

## بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های شایع تک‌نوکلئوتیدی در ترومبوفیلی ارثی با سقط مکرر در جمعیت زنان ایران: یک مرور روایتی

دکتر سمیرا شهباززادگان<sup>۱</sup>، ندا فرضی‌زاده<sup>۲،۳</sup>، دکتر فریده مصطفی‌زاده<sup>۴</sup>، دکتر بهزاد داورنیا<sup>۵\*</sup>

۱. دانشیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۴. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۵. دانشیار گروه ژنتیک پزشکی و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۰۷

### خلاصه

**مقدمه:** سقط مکرر به‌عنوان از دست دادن ۲ یا بیش از ۲ بارداری پیش از هفته ۲۰ بارداری تعریف می‌شود. این عارضه می‌تواند ناشی از علل مختلفی از جمله عوامل ژنتیکی، ایمونولوژیک و ساختاری باشد؛ با این حال، تقریباً در ۵۰٪ از موارد، علت مشخصی یافت نمی‌شود. در میان عوامل احتمالی، نقش پلی‌مورفیسم‌های ترومبوفیلی ارثی به‌عنوان یکی از زمینه‌سازهای سقط مکرر، موضوعی چالش‌برانگیز باقی‌مانده است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های شایع تک‌نوکلئوتیدی در ترومبوفیلی ارثی با سقط مکرر در جمعیت زنان ایران انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری با استفاده از کلیدواژه‌های "thrombophilia"، "recurrent pregnancy loss"، "Single Nucleotide Polymorphism"، "MTHFR polymorphism"، "recurrent miscarriage"، "Prothrombin G20210A"، "PAI-1 polymorphism"، "Factor XIII V34L"، و "Iran"، تمام مقالات فارسی و انگلیسی که در بازه زمانی ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۵ میلادی به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی شایع ترومبوفیلی ارثی و سقط مکرر در جمعیت ایرانی پرداخته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در جستجوی اولیه، ۷۸۸ مطالعه شناسایی شد که پس از غربالگری بر اساس عناوین، چکیده‌ها و ارزیابی متن کامل مقالات و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۲۳ مقاله برای استخراج داده‌ها انتخاب شدند. در حالی که شواهد مربوط به ارتباط پلی‌مورفیسم‌های FVL G1691A و FII G20210A با سقط مکرر در جمعیت ایران ناهمگون است، پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR و PAI-1 4G/4G ارتباط قوی‌تری را در مطالعات مختلف نشان داده‌اند.

**نتیجه‌گیری:** مرور شواهد موجود در ایران نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های MTHFR و PAI-1 4G/4G احتمالاً با افزایش خطر سقط مکرر در ارتباط هستند، در حالی که شواهد مربوط به FVL G1691A و FII G20210A ناهمگون بوده و برای FXIII V34L عمدتاً ارتباط معناداری گزارش نشده بود. این یافته‌ها بر لزوم انجام مطالعات استانداردتر و مبتنی بر جمعیت‌های بزرگ‌تر تأکید دارد.

**کلمات کلیدی:** پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی، ترومبوفیلی، سقط مکرر، PAI-1

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهزاد داورنیا؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران. تلفن: ۰۳۵-۳۳۷۲۶۰۸۵؛ پست الکترونیک:

b.davarnia@gmail.com

## مقدمه

سقط مکرر به وقوع ۲ یا بیشتر از ۲ مورد از دست دادن بارداری پیش از هفته ۲۴ بارداری اطلاق می‌شود (۱). میزان شیوع سقط مکرر از ۱-۳٪ و حتی تا ۵٪ نیز گزارش شده است (۲، ۳). بروز سالانه سقط مکرر در زنان در سنین باروری در سطح جهان در دو دهه گذشته از ۵۳ به ۷۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن بارور افزایش یافته است (۴). برای اکثر زنان و شریک زندگی آن‌ها، از دست دادن بارداری به معنای از دست دادن یک فرزند همراه با نابودی آرزوها و برنامه‌هایی است که برای نوزاد آینده شکل گرفته بود (۱). علل شناخته شده سقط مکرر شامل: اختلالات کروموزومی والدین (۵-۲٪)، سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید (۱۵٪)، اختلالات ساختاری رحم (۱۲-۱۰٪) و برخی اندوکرینوپاتی‌های خاص (۱۲-۸٪) هستند. علاوه بر این، اختلالات خودایمنی و ترومبوفیلی، از دیگر علل مطرح شده در این زمینه محسوب می‌شوند (۵-۷). با این وجود، حدود ۴۵-۵۰٪ از موارد سقط مکرر بدون علت مشخص باقی می‌ماند که مدیریت بالینی آن را دشوار می‌سازد (۵، ۶، ۸). عدم وجود توضیحات اتیولوژیک، چالشی جدی برای مدیریت بالینی سقط مکرر ایجاد کرده و این موضوع، فشار روانی بیماران را تشدید می‌کند (۹). کفایت بررسی‌های انجام شده برای تعیین علل زمینه‌ای بارداری‌های ناموفق هم‌چنان موضوعی مورد مناقشه است. بنابراین، تأکید زیادی بر ضرورت انجام معاینات دقیق و پیاده‌سازی پروتکل‌های استاندارد برای بیمارانی که دچار سقط مکرر هستند، وجود دارد. این امر برای شناسایی دقیق خطرات احتمالی و انتخاب مداخلات درمانی مناسب بسیار حیاتی است (۲). این موضوع، اصلی‌ترین دلیلی است که پزشکان و دانشمندان علوم پایه را بر آن می‌دارد تا به بررسی عمیق‌تر علل احتمالی سقط مکرر پرداخته و درمان‌های مختلف را برای هر زوج به‌طور خاص توسعه داده و تنظیم کنند (۱۰). این مسئله موجب افزایش توجه به سایر عوامل بالقوه مؤثر در حفظ بارداری شده است (۱۱). یکی از حوزه‌های مورد توجه در تحقیقات مربوط به سقط مکرر، نقش ترومبوفیلی است.

ترومبوفیلی که به معنای تمایل به تشکیل غیرطبیعی لخته خون به دلیل ناهنجاری‌های ارثی یا اکتسابی در سیستم انعقاد خون است، با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله سقط مکرر، مرتبط دانسته شده است (۱۲). با وجود افزایش مطالعاتی که ارتباط بین ترومبوفیلی ارثی و سقط مکرر را نشان می‌دهند، نتایج در مطالعات مختلف هم‌چنان مورد اختلاف نظر است؛ به‌طوری‌که برخی مطالعات، وجود رابطه علت و معلولی میان ترومبوفیلی و سقط مکرر را تأیید و برخی دیگر آن را رد می‌کنند (۱۳، ۱۴). نبود توضیحات علی‌روشن، چالشی جدی در مدیریت بالینی سقط مکرر ایجاد کرده است (۹). در نتیجه، بر انجام بررسی‌های جامع و اجرای پروتکل‌های استاندارد برای بیماران مبتلا به سقط مکرر، تأکید فراوانی وجود دارد. این رویکرد برای شناسایی دقیق عوامل خطر احتمالی و انتخاب مداخلات درمانی مناسب، ضروری است (۲). پلی‌مورفیسم‌هایی که بیشتر در مطالعات مربوط به سقط مکرر بررسی شده‌اند شامل: FII G20210A، MTHFR A1298C، FVL G1691A و MTHFR C677T هستند (۲۷). با این‌که شیوع این جهش‌ها در جمعیت‌های مختلف متفاوت گزارش شده است، اما نقش دقیق آن‌ها در پاتوفیزیولوژی سقط مکرر و اهمیت بالینی‌شان، هم‌چنان محل بحث است (۳۰، ۳۱). علاوه بر این، پلی‌مورفیسم‌های PAI-1 و FXIII V34L نیز با سقط مکرر مرتبط دانسته شده‌اند، اگرچه شواهد حمایتی از نقش آن‌ها متغیر است (۵، ۱۵-۱۸). هم‌چنین، هنوز اجماع مشخصی در خصوص غربالگری روتین ترومبوفیلی در زنان مبتلا به سقط مکرر وجود ندارد. از نظر بالینی، اغلب ناقلان جهش‌های ترومبوفیلی علامتی ندارند و درمان نمی‌شوند، اما مواجهه با عوامل خطر اضافی مانند بارداری می‌تواند احتمال بروز عوارض خطرناک را افزایش دهد (۱۹). با توجه به این‌که جمعیت ایران ترکیبی از قومیت‌های مختلف از جمله فارس، آذری، کرد، لر، گیلکی و بلوچی است و مطالعات انجام گرفته در مناطق مختلف به‌صورت پراکنده بوده و اجماعی در زمینه چگونگی انجام غربالگری یا تشخیص اختلالات ترومبوفیلیک در

مناطق مختلف کشور وجود ندارد، مرور روایتی حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های شایع تک‌نوکلئوتیدی با سقط مکرر در ایران انجام شد تا شاید در تصمیم‌گیری‌های بالینی در زمینه انجام آزمایش‌ها و بررسی‌های لازم در تعیین علل سقط مکرر مؤثر واقع شود.

