا به سقط جنین به عنوان عامل خطر بالقوه برای سقط جنین شناسایی شد که احتمالاً ناشی از حضور پلی مرفیسم‌های مورد مطالعه نبوده است (۱۰). از دلایل عدم انطباق نتایج مطالعه ما با برخی مطالعات می‌توان به دلایلی مانند جمعیت‌های مورد مطالعه مختلف، SNP interaction و مهاجرت اشاره کرد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم اندازه‌گیری سطح پلاسماپی فاکتور XI اشاره کرد، با بررسی سطح پلاسماپی فاکتور XI می‌توان به ارتباط این پلی مرفیسم و تاثیر آن بر میزان فاکتور XI هم پی برد، هم‌چنین اگر جامعه آماری بزرگتری بررسی می‌شد، نتایج به دست آمده قابل اعتمادتر می‌بود.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که در ایران، بین پلی مرفیسم فاکتور FXI و سقط مکرر جنین ارتباط وجود دارد. بنابراین انجام مطالعات بیشتر جهت بررسی دقیق‌تر این ارتباط پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این طرح با کد ۳۱۴۵۱-۱۰۳-۹۵-۰۱ و کد اخلاق IR.TUMS.REC.1395.2640 در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. از آقای دکتر محسن قدمی و کارشناسان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

فاکتور XI و ارتباط آن با DVT پرداخته اند (۷ و ۶). در نهایت به دلیل نقش فاکتور XI و به دلیل اینکه تا کنون مطالعات زیادی در مورد پلی مرفیسم‌های مرتبط با سقط انجام نشده است، در این مطالعه ارتباط بین پلی مرفیسم FXI (rs4253417) (C>T) و سقط مکرر بررسی گردید.

نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که فراوانی ژنوتیپ TT در خانم‌های دچار سقط مکرر ۵۹/۷ درصد و در خانم‌های گروه کنترل ۴۵/۳ درصد می‌باشد. به عبارت دیگر ژنوتیپ TT در گروه بیمار بیشتر از کنترل و ژنوتیپ CT، در گروه کنترل بیشتر از بیمار است. هم‌چنین فراوانی آلل T در گروه بیمار بیشتر از کنترل ($P < 0/05$) و فراوانی آلل C در گروه کنترل بیشتر از بیمار ($P < 0/05$) بود. احتمالاً آلل T ریسک فاکتور و آلل C نقش حفاظتی دارد. بنابراین نوع Wild type این پلی مرفیسم می‌تواند با سقط مکرر جنین در ارتباط باشد. این نقش حفاظتی در نوع هموزیگوت CC هم دیده می‌شود اما به دلیل تعداد کم نمونه‌ها، چندان محسوس نیست.

Jiang و همکاران در مطالعه‌ی ای که در سال ۲۰۱۷ انجام دادند، نشان دادند که سطح بالای فاکتور XI با VTE در ارتباط است و ژنوتیپ‌های TT (rs2289252) و CC (rs2036914) فاکتور XI، ریسک فاکتور VTE می‌باشند. علاوه بر این پلی مرفیسم دیگری نیز وجود دارند (rs13146272) CYP4V2 که نزدیک به ژن فاکتور XI بوده و با VTE در ارتباطند (۸). برخلاف مطالعه ما، در مطالعه‌ی ای که توسط عیسی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد و به ارتباط بین سقط مکرر و پلی مرفیسم در ژن فاکتور XI (A>T) در زنان آذربایجان پرداخته شد، هیچ ارتباط معنی داری بین پلی مرفیسم فاکتور XI (rs3756008) و RPL دیده نشد. در این مطالعه، فراوانی ژنوتیپ در گروه مورد ۵۴/۶۸٪ AA، ۴۵/۳۱٪ AT و ۰/۹٪ TT بود در حالی که فراوانی در کنترل ۵۲/۱۸٪ AA و ۴۷/۴۸٪ AT و ۰/۶٪ TT بود (۹). هم‌چنین Sokol و همکاران در اسلواکی مطالعه‌ای مبنی بر مقایسه‌ی فعالیت فاکتور XI بین بیماران مبتلا به سقط مکرر و افراد بدون سابقه‌ی سقط و ترومبوز انجام دادند. سپس میزان بروز آلل‌های ریسک مرتبط با سقط را بررسی کردند. فعالیت فاکتور XI