## روش کار

در مطالعه مروری روایتی حاضر، به منظور دستیابی به مطالعات موجود در زمینه موضوع مورد بررسی، یک جست‌وجوی جامع با استفاده از کلیدواژه‌های "recurrent pregnancy"، "thrombophilia"، "loss Single Nucleotide"، "Polymorphism MTHFR"، "polymorphism recurrent miscarriage"، "Prothrombin G20210A"، "Factor XIII V34L"، و "Iran" در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Scopus، PubMed، Web of Science، EMBASE و CINAHL از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۵ انجام شد. در این مرحله، تعداد ۷۸۸ مقاله یافت شد. سپس نتایج حاصل، بر اساس عناوین مورد بررسی قرار گرفتند تا مطالعات مورد نیاز برای مرحله غربالگری بر اساس چکیده مقالات انتخاب شوند. معیارهای ورود شامل موارد ذیل بود:

مقالات اصیل به زبان فارسی یا انگلیسی و از نوع مورد-شاهدی که به‌منظور بررسی ارتباط حداقل یکی از پلی مورفیسم‌های زیر با سقط مکرر در ایران اجرا شده بود:

- پلی مورفیسم FVL G1691A مربوط به ژن فاکتور پنج لیدن (FVL)<sup>۱</sup>
- پلی مورفیسم FII G20210A مربوط به ژن فاکتور دو انعقادی یا پروترومبین (FII)<sup>۲</sup>
- پلی مورفیسم MTHFR C677T مربوط به ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)<sup>۳</sup>

- پلی مورفیسم MTHFR A1298C مربوط به ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز
- پلی مورفیسم PAI-1 4G/5G مربوط به ژن بازدارنده فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی یک (PAI-1)<sup>۴</sup>
- پلی مورفیسم FXIII V34L مربوط به ژن فاکتور ۱۳ انعقادی (FX III)<sup>۵</sup>

مقالاتی که ارتباط بین پلی مورفیسم‌ها با سقط مکرر را ارزیابی نکرده بودند و صرفاً توصیفی بودند، مقالاتی که نسخه کاملشان در دسترس نبود، مقالات کنفرانسی و گزارش موردی، مقالاتی که بر روی نمونه انسانی کار نشده بودند و مقالات مروری و متاآنالیز از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۳۳ مقاله برای بررسی متن کامل مقالات باقی ماندند. در نهایت، پس از بررسی متن کامل، مقالات تکراری که در مرحله قبلی غربالگری حذف نشده بودند، حذف شده و تعداد ۲۳ مقاله وارد مرحله نهایی استخراج اطلاعات و نگارش مقاله حاضر شدند. اطلاعات مورد بررسی شامل: رتبه‌بندی چارکی مجلات بر اساس SJR<sup>۶</sup>، سال چاپ، نویسندگان، محل انجام مطالعه، پلی مورفیسم‌های بررسی شده، نوع مطالعه، حجم نمونه، نوع آزمایش، معیارهای ورود، معیارهای خروج و نتایج اصلی (ارتباط بین پلی مورفیسم‌ها و سقط مکرر که با بیان مقادیر احتمال (P)<sup>۷</sup> و نسبت شانس (OR)<sup>۸</sup> گزارش شده بود). همچنین، یک ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس NOS<sup>۹</sup> برای مطالعات مورد-شاهدی (۲۰) انجام گرفت. در نهایت، یافته‌های مربوطه به شکل یک مقاله مروری روایتی مورد بررسی قرار گرفت و در نگارش مقاله به کار رفت.

تصویر ۱ جریان مطالعه را نشان می‌دهد.

<sup>4</sup> Plasminogen Activator Inhibitor-1

<sup>5</sup> Factor XIII

<sup>6</sup> Scimago Journal Rank

<sup>7</sup> P-value

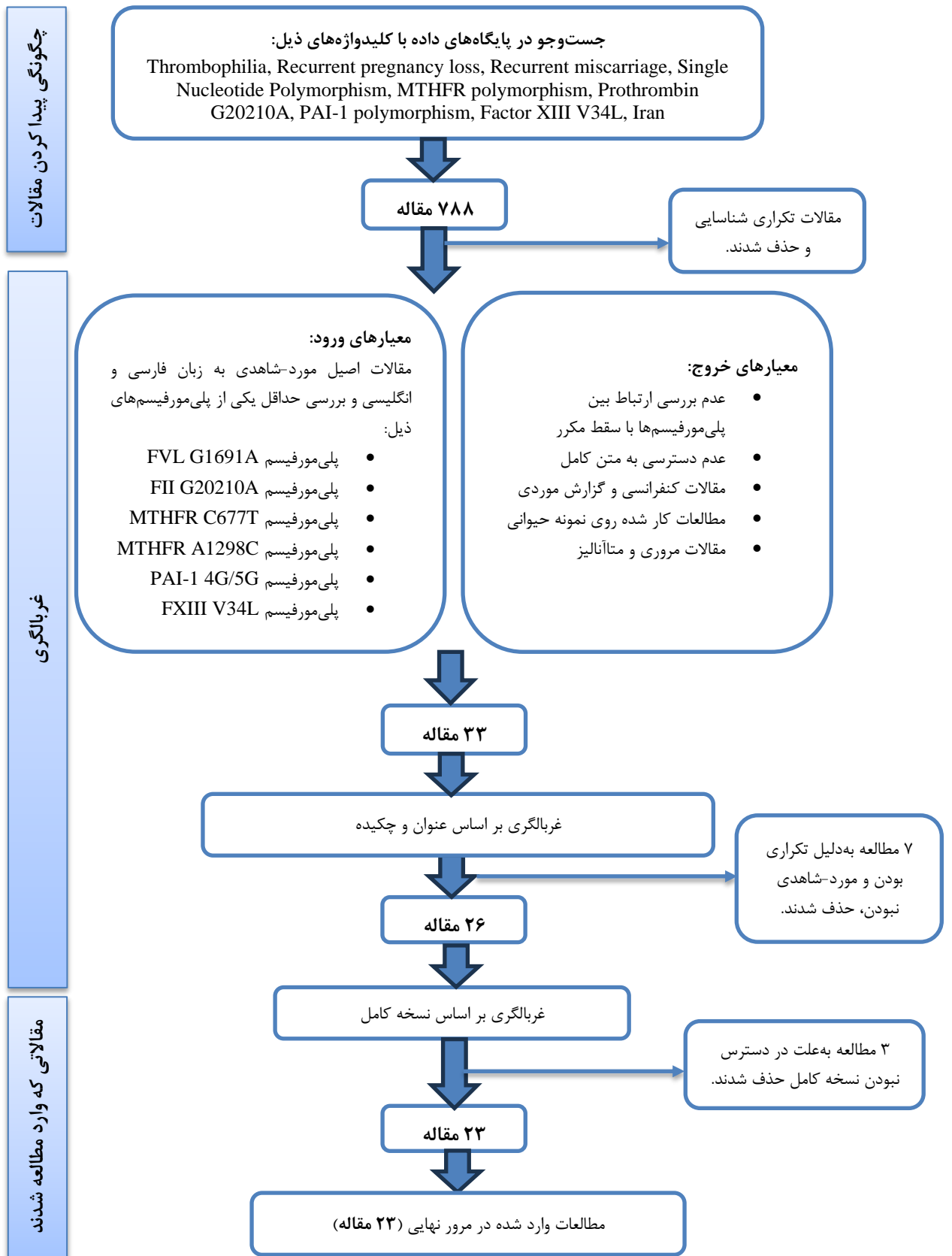
<sup>8</sup> Odds Ratio

<sup>9</sup> Newcastle Ottawa Scale

<sup>1</sup> Factor V Leiden

<sup>2</sup> Factor II

<sup>3</sup> Methylenetetrahydrofolate Reductase



تصویر ۱- جریان مطالعه

## یافته‌ها

در این مطالعه از بین مقالات جستجو شده، تعداد ۲۳ مقاله که دارای معیارهای ورود بودند، برای بررسی نهایی باقی ماندند.

### ارزیابی کیفیت مقالات

کیفیت مطالعات مورد-شاهدی وارد شده در این مرور روایی با استفاده از مقیاس NOS انجام شد. این مقیاس، مطالعات را در سه حیطه اصلی انتخاب گروه‌ها (حداکثر ۴ ستاره)، قابلیت مقایسه (حداکثر ۲ ستاره) و تعیین مواجهه (حداکثر ۳ ستاره) ارزیابی می‌کند. بر اساس امتیاز کسب شده، کیفیت مطالعات در ۳ دسته ضعیف (امتیاز ۰-۳)، متوسط (امتیاز ۴-۶) و خوب

(امتیاز ۷-۹) دسته‌بندی می‌شود. امتیاز کلی مقالات بین ۵-۸ ستاره قرار داشت که نشان‌دهنده کیفیت متوسط تا خوب مطالعات است. بیشتر مطالعات امتیاز کامل در بخش مواجهه (۲ ستاره) و انتخاب مورد و شاهد (۲-۴ ستاره) کسب کردند، در حالی که مقایسه‌پذیری مطالعات بین ۰-۲ ستاره متغیر بود. جزئیات امتیازدهی هر مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. این ارزیابی نشان می‌دهد که شواهد موجود عمدتاً از مطالعات با کیفیت قابل قبول حاصل شده‌اند، هرچند برخی محدودیت‌ها در کنترل فاکتورهای مقایسه‌پذیری وجود داشت.

جدول ۱- نتایج ارزیابی کیفیت مقالات بر اساس مقیاس NOS برای مطالعات مورد-شاهدی

کیفیت مطالعه	انتخاب (حداکثر ۴ ستاره)	مقایسه‌پذیری (حداکثر ۲ ستاره)	مواجهه (حداکثر ۳ ستاره)	امتیاز کلی (حداکثر ۹ ستاره)	نویسنده / سال / رفرنس
متوسط	۴	۰	۲	۶	ترابی و همکاران (۲۰۰۹) (۲۱)
متوسط	۳	۱	۲	۶	اعرابی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۲)
خوب	۳	۲	۲	۷	باقری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۳)
خوب	۳	۲	۲	۷	پرند و همکاران (۲۰۱۳) (۲۴)
متوسط	۳	۱	۲	۶	اسکندری و همکاران (۲۰۱۳) (۲۵)
متوسط	۲	۱	۲	۵	زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶)
متوسط	۳	۰	۲	۵	خسروی و همکاران (۲۰۱۴) (۲۷)
متوسط	۳	۱	۲	۶	اسکندری و همکاران (۲۰۱۵) (۲۸)
خوب	۴	۱	۲	۷	فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) (۲۹)
متوسط	۳	۱	۲	۶	بشارت و همکاران (۲۰۱۵) (۳۰)
متوسط	۳	۱	۲	۶	نجفیان و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱)
متوسط	۳	۱	۲	۶	سجادی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۲)
خوب	۳	۲	۲	۷	عیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۳)
خوب	۳	۲	۲	۷	عیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۴)
خوب	۳	۲	۲	۷	بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵)
متوسط	۳	۱	۲	۶	کاردی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶)
خوب	۳	۲	۲	۷	زرفشان و همکاران (۲۰۱۹) (۳۷)
متوسط	۳	۱	۲	۶	آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) (۳۸)
متوسط	۲	۲	۲	۶	هوجقانی و همکاران (۲۰۲۲) (۳۹)
متوسط	۲	۱	۲	۵	قادری‌نژاد و همکاران (۲۰۲۳) (۴۰)
خوب	۴	۲	۲	۸	مقدمی و همکاران (۲۰۲۳) (۴۱)
متوسط	۲	۱	۲	۵	جوان و همکاران (۲۰۲۳) (۴۲)
خوب	۳	۲	۲	۷	عامری و همکاران (۲۰۲۳) (۴۳)

در مقابل، ۵ مطالعه ارتباط آماری معناداری بین این پلی مورفیسیم و سقط مکرر نیافتند. در مطالعه آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) (۳۸) در مشهد ارتباطی بین آل‌ها و ژنوتیپ‌های این پلی مورفیسیم با سقط مکرر یافت نشد که با نتایج مطالعه مشابه جوان و همکاران (۲۰۲۳) (۴۲) در مشهد در یک راستا بود. مطالعات انجام گرفته در تبریز و شیراز نیز نتایج معناداری را بین سقط مکرر و پلی مورفیسیم FVL G1691A گزارش نکردند (۲۴، ۲۶). در مطالعه بشارت و همکاران (۲۰۱۵) در گرگان نیز ارتباطی بین این پلی مورفیسیم و سقط مکرر یافت نشد (۳۰). زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶) در تبریز و پرند و همکاران (۲۰۱۳) (۲۴) در شیراز نیز به نتایج مشابهی دست یافتند. در مطالعه اسکندری و همکاران (۲۰۱۵) در تهران، ارتباط معناداری بین آل A و سقط مکرر یافت شد؛ حال آنکه ژنوتیپ هموزیگوت یا هتروزیگوت تأثیری بر سقط مکرر نداشت (۲۸).

#### پلی مورفیسیم FII G20210A

فاکتور دو انعقادی یا پروترومبین، پیش‌ساز ترومبین است و نقش حیاتی در مسیر انعقاد خون دارد. پلی مورفیسیم FII G20210A باعث افزایش سطح پروترومبین در خون می‌شود و این افزایش منجر به افزایش خطر تشکیل لخته و ترومبوز وریدی می‌گردد (۴۵). در مورد ارتباط پلی مورفیسیم FII G20210A با سقط مکرر، ۱۰ مطالعه یافت شد. از این میان، ۸ مطالعه شامل مطالعات فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) (۲۹) و اسکندری و همکاران (۲۰۱۵) (۲۸) در تهران، مطالعه پرند و همکاران (۲۰۱۳) (۲۴) در شیراز، زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶) در تبریز، عیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۴) در جمعیت ایرانیان آذری و آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) (۳۸) و جوان و همکاران (۲۰۲۳) (۴۲) در مشهد، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسیم FII G20210A و آل‌های آن و سقط مکرر نیافتند. در مطالعه بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵) در تهران نیز اگرچه ژنوتیپ هتروزیگوت با افزایش نسبت شانس همراه بود، اما از نظر آماری معنادار نبود. ژنوتیپ هموزیگوت (AA) نیز ارتباط آماری معناداری با سقط مکرر نداشت.

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسیم‌ها و سقط مکرر نتایج حاصل از بررسی نتایج مطالعات در این بخش ارائه شده است. هم‌چنین، حجم نمونه، معیارهای خروج و ورود هر مطالعه، نوع آزمایش انجام گرفته و مقادیر احتمال و نسبت شانس گزارش شده برای پلی مورفیسیم‌ها با جزئیات در جدول ۲ ارائه شده است.

#### پلی مورفیسیم FVL G1691A

فاکتور پنج لیدن، یکی از پروتئین‌های کلیدی مسیر انعقاد خون است که در تبدیل پروترومبین به ترومبین و در نهایت تشکیل لخته نقش دارد. پلی مورفیسیم FVL G1691A باعث مقاومت فاکتور پنج انعقادی در برابر مهار توسط پروتئین C فعال می‌شود، در نتیجه فعالیت انعقادی افزایش یافته و خطر ترومبوز وریدی خون (بین ۱۰-۵ برابر در فرم هتروزیگوت و تا ۸۰ برابر در فرم هموزیگوت) بالا می‌رود (۴۴). از بین مطالعات منتخب، ۱۱ مطالعه به بررسی پلی مورفیسیم FVL G1691A پرداخته بودند که از این میان، ۶ مطالعه وجود ارتباط معنادار بین پلی مورفیسیم FVL G1691A و سقط مکرر را گزارش کردند. در مطالعه ترابی و همکاران (۲۰۰۹) در تهران، ۱۳٪ از افراد گروه مورد در مقابل ۴٪ از افراد گروه شاهد دارای ژنوتیپ غیرنرمال بودند و این تفاوت از نظر آماری معنادار بود؛ به گونه‌ای که شانس وقوع سقط مکرر در گروه مورد ۳/۵۶ برابر بود (۲۱). هم‌چنین در مطالعه فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) در تهران، ارتباط معناداری بین دو گروه (یعنی گروه سقط مکرر و گروه شاهد) مشاهده شد؛ به طوری که خطر سقط مکرر در گروه مورد ۳/۱۵ برابر بود (۲۹). به‌علاوه، در مطالعه بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) در تهران، هم ژنوتیپ هموزیگوت و هم هتروزیگوت با سقط مکرر ارتباط معنادار داشتند (۳۵). هوجقانی و همکاران (۲۰۲۲) طی مطالعه‌ای در تبریز گزارش کردند که ژنوتیپ، تأثیر معناداری بر تعداد سقط‌ها داشته و ژنوتیپ هتروزیگوت با تعداد بیشتر سقط نسبت به هموزیگوت همراه بود (۳۹). عامری و همکاران (۲۰۲۳) در خوزستان نیز ارتباط معنادار بین پلی مورفیسیم FVL G1691A و سقط مکرر را تأیید کردند (۴۳).

تنها دو مطالعه که توسط باقری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۳) در ارومیه و کاردی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶) در اصفهان انجام شده بود، وجود ارتباط معنادار بین این پلی مورفیسم و سقط مکرر را گزارش کردند: باقری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۳) نتیجه گرفتند که حاملین آلل A (ژنوتیپ GA یا AA) با افزایش معنادار شانس سقط همراه بودند. کاردی و همکاران (۳۶) نیز دریافتند که ژنوتیپ GA از پلی مورفیسم FII G20210A با افزایش معنادار خطر سقط مکرر همراه است. ژنوتیپ GG نیز تفاوت معناداری با گروه کنترل نشان داد.

### پلی مورفیسم FXIII V34L

فاکتور ۱۳ که از زیرواحدهای A (آنزیمی) و B (حامل) تشکیل شده، نقش مهمی در انعقاد و فرآیندهای زیستی مختلف ایفا می کند. پلی مورفیسم V34L در آگزون دو ژن مربوطه با افزایش فعالیت آنزیمی مرتبط است (۱۶). فاکتور ۱۳ انعقادی، آنزیمی است که لخته خون را پایدار می کند و فیبرین را کراس لینک می نماید. پلی مورفیسم FXIII V34L می تواند عملکرد آنزیم را تغییر دهد و باعث تغییر در ثبات لخته و فیبرینولیز شود (۴۶). از بین مطالعات منتخب، ۶ مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم فاکتور FXIII V34L و سقط مکرر را بررسی کرده بودند. از این میان، فقط در یک مطالعه ارتباط مثبت گزارش کردند: سجادی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۲) در تهران دریافتند که توزیع ژنوتیپ های LL و VL از پلی مورفیسم FXIII V34L با سقط مکرر ارتباط آماری معناداری دارد.