منابع

1. Jones RK & Jerman J. Abortion incidence and service availability in the United States, 2011. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 2014; 46(1): 3-14.
2. Adelberg AM & Kuller JA. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2002; 57(10): 703-9.



3. McNamee K, Dawood F & Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2012; 24(4): 229-34.
4. Fatini C, Gensini F, Battagliani B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2000; 11(7): 657-62.
5. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, Asgary V, Heidarzadeh S, Mazaheri H, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2018; 64(4): 274-82.
6. Gailani D & Gruber A. Factor XI as a therapeutic target. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2016; 36(7): 1316-22.
7. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM & Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342(10): 696-701.
8. Jiang J, Liu K, Zou J, Ma H, Yang H & Zhang X. Associations between polymorphisms in coagulation-related genes and venous thromboembolism: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine* 2017; 96(13): e6537.
9. Isazadeh A, Hajazimian S, Rahmani SA, Mohammadoo-Khorasani M, Moghtaran N & Fathi Maroufi N. The effect of factor-XI (rs3756008) polymorphism on recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *Gene, Cell and Tissue* 2017; 4(1): e13330.
10. Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Stasko J & Kubisz P. Activity of coagulation factor XI in patients with spontaneous miscarriage: The presence of risk alleles. *Journal of Obstetrics and Gynecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynecology* 2015; 35(6): 621-4.

Study of Association between Factor XI Polymorphism and Recurrent Miscarriage in Iran Helal Infertility Center (Rouyesh) Patients

Sonia Hajizadeh¹ (M.S.) - Hamid Choobineh² (Ph.D.) - Azadeh Omidkhoda³ (Ph.D.) - Shaban Alizadeh⁴ (Ph.D.) - Mohammad Jafar Sharifi⁵ (Ph.D.) - Zeinab Kavosh¹ (M.S.)

1 Master of Science in Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Assistant Professor, Department of Laboratory Science, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Assistant Professor, Department of Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Associate Professor, Department of Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 Assistant Professor, Department of Immunology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Received: Dec 2018

Accepted: Apr 2019

Background and Aim: Recurrent pregnancy loss (RPL) is known as two or three pregnancy losses before 20th week of pregnancy. RPL accounts for 5% of abortions in women and has a devastating effect on the marital status of families. One of the reasons for RPL is hemostatic complications; thus, we studied the correlation between factor XI polymorphism and RPL in patients who referred to Helal Infertility Center (Rouyesh).

Materials and Methods: In this case-control study, 144 patients with a history of miscarriages (at least two) and 150 healthy female with a minimum of one successful birth and no abortion were enrolled. DNA extraction was taken from leukocytes of whole blood. To investigate the polymorphisms, polymerase chain reaction was run, and the presence of polymorphism was analyzed using RFLP method.

Results: Regarding FXI polymorphism, TT, CT, and CC genotype frequencies were 59.7%, 36.1%, and 4.2%, respectively. In healthy control group, the TT, CT, and CC frequencies were 45.3%, 49.4%, and 5.3%, respectively.

Conclusion: TT homozygote genotype could be an RPL risk factor ($p < 0.05$); however, in its CT heterozygote form, C allele could have a protective role against RPL.

Keywords: Recurrent Pregnancy Loss, Thrombophilia, Polymorphism, rs4253417, Factor XI

* Corresponding Authors:

Choobineh H
Omidkhoda A

Email:

hchoobineh@tums.ac.ir

a-omidkhoda@tums.ac.ir