در مقابل، ۵ مطالعه دیگر ارتباط معناداری نیافتند: اعرابی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۲) در تهران، هیچ ارتباط آماری معناداری بین پلی مورفیسم FXIII V34L و سقط مکرر مشاهده نکردند. طبق یافته های زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶) در تبریز، اگرچه نسبت شانس، نشان دهنده افزایش نسبی خطر سقط مکرر در حاملین پلی مورفیسم FXIII V34L بود، اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود. در مطالعه عیسی زاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۳) در جمعیت ایرانیان آذری، آلل های T و G تفاوت معناداری بین گروه های سقط مکرر و شاهد نداشتند. هم چنین ژنوتیپ های GG، GT و TT

ارتباط معناداری با سقط مکرر نشان ندادند. به علاوه، در مطالعه قادری نژاد و همکاران (۲۰۲۲) (۴۰) در گلستان، برای پلی مورفیسم FXIII V34L تفاوت معناداری بین آلل های V و L مشاهده نشد و ژنوتیپ های نرمال، هموزیگوت و هتروزیگوت نیز ارتباط معناداری با سقط مکرر نداشتند. نسبت شانس برای FXIII V34L برابر ۰/۶۹۵۶ با بازه اطمینان ۰/۱۷۴۷-۲/۷۶۸۹ بود که نشان دهنده عدم ارتباط معنادار بود. در مطالعه بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵) در تهران، پلی مورفیسم FII G20210A با وجود نسبت شانس بالا در ژنوتیپ هتروزیگوت، از نظر آماری معنادار نبود.

### پلی مورفیسم MTHFR C677T

متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، آنزیمی است که در مسیر متابولیسم هموسیستین و تولید متیونین از فولات نقش دارد. پلی مورفیسم MTHFR C677T باعث کاهش فعالیت آنزیم و افزایش سطح هموسیستین خون می شود که این امر با افزایش خطر بیماری های قلبی- عروقی، ترومبوز و برخی اختلالات بارداری مرتبط است (۴۷). تعداد ۸ مطالعه به بررسی ارتباط ژنوتیپ MTHFR C677T و سقط مکرر پرداخته بودند. از این میان، ۸ مطالعه وجود ارتباط معناداری را گزارش کرده بودند. نتایج مطالعه فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) (۲۹) در تهران نشان داد که پلی مورفیسم MTHFR C677T با افزایش معنادار خطر سقط مکرر همراه است. هم چنین، بیگدلی و همکاران (۳۵) در تهران دریافتند که ژنوتیپ هموزیگوت MTHFR C677T با افزایش معنادار خطر سقط مکرر همراه است. اسکندری و همکاران (۲۵) نیز در تهران به نتایج مشابهی دست یافتند. به علاوه، آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) (۳۸) در جمعیت مشهد گزارش کردند که آلل های C و T و ژنوتیپ های MTHFR C677T به طور معناداری با سقط مکرر مرتبط هستند. مطالعه مقدمی و همکاران (۴۱) در شمال غرب ایران نشان داد که ژنوتیپ TT پلی مورفیسم MTHFR C677T با افزایش خطر سقط مکرر همراه است. هم چنین، عامری و همکاران

خطر سقط مکرر همراه هستند. هم‌چنین، ژنوتیپ‌های AA، AC و CC ارتباط معنادار با سقط مکرر داشتند. مطالعه آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) (۳۸) در مشهد نشان داد که آلل‌ها و ژنوتیپ‌های MTHFR A1298C به‌طور معناداری با سقط مکرر مرتبط هستند. عامری و همکاران (۲۰۲۳) (۴۳) نیز در خوزستان دریافتند که آلل‌ها و ژنوتیپ‌های MTHFR A1298C ارتباط معناداری با سقط مکرر دارند. هم‌چنین، نتایج نجفیان و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱) در خوزستان نشان داد که ژنوتیپ‌های MTHFR A1298C (AA، AC، و CC) ارتباط معناداری با سقط مکرر دارند.

#### پلی مورفیسیم PAI-1

بازدارنده فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، یک تنظیم‌کننده فیبرینولیز است و از تجزیه لخته جلوگیری می‌کند. پلی مورفیسیم PAI-1 4G/5G می‌تواند بیان ژن را تغییر دهد؛ آلل 4G با افزایش بیان PAI-1 مرتبط است و باعث افزایش خطر تشکیل لخته و اختلالات ترومبوتیک می‌شود (۴۹). تعداد ۷ مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسیم PAI-1 4G/5G و سقط مکرر پرداختند که از این میان، ۵ مطالعه ارتباط معنادار مثبتی را گزارش کردند؛ اعرابی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۲)، خسروی و همکاران (۲۰۱۴) (۲۷) و بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵)، قادری‌نژاد و همکاران (۲۰۲۲) (۴۰)، عامری و همکاران (۲۰۲۳) (۴۳). در مقابل، مطالعه زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶) در تبریز و جوان و همکاران (۲۰۲۳) (۴۲) در مشهد ارتباط معناداری نیافتند.

جدول ۳ خلاصه نتایج مطالعات بررسی‌کننده ارتباط پلی مورفیسیم‌های شایع تک‌نوکلئوتیدی ترومبوفیلی ارثی با سقط مکرر در جمعیت زنان ایران را نشان می‌دهد.

(۲۰۲۳) (۴۳) در خوزستان نشان دادند که آلل‌ها و ژنوتیپ‌های MTHFR C677T ارتباط معنادار با سقط مکرر دارند که این یافته با نتایج مطالعه نجفیان و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱) در خوزستان هم‌راستا بود. در مطالعه زرفشان و همکاران (۲۰۱۹) (۳۷) در خراسان جنوبی، ژنوتیپ‌های MTHFR C677T شامل CC و TT ارتباط معناداری با سقط مکرر داشتند، در حالی که ژنوتیپ CT ارتباط معناداری نشان نداد.

تنها مطالعه‌ای که وجود ارتباط معناداری را بین پلی مورفیسیم MTHFR و سقط مکرر گزارش کرده بود، مطالعه جوان و همکاران (۲۰۲۳) (۴۲) در مشهد بود که البته نوع پلی مورفیسیم (A1298C یا C677T) را مشخص نکرده بودند.

#### پلی مورفیسیم MTHFR A1298C

همان‌طور که قبلاً گفته شد، ژن MTHFR A1298C نقش مهمی در متابولیسم فولات و کنترل هموسیستئین دارد. پلی مورفیسیم MTHFR A1298C باعث کاهش متوسط فعالیت آنزیم می‌شود، ولی اثر آن بر سطح هموسیستئین معمولاً کمتر است و خطر بیماری‌های مرتبط با هموسیستئین را به میزان متوسط افزایش می‌دهد (۴۸). تعداد ۶ مطالعه به بررسی ارتباط پلی مورفیسیم MTHFR A1298C با سقط مکرر پرداختند که تمام مطالعات، وجود ارتباط معنادار را ذکر کردند. فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) (۲۹) در تهران گزارش کردند که پلی مورفیسیم MTHFR A1298C با افزایش معنادار خطر سقط مکرر همراه است. در مطالعه دیگری در تهران، بیگدلی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵) ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های هموزیگوت و هتروزیگوت MTHFR A1298C و سقط مکرر یافتند. هم‌چنین نتایج مطالعه اسکندری و همکاران (۲۰۱۳) (۲۵) در تهران نشان داد که آلل‌های A و C پلی مورفیسیم MTHFR A1298C با افزایش معنادار

جدول ۱- مروری بر مطالعات انجام گرفته در ایران در زمینه پلی مورفیسیم های رایج تک نوکلئوتیدی ترومبوفیلی ارثی مرتبط با سقط مکرر

رتبه بندی مجله	نتایج اصلی	نوع آزمایش	معیارهای خروج	معیارهای ورود	حجم نمونه	پلی مورفیسیم ها	استان	نویسنده
Q2	p=۰/۰۲	واکنش زنجیره ای پلیمرز به همراه آنالیز پلی مورفیسیم طول قطعه با آنزیم محدودکننده <sup>۱</sup>	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنیتال، اختلالات خودایمنی، اختلالات هورمونی، عفونت واژینال تایید شده	حداقل دو سقط مکرر	۱۰۰ مورد ۱۰۰ شاهد (بدون سابقه سقط و یا حداقل دو بارداری موفق)	FVL G1691A	تهران	ترابی و همکاران (۲۰۰۹) (۲۱)
Q2	GG p=۰/۰۰۰۱ OR=۰/۱۱ ۰/۴۴-۰/۰۳ GA+AA p=۰/۰۰۰۳ OR=۸/۷۱ ۳۹/۰۸-۲/۲۷ G p=۰/۰۰۰۳ OR=۰/۱۴ ۰/۵۰-۰/۰۳ A p=۰/۰۰۰۶ OR=۷/۲۷ ۳۱/۴۱-۱/۹۹	واکنش زنجیره ای پلیمرز اختصاصی آلل به صورت چندگانه <sup>۲</sup>	بیماری های سیستمیک، اختلالات قلبی-عروقی، بیماری های اوروژنیتال، اختلالات ایمنی و اندوکراین، چاقی، دیابت، اختلالات تیروئیدی، اختلالات کاربوتیپ، بیماری لوپوس، سقط عمدی	حداقل سه سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۶۰ شاهد ۷۰ مورد	FII G20210A	ارومیه	باقری و همکاران (۲۰۱۱) (۲۳)
Q2	PAI-1 4G/5G p=۰/۰۰۱ OR=۸/۲ ۳۶/۵-۱/۸ FXIII V34L p=۱ OR=۱/۸ ۲۰/۱-۰/۲	واکنش زنجیره ای پلیمرز <sup>۳</sup>	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنیتال، بیماری های اندوکراین، بیماری های خودایمنی، عفونت های اوروژنیتال، بیماری های التهابی لگن	حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته ۲۵ بارداری	۱۱۴ شاهد ۶۳ مورد	PAI-1 4G/5G FXIII V34L	تهران	اعرابی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۲)
گزارش نشده	FVL G1691A p=۰/۸۰۱ FII G20210A p=۰/۰۵۲	واکنش زنجیره ای پلیمرز	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنیتال، اختلالات اندوکراینولوژیک، اختلالات کبدی، بیماری های التهابی لگن، سندرم تخمدان بی کیستیک، نقص فیبرینوژن، سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید، کمبود فاکتور ۱۳ انعقادی	حداقل سه سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۹۰ شاهد (حداقل یک بارداری موفق و بدون سابقه سقط) ۴۴ مورد	FVL G1691A FII G20210A	شیراز	پرند و همکاران (۲۰۱۳) (۲۴)
گزارش نشده	MTHFR A1298C (Alleles A+C) p=۰/۰۰۳ OR=۱/۸ ۲/۷-۱/۲	واکنش زنجیره ای پلیمرز به همراه آنالیز پلی مورفیسیم طول قطعه با آنزیم	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنیتال، اختلالات سیتوتوکسیک، اختلالات هورمونی، اختلالات ایمنولوژیک و ناهنجاری های اسپرم	حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۱۰۵ مورد ۹۸ شاهد (حداقل دو بارداری موفق و بدون سابقه)	MTHFR A1298C MTHFR C677T	تهران	اسکندری و همکاران (۲۰۱۳) (۲۵)

<sup>1</sup> RFLP-PCR: Restriction Fragment Length Polymorphism-Polymerase Chain Reaction

<sup>2</sup> MAS-PCR: Multiplex Allele-Specific PCR

<sup>3</sup> PCR: Polymerase Chain Reaction

		محدودکننده	سقط)
		MTHFR A1298C (Genotype AA) p=۰/۰۰۱ OR=۲/۸ ۵-۱/۵	
		MTHFR A1298C (Genotype CC) p=۰/۰۰۱ OR=۱/۵ ۳/۱-۰/۷	
		MTHFR C677T (Alleles C and T) p=۰/۰۰۲ OR=۱/۹ ۳-۱/۲۶	
		MTHFR C677T (Genotype CC) p=۰/۰۰۲ OR=۲/۳ ۴/۴-۱/۳	
		MTHFR C677T (Genotype CT) p=۰/۰۰۲ OR=۱/۹ ۳/۳-۱	
		MTHFR C677T (Genotype TT) p=۰/۰۰۲ OR=۲ ۵/۲-۰/۷	
		FVL G1691A p=۰/۵۳۶ OR=۱/۰۲۳ ۱/۰۵۶-۰/۹۹۱	
Q1		FII G20210A p=۰/۵۳۶ OR=۱/۰۲۳ ۱/۰۵۶-۰/۹۹۱	
		PAI-1 4G/5G p=۱ OR=۱/۰۳	
		ناهنجاری های کروموزومی، ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنیتال، عفونت های ژنیتال، اختلالات اندوکراین، اختلالات تیروئید، سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید، آنتی بادی ضد هستهای	
		حدافل دو سقط مکرر	
		۸۹ مورد ۵۰ شاهد (حدافل دو بارداری موفق)	
		FVL G1691A FII G20210A PAI-1 4G/5G FXIII V34L	
		زنوزی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶)	تبریز

<sup>1</sup> Amplification Refractory Mutation System PCR

	۲/۲۱۶-۰/۴۸۷						
	FXIII V34L p=۰/۲۵۴ OR=۱/۶۱۰ ۳/۵۲۶-۰/۷۳۵						
	RM $\geq$ ۲ (Heterozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۴/۳۳ ۷/۱۰-۲/۶۴						
	RM $\geq$ ۲ (Homozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۴۷/۸۱ ۳۵۰/۶۵-۶/۵۲						
	RM $\geq$ ۳ (Heterozygote) p<۰/۰۰۱ ۷/۳۵-۲/۵۶						
	RM $\geq$ ۳ (Homozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۵۱/۸۴ ۳۸۴/۶۹-۶/۹۹	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز به همراه آنالیز پلی مورفیسیم	-	حدافل دو سقط مکرر	۴۲۱ مورد (۵۹۵ سقط مکرر) ۱۰۰ شاهد (حدافل دو بارداری موفق)	PAI-1 4G/5G	خسروی و همکاران (۲۰۲۴) (۲۷) تهران
Q1	IF $\geq$ ۲ (Heterozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۳/۷۰ ۷/۸۴-۱/۷۴۹	طول قطعه با آنزیم محدودکننده					
	IF $\geq$ ۲ (Homozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۴۹/۲۶ ۳۷۷/۲۰-۶/۴۳						
	IF $\geq$ ۳ (Heterozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۳/۷۰ ۷/۸۴-۱/۷۴۹						
	IF $\geq$ ۳ (Homozygote) p<۰/۰۰۱ OR=۴۴ ۳۶۳/۳۸-۵/۳۳						

	RM+IF $\geq$ 2 (Heterozygote) OR=3/58 8/123-1/826						
	RM+IF $\geq$ 2 (Homozygote) OR=44 363/38-5/33						
	RM+IF $\geq$ 3 (Heterozygote) OR=3/49 8/13-1/49						
	RM+IF $\geq$ 3 (Homozygote) OR=55/38 470/117-6/35						
	FVL G1691A (Alleles G+A) p=0/03						
گزارش نشده.	FVL G1691A (Genotypes GG, GA, AA) p=0/06 FII G20210A (Alleles G+A) p=1	واکنش زنجیره ای پلیمرز	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنتال، اختلالات سیتوژنیک، اختلالات هورمونی، اختلالات ایمنولوژیک و ناهنجاری های اسپرم	حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته 20 بارداری	98 شاهد (حداقل دو بارداری موفق) 105 مورد	FVL G1691A FII G20210A	اسکندری و همکاران (2015) (28) تهران
	FII G20210A (Genotypes GG, GA, AA) p=1						
	FVL G1691A p<0/05 p=3/15 6/59-1/5						
Q2	FII G20210A p<0/05 OR=1/50 3/44-0/65 MTHFR C677T p<0/05 OR=1/59 2/17-1/17 MTHFR A1298C p<0/05	واکنش زنجیره ای پلیمرز	ناهنجاری های آناتومیک دستگاه ژنتال، اختلالات اندوکراین، ناهنجاری های کروموزومی، اختلالات خودایمنی	حداقل سه سقط مکرر قبل از هفته 20 بارداری	330 مورد 350 شاهد (حداقل یک بارداری موفق)	FVL G1691A FII G20210A MTHFR C677T MTHFR A1298C	فرهمند و همکاران (2016) (29) تهران

OR=۲۲/۹ ۳۷/۵۱-۱۳/۹۹							
Q2	p=۰/۲۳۱	برای انجام آزمایش‌های انعقادی از کیت Hyphen و Biomed دستگاه انعقادسنج Amelung ساخت کشور فرانسه استفاده شد.	درمان آنت کواگولانت	حداقل دو سقط مکرر، نیود اختلالات آناتومیکی رحمی	۸۲ مورد ۸۶ شاهد (در یک سال گذشته حداقل یک بارداری موفق داشته)	FVL G1691A	گراگان بشارت و همکاران (۲۰۱۵) (۳۰)
گزارش نشده	MTHFR A1298C (Genotypes AA, AC, CC) p=۰/۰۰ MTHFR C677T (Genotypes CC, CT, TT) p=۰/۰۰	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز	ناهنجاری‌های آناتومیکی دستگاه ژنیتال، اختلالات سیتوژنیک، اختلالات هورمونی، ناهنجاری‌های اسیرم، سابقه جراحی رحم، سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید، هیپرپرولاکتینمی	حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۱۱۴ مورد ۱۱۴ شاهد (حداقل یک بارداری موفق)	MTHFR A1298C MTHFR C677T	نجفیان و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱)
Q4	FXIII V34L (Genotypes LL, VL) p<۰/۰۵	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز به همراه آنالیز پلی مورفیسیم طول قطعه با آنزیم محدود کننده	-	-	۱۴۰ مورد ۱۰۰ شاهد	FXIII V34L	تهران سجادی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۲)
گزارش نشده	Alleles T (normal) p=۰/۸۶ OR=۱/۴۹۸ ۱/۵۰۲-۰/۵۰۹ Allels G (minor) p=۰/۹۱ OR=۰/۹۸۸ ۱/۲۳۳-۰/۷۴۲ Genotypes GG p=۰/۸۸ OR=۱ Genotypes GT p=۰/۸۹ OR=۱ Genotypes TT p=۱ OR=۱/۵۰۱ ۶/۱۳۳-۰/۱۳۹	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز		حداقل سه سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۳۱۰ مورد ۲۹۰ شاهد (حداقل دو زایمان)	FXIII V34L	ایرانیان آذری عیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۳)
گزارش نشده	p>۰/۰۵	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز به همراه			۳۲۰ مورد ۳۲۰ شاهد	FII G20210A	ایرانیان آذری عیسی‌زاده و

	آنالیز پلی مورفیسم طول قطعه با آنزیم محدودکننده					همکاران (۲۰۱۷) (۳۴)
	PAI-1 4G/5G (Heterozygote) p<۰/۰۰۰۱ OR=۵/۵۷ ۸/۵۸-۳/۶۱					
	PAI-1 4G/5G (Homozygote) p=۰/۰۳۷					
	FII G20210A (Heterozygote) p=۰/۱۲۱۷ OR=۸/۲۹ ۶۶/۹۶-۱/۰۲					
	FII G20210A (Homozygote) p=۰/۴۹					
Q2	FVL G1691A (Heterozygote) p=۰/۰۰۰۲ OR=۸ ۱۷/۳۹-۳/۶۸	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز	ناهنجاری‌های کروموزومی، ناهنجاری‌های آناتومیک دستگاه ژنی‌تال، ناهنجاری‌های سمن آنالیز، اختلالات هورمونی، بیماری‌های خودایمنی، سندرم هلمپ، عفونت‌های ادراری	حداقل دو سقط مکرر	۲۰۰ مورد ۲۰۰ شاهد (حداقل یک بارداری موفق)	MTHFR C677T MTHFR A1298C FII G20210A PAI-1 4G/5G FVL G1691A بیگدلی و همکاران تهران (۲۰۱۸) (۳۵)
	FVL G1691A (Homozygote) p<۰/۰۰۰۱					
	MTHFR C677T (Homozygote) p<۰/۰۰۰۱ OR=۲/۲۷ ۴/۱۱-۱/۸۱					
	MTHFR A1298C (Homozygote) p=۰/۰۱۰۷					
	MTHFR A1298C (Heterozygote) p=۰/۰۱۵۱					
Q2	FII G20210A (GG) p=۰/۰۲	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز	سقط عمدی، عفونت‌ها، بیماری‌های سیستمیک (دیابت، اختلالات تیروئید، لوپوس) و ناهنجاری‌های کروموزومی و ناهنجاری‌های آناتومیک دستگاه	حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری	۲۵۰ مورد ۱۱۶ شاهد (حداقل یک فرزند)	FII G20210A کاردی و همکاران اصفهان (۲۰۱۸) (۳۶)
	FII G20210A (GA)					



AC, and CC) p=۰/۰۰							
گزارش نشده.	Heterozygote/Homozygote p<۰/۰۰۱	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز	-	عدم ابتلاء به ناهنجاری‌های آناتومیک دستگاه ژنیتال، اختلالات هورمونی، بیماری‌های خودایمنی، عفونت‌های واژینال، عدم مصرف هیپارین، اتوکسپارین و آسپرین	۱۰۰ مورد شاهد (حداقل یک زایمان موفق و بدون سابقه سقط)	FVL G1691A	هوجقانی و همکاران (۲۰۲۲) (۳۹)
	FXIII V34L (Allele V) p=۰/۴۱۳۶						
	FXIII V34L (Allele L) p=۰/۰۷۰۷						
	FXIII V34L (Wild) p=۰/۵۱۷۶						
	FXIII V34L (Homozygote) p=۱			حداقل دو سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری،			
گزارش نشده.	FXIII V34L (Heterozygote) p=۱ PAI-1 4G/5G (Allele 4G) p=۰/۰۰۸۸	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با سیستم تقویت مقاوم به جهش	-	عدم ابتلاء به ناهنجاری‌های آناتومیک دستگاه ژنیتال، اختلالات هورمونی، اختلالات ایمنولوژیک، اختلالات سیتوژنیک	۴۸ مورد شاهد (با حداقل دو بارداری موفق)	FXIII V34L PAI-1 4G/5G	قادری‌نژاد و همکاران (۲۰۲۲) (۴۰)
	PAI-1 4G/5G (Allele 5G) p<۰/۰۰۱						
	PAI-1 4G/5G (Wild) p=۰/۰۰۶۳						
	PAI-1 4G/5G (Homozygote) p=۰/۰۰۶						
	PAI-1 4G/5G (Heterozygote) p=۰/۰۰۲۷						
	FXIII V34L						



FVL G1691A  
(Genotypes GG,  
GA, AA)  
p=۰/۰۰۱

RM: سقط مکرر، IF: شکست لانه‌گزینی، FVL: فاکتور پنج لیدن، FII: فاکتور دو انعقادی یا پروترومبین، FXIII: فاکتور ۱۳ انعقادی، MTHFR: متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، PAI-1: بازدارنده فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی یک، P: مقدار اطمینان، OR: نسبت شانس.

جدول ۳- خلاصه نتایج مطالعات بررسی‌کننده ارتباط پلی‌مورفیسیم‌های شایع تک‌نوکلئوتیدی ترومبوفیلی ارثی با سقط مکرر در جمعیت زنان ایران

پلی مورفیسیم	تعداد مطالعات	مطالعات با ارتباط معنادار	مطالعات بدون ارتباط معنادار	نتایج شاخص	نتیجه‌گیری کلی	منابع
FVL G1691A	۱۱ مطالعه	۶ مطالعه (تهران، تبریز، خوزستان)	۵ مطالعه (مشهد، شیراز، گرگان)	OR=۳/۵۶ p=۰/۰۲۲ CI=۱۱/۴۲-۱/۱۲	نتایج متناقض، اما اکثریت مطالعات (۶ از ۱۱) ارتباط معنادار را تأیید می‌کنند.	(۲۱، ۲۴، ۲۶، ۲۸-۳۰، ۳۵، ۳۸، ۳۹، ۴۲، ۴۳)
FII G20210A	۱۰ مطالعه	۲ مطالعه (ارومیه، اصفهان)	۸ مطالعه (تهران، مشهد، تبریز، شیراز)	OR=۸/۷۱ p=۰/۰۰۳ CI=۳۹/۰۸-۲/۲۷	اکثریت قریب به اتفاق مطالعات (۸ از ۱۰) هیچ ارتباط معناداری نیافتند.	(۲۳، ۲۴، ۲۶، ۲۸، ۲۹، ۳۴-۳۶، ۳۸، ۴۲)
MTHFR C677T	۸ مطالعه	۷ مطالعه (تهران، مشهد، شمال غرب ایران، خوزستان، خراسان جنوبی)	۱ مطالعه (مشهد)	OR=۲،۷۲ p<۰/۰۰۱ CI=۴/۱۱-۱/۸۱	تقریباً تمام مطالعات (۷ از ۸) ارتباط قوی و معناداری را گزارش کرده‌اند.	(۲۵، ۲۹، ۳۱، ۳۵، ۳۸، ۴۱-۴۳)
MTHFR A1298C	۶ مطالعه	۶ مطالعه (تهران، مشهد، خوزستان)	یافت نشد.	OR=۲۲،۹ p<۰/۰۵ CI=۳۷/۵۱-۱۳/۹۹	تمامی مطالعات به اتفاق آرا ارتباط معنادار را تأیید می‌کنند.	(۲۵، ۲۹، ۳۱، ۳۵، ۳۸، ۴۳)
FXIII V34L	۶ مطالعه	۱ مطالعه (تهران)	۵ مطالعه (تهران، تبریز، گلستان، آذری‌ها)	OR=۱/۶۱ p=۰/۲۵۴ NS	اکثریت مطالعات (۵ از ۶) هیچ ارتباط معناداری نیافتند.	(۲۲، ۲۶، ۳۲-۳۴، ۴۰)
PAI-1	۷ مطالعه	۵ مطالعه (تهران، گلستان، خوزستان)	۲ مطالعه (تبریز، مشهد)		اکثریت مطالعات (۵ از ۷) ارتباط معنادار را گزارش کرده‌اند.	(۲۲، ۲۶، ۲۷، ۳۵، ۴۰، ۴۲، ۴۳)

FVL: فاکتور پنج لیدن، FII: فاکتور دو انعقادی یا پروترومبین، FXIII: فاکتور ۱۳ انعقادی، MTHFR: متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، PAI-1: بازدارنده فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی یک، P: مقدار اطمینان، OR: نسبت شانس، CI: فاصله اطمینان.

## بحث

نشان داده شده بودند و در مقابل، در مورد پلی‌مورفیسیم FXIII V34L، اکثریت مطالعات ارتباط معناداری را با سقط مکرر گزارش نکرده بودند. هوجقانی و همکار (۲۰۲۲) در تبریز ارتباط معناداری بین جهش FVL G1691A و سقط مکرر گزارش کردند. حذف دقیق عوامل مخدوش‌کننده آناتومیکی،

در حالی که برای پلی‌مورفیسیم‌های FVL G1691A و FII G20210A شواهد یکنواختی در جمعیت ایران وجود نداشت، پلی‌مورفیسیم‌های ژن MTHFR و PAI-1 به‌طور پیوسته‌تری در مطالعات متعدد، با افزایش خطر سقط مکرر در جمعیت ایرانی مرتبط

هورمونی و عفونی در این مطالعه، اعتبار درونی آن را افزایش داده بود، اما نبود تحلیل تعاملات چندژنی و تمرکز تنها بر یک پلی مورفیسم، توانایی تبیین تصویری جامع از عوامل ژنتیکی دخیل در سقط را محدود کرده بود (۳۹). در مطالعه فرهمند و همکاران (۲۰۱۶) در تهران که با حجم نمونه بالاتر انجام شد، نتایج مشابهی گزارش گردید (۲۹)، اما معیار ورود آن‌ها حداقل ۳ سقط متوالی در مقابل ۲ سقط متوالی در سایر مطالعات بود (۲۱، ۳۵، ۳۹، ۴۳) که می‌تواند منجر به نادیده گرفته شدن موارد با سابقه ۲ سقط (که طبق تعریف انجمن اروپایی تولیدمثل انسانی و جنین‌شناسی (ESHRE)<sup>۱</sup> لازم است مورد بررسی قرار گیرند (۵۰)، شود. در مقابل، رضانزادی و همکاران (۲۰۲۲) در گرگان و جوان و همکاران (۲۰۲۳) در مشهد ارتباط معناداری بین این جهش و سقط مکرر نیافتند (۴۲)؛ اگرچه در مطالعه رضانزادی و همکاران که به مکانیسم‌های مادر- جنین تمرکز شده بود و در مطالعه جوان و همکاران نیز که پنل وسیع‌تری از ترومبوفیلی را بررسی کرده بودند، هیچ یک این پلی مورفیسم را عامل مؤثری در سقط مکرر ندانستند. هم‌چنین، در مطالعه اسماعیل‌زاده و همکاران (۲۰۲۴) در بابل تفاوت معناداری در حضور جهش FVL G1691A مشاهده نشد، اما اندازه نمونه کوچک (۸۴ نفر) و تعداد محدود پلی مورفیسم‌های بررسی شده، اعتبار کلی نتایج را محدود می‌کند (۵۱). نتایج مطالعه اسماعیل‌زاده و همکاران با یافته‌های سیال و همکار (۲۰۲۴) و ینگل و همکاران (۲۰۱۹) در ترکیه نیز هم‌راستا بود که ارتباطی بین این پلی مورفیسم و سقط مکرر گزارش نکردند (۵۲). بر اساس یک متاآنالیز در سال ۲۰۲۰ که با هدف بررسی ارتباط بین سقط مکرر و پلی مورفیسم FVL G1691A در سطح جهان صورت گرفت، طبق پژوهش‌های انجام شده در ایران، ارتباط معناداری بین FVL G1691A و افزایش خطر سقط مکرر در این جمعیت تحت مدل غالب، مدل فوق غالب و مدل هتروزیگوت گزارش شد، اما این ارتباط در مدل آلی

معنادار نبود. در سطح جهان، ارتباط بین این پلی مورفیسم و خطر سقط مکرر یکنواخت نبود. معنادارترین ارتباط به ترتیب در قاره‌های آفریقا و آسیا در مدل غالب مشاهده شد. در قاره اروپا نیز یک ارتباط مثبت، اما با قدرت کمتر در مدل غالب شناسایی گردید. در مقابل، در قاره آمریکای جنوبی هیچ ارتباط آماری معناداری در هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی یافت نشد. این یافته‌ها حاکی از آن است که تأثیر این پلی مورفیسم می‌تواند تحت تأثیر زمینه‌های قومیتی و ژنتیکی جمعیت‌های مختلف در جهان قرار گیرد. شایان ذکر است که از بین ۶۲ مطالعه مورد- شاهدی وارد شده در این متاآنالیز، ۲۵ مطالعه در آسیا، ۲۶ مطالعه در اروپا، ۶ مطالعه در آمریکای جنوبی، ۴ مطالعه در آفریقا و ۱ مطالعه در اقیانوسیه انجام شده بودند (۵۳). در متاآنالیز لیو و همکاران (۲۰۲۱)، بر اساس منطقه جغرافیایی، ارتباط مثبتی بین جهش FVL G1691A و سقط مکرر در مطالعات انجام شده در آفریقا، آسیا، اروپا و خاورمیانه مشاهده شد، در حالی که این ارتباط در مطالعات انجام شده در آمریکای لاتین و آمریکای شمالی از نظر آماری معنادار نبود (۵۴). در ایران اگرچه نتایج مطالعات مورد- شاهدی ناهمگون بودند، اما بیش از نیمی از پژوهش‌ها وجود ارتباط معنادار بین جهش FVL G1691A و سقط مکرر را گزارش کردند. این الگو با یافته‌های متاآنالیزهای بین‌المللی هم‌خوان است که به‌ویژه در جمعیت‌های آسیایی و آفریقایی، ارتباط قوی‌تری را نسبت به اروپا و آمریکای شمالی یا جنوبی نشان داده‌اند.

در مورد پلی مورفیسم FII G20210A، مطالعات متعددی وجود ارتباط بین این پلی مورفیسم و سقط مکرر را در ترکیه، مصر و ایران مورد بررسی قرار داده و ارتباط معناداری را گزارش نکرده‌اند (۱۴، ۱۹، ۴۲، ۵۲، ۵۵-۵۸). در مقابل، خلیفه و همکاران (۲۰۲۲) در لبنان ارتباط معناداری بین سقط مکرر و این جهش یافتند، اما آن‌ها کاربوتایپ را بررسی نکرده بودند که یکی از علل اصلی در سقط مکرر است (۱۳). نتایج ترکیبی حاصل از ۳۷ مطالعه مورد-شاهدی نشان داد که جهش FII G20210A با افزایش حدود ۲ برابری خطر

<sup>1</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology

مدل‌های هم‌غالب ارتباط معناداری نشان ندادند، اما همگی تمایل یکسانی را در جمعیت آسیایی نشان دادند. در مقابل، هیچ ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسیم و سقط مکرر در جمعیت‌های اروپایی و آمریکای جنوبی تحت هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی مشاهده نشد (۱۶). اگرچه مطالعات منفرد در ایران و خاورمیانه عمدتاً ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسیم FXIII V34L و سقط مکرر گزارش کرده‌اند (۵) از ۶ مطالعه در مرور حاضر، نتایج متاآنالیزها، تصویر پیچیده‌تری ارائه می‌دهند. تحلیل‌های زیرگروه نشان دادند که این ارتباط به‌ویژه در جمعیت‌های آسیایی وجود دارد، در حالی که در اروپا و آمریکای جنوبی هیچ شواهد مثبتی یافت نشد. چند مطالعه در لبنان، فلسطین و ترکیه (۱۳، ۱۹، ۵۸) ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسیم MTHFR C677T و سقط مکرر گزارش نکردند. در مقابل، تعداد قابل توجهی از مطالعات در ایران، ارتباط معناداری را بین این پلی‌مورفیسیم و سقط مکرر گزارش کردند (۲۵، ۲۹، ۳۱، ۳۵، ۳۷، ۳۸، ۴۱، ۴۳). درباره MTHFR A1298C، مطالعات انجام شده در عمان و فلسطین، ارتباط معناداری با سقط مکرر یافتند (۱۲، ۱۹)، اما بررسی کاربوتایپ انجام نشده و تعاریف سقط مکرر متفاوت بوده‌اند. در ایران، مطالعات متعددی ارتباط معناداری را بین این پلی‌مورفیسیم و سقط مکرر تأیید کرده بودند (۲۵، ۲۹، ۳۱، ۳۵، ۳۸، ۴۳)، اما با توجه به تنوع ژنتیکی جمعیت‌های مورد مطالعه و معیارهای ورود متفاوت، امکان نتیجه‌گیری کلی و دست یافتن به یک الگوی مشخص در مورد ارتباط پلی‌مورفیسیم‌های مذکور و سقط مکرر وجود ندارد. در متاآنالیز وو و همکاران (۲۰۱۲)، فراتحلیل طبقه‌بندی شده بر اساس قومیت نشان داد افرادی که دارای ژنوتیپ هموزیگوت TT از پلی‌مورفیسیم MTHFR C677T بودند، در معرض خطر بیشتری برای سقط مکرر قرار داشتند؛ این ارتباط در جمعیت آسیایی نیز مشاهده شد. نتایج در میان قفقازی‌ها، نشان‌دهنده وجود ارتباط معناداری نبود (۶۰). در یک متاآنالیز دیگر که در میان جمعیت عرب انجام شده بود، تفاوت آماری معناداری بین گروه

سقط مکرر همراه است. در تجزیه و تحلیل بر اساس منطقه جغرافیایی، ارتباط معناداری در مطالعات اروپایی مشاهده شد، در حالی که این ارتباط در مطالعات خاورمیانه از نظر آماری معنادار نبود (۵۹). اگرچه متاآنالیزهای جهانی نشان داده‌اند که جهش FII G20210A با افزایش تقریباً ۲ برابری خطر سقط مکرر همراه است، یافته‌های مطالعات ایران و سایر کشورهای خاورمیانه (از جمله ترکیه و مصر) عمدتاً چنین ارتباطی را تأیید نکرده‌اند. در مقابل، مطالعات اروپایی بیشترین شواهد مثبت را برای این ارتباط ارائه داده‌اند. پلی‌مورفیسیم FXIII V34L نسبت به سایرین کمتر بررسی شده است. در مطالعه‌ای در عمان، باشا و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کردند که این پلی‌مورفیسیم با افزایش خطر سقط مکرر همراه است (۱۲). در مقابل، قادری‌نژاد و همکاران (۲۰۲۲) در گلستان ارتباطی نیافتند (۴۰)، ولی در هر دو مطالعه، اندازه نمونه‌ها کوچک بود که می‌تواند موجب از دست رفتن داده‌های مهم شود. هم‌چنین اعرابی و همکاران (۲۰۱۱) ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسیم و سقط مکرر گزارش نکردند. البته معیار ورود در این مطالعه برخلاف اکثر مطالعات دیگر، سقط‌های زیر ۲۵ هفته بود (۲۲). عیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) در جمعیت ایرانیان آذری نیز نتایج مشابهی با اعرابی و همکاران یافتند و حجم نمونه بالاتری در مقایسه با سایر مطالعات داشتند، اما باید توجه داشت که معیار ورود ایشان برخلاف سایر مطالعاتی که ارتباط معناداری گزارش نکرده بودند، ۳ سقط متوالی در مقابل ۲ سقط متوالی بود که می‌تواند بر نتایج بررسی تأثیرگذار باشد (۳۳). در متاآنالیز جانگ و همکاران (۲۰۱۷)، هیچ ارتباطی بین سقط مکرر و پلی‌مورفیسیم FXIII V34L تحت مدل وراثتی مقایسه آلی مشاهده نشد. تحلیل زیرگروه بر اساس نژاد نشان داد که بین آلل FXII Val و سقط مکرر در آسیایی‌ها ارتباط وجود دارد. پلی‌مورفیسیم FXIII V34L در آسیایی‌ها تحت مدل مغلوب و یکی از مدل‌های هم‌غالب نیز به‌طور معناداری با سقط مکرر مرتبط بود. اگرچه مدل غالب و یکی از

بیماران و گروه شاهد در ارتباط با پلی مورفیسم ترکیبی MTHFR C677T، حالت هتروزیگوت و حالت هموزیگوت نشان داده شد. این مرور، فرضیه‌ای را تقویت می‌کند که جهش MTHFR C677T، یک عامل خطر مهم برای سقط مکرر در زنان عرب محسوب می‌شود (۶۱). این یافته‌ها در مجموع نشان می‌دهند که اثر پلی مورفیسم‌های MTHFR C677T ممکن است وابسته به قومیت و زمینه ژنتیکی باشد؛ به طوری که نتایج ایران و برخی کشورهای عربی با داده‌های آسیایی همسو هستند، در حالی که نتایج قفقازی‌ها و برخی کشورهای منطقه ناهمخوانی دارند. این ناهمگونی می‌تواند ناشی از تفاوت معیارهای ورود، بررسی نکردن کاریوتایپ و ناهمگونی ژنتیکی جمعیت‌ها باشد.

در مورد پلی مورفیسم PAI-1، در مطالعه باقری و همکاران (۲۰۲۱) در تبریز، ارتباط معناداری بین آلل 4G و سقط مکرر در زنان شمال غرب ایران مشاهده شد (۱۴). هم‌چنین قادری‌نژاد و همکاران (۲۰۲۲) افزایش خطر سقط مکرر را در افراد دارای ژنوتیپ‌های هموزیگوت و هتروزیگوت PAI-1 گزارش کردند (۴۰). با این حال، جوان و همکاران (۲۰۲۳) در ایران و باشا و همکاران (۲۰۲۴) در عمان، ارتباطی بین این پلی مورفیسم و سقط مکرر نیافتند (۱۲، ۴۲). در متآنالیز مقصودلو و همکاران (۲۰۲۴)، در جمعیت‌های آسیایی و خاورمیانه‌ای ژنوتیپ PAI-1 4G/4G به‌طور معنی‌داری با افزایش ریسک سقط مکرر همراه بود؛ به طوری که خطر در آسیایی‌ها حدود ۲ برابر و در خاورمیانه‌ای‌ها بیش از ۶ برابر افزایش یافت. در مقابل، در جمعیت اروپایی ارتباطی مشاهده نشد و نسبت شانس نزدیک به یک گزارش گردید. هم‌چنین، در جمعیت آمریکای لاتین تنها یک مطالعه موجود بود که نشان‌دهنده نبود ارتباط معنی‌دار بود. ژنوتیپ PAI-1 4G/5G در جمعیت‌های خاورمیانه‌ای با افزایش معنی‌دار خطر سقط مکرر همراه بود، در حالی که در جمعیت‌های آسیایی، اروپایی و آمریکای لاتین چنین ارتباط واضحی مشاهده نشد. این اختلافات می‌تواند بازتابی از تفاوت‌های ژنتیکی، محیطی یا ترکیب جمعیتی در مطالعات مختلف باشد. در ایران، نتایج

مطالعات نشان‌دهنده ارتباط قابل توجهی بین پلی مورفیسم PAI-1 به‌ویژه آلل 4G و سقط مکرر هستند؛ به طوری که بیشتر مطالعات ایرانی (۵ از ۷ مطالعه) این ارتباط را تأیید کرده‌اند. در سطح جهانی، شواهد نشان‌دهنده تفاوت‌های جمعیتی و منطقه‌ای است.

با وجود افزایش مطالعاتی که به ارتباط میان ترومبوفیلی ارثی و سقط مکرر پرداخته‌اند، نتایج در میان مطالعات مختلف هم‌چنان متناقض است (۱۳، ۱۴). هم‌چنین، هنوز اجماع مشخصی در خصوص غربالگری روتین ترومبوفیلی در زنان مبتلا به سقط مکرر وجود ندارد. از نظر بالینی، اغلب ناقلان جهش‌های ترومبوفیلی علامتی ندارند و درمان نمی‌شوند، اما مواجهه با عوامل خطر اضافی مانند بارداری می‌تواند احتمال بروز عوارض خطرناک را افزایش دهد (۱۹). انجمن طب باروری آمریکا در سال ۲۰۱۲ توصیه‌نامه‌ای منتشر کرد که شامل ارزیابی کاریوتایپ والدین، بررسی حفره رحم با سونوهیستروگرام، هیستروسالپینگوگرام یا هیستروسکوپی، آزمایشات ایمنی‌شناسی برای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید (آنتی‌بادی لوپوس آنتی‌کواگولانت، آنتی‌کاردیولیپین و بتا دو گلیکوپروتئین) و آزمایش خون برای سطح هورمون محرک تیروئید، پرولاکتین و هموگلوبین A1c بود (۶). در حال حاضر، ESHRE به‌طور روتین انجام آزمایش آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید، ارزیابی هورمون‌های تیروئیدی و سونوگرافی ساختار رحم را توصیه می‌کند، اما آزمایش‌های ژنتیکی، ایمنی‌شناسی، متابولیک، هورمونی، آزمون قطعه قطعه شدن DNA اسپرم و ارزیابی ترومبوفیلی ارثی را به‌صورت روتین توصیه نمی‌کند (۵۰). با این حال، با وجود فقدان شواهد کافی و راهنماهای بالینی مشخص، بیشتر پزشکان هم‌چنان انجام تست‌های غربالگری ترومبوفیلی ارثی را در موارد سقط مکرر تجویز می‌کنند (۵). با وجود تمامی پژوهش‌هایی که در خصوص ارتباط پلی مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ترومبوفیلی ارثی با سقط مکرر انجام شده‌اند، هم‌چنان در مورد تفاوت بین پلی مورفیسم‌های مختلف، پراکندگی آن‌ها در مناطق جغرافیایی گوناگون

و کاربرد بالینی‌شان اختلاف نظرهایی وجود دارد (۱۲-۱۹).

### نقاط ضعف و قوت مطالعه

یکی از نقاط قوت این مطالعه این بود که با بررسی مطالعات انجام شده در مناطق مختلف ایران، تنوع قومی و جغرافیایی نمونه‌ها به خوبی پوشش داده شده است؛ امری که اعتبار نتایج را در مقیاس ملی افزایش می‌دهد و می‌تواند مبنایی برای تصمیم‌گیری‌های بالینی و غربالگری هدفمند در آینده باشد. همچنین، دسته‌بندی منظم پلی‌مورفیسیم‌های مورد بررسی و مقایسه یافته‌های موافق و مخالف در مطالعات مختلف، به درک بهتر ارتباط بین فاکتورهای ترومبوفیلی و سقط مکرر کمک کرده است. با این حال، فقدان یک متآنالیز یا تحلیل کمی از داده‌ها، موجب محدودیت در ارائه یک تخمین کلی از اثر هر پلی‌مورفیسیم شده و امکان نتیجه‌گیری قطعی را کاهش داده است. به علاوه، محدودیت در دامنه مطالعات بین‌المللی مورد بررسی نیز از جمله کاستی‌های این پژوهش است. در حالی که مقایسه‌های اولیه با برخی مطالعات جهانی انجام پذیرفت، نبود یک متآنالیز جامع که داده‌های ایران را در کنار داده‌های سایر کشورها قرار دهد، امکان تعمیم‌پذیری نتایج و درک کامل تأثیر زمینه قومی-ژنتیکی را کاهش داده است. همچنین، نبود تحلیل دقیق از عوامل مخدوش‌کننده مانند سن مادر، شرایط همراه بالینی و تفاوت در روش‌های آزمایشگاهی بین مطالعات، می‌تواند یکی از دلایل ناهمگونی نتایج گزارش شده باشد. از طرفی، تعداد مطالعات انجام گرفته در مناطق مختلف ایران یکنواخت نبوده و در برخی استان‌ها مانند تهران، تعداد مطالعات بیشتر و در سایر نواحی مطالعات کمتری انجام شده‌اند که این موضوع امکان نتیجه‌گیری دقیق در مورد شیوع و ارتباط بین سقط مکرر و پلی‌مورفیسیم‌ها را محدود می‌کند. همچنین، اگرچه بیشتر مطالعات گنجانده شده کیفیت متوسط تا خوبی داشتند، برخی محدودیت‌ها در کنترل کامل فاکتورهای مقایسه‌پذیری و ارائه جزئیات روش‌شناسی مشاهده شد که ممکن است بر تفسیر نتایج تأثیرگذار باشد. با توجه به اینکه در استان‌های

مختلف متخصصان پلی‌مورفیسیم‌های متعددی را در زوجین مبتلا به سقط مکرر ارزیابی می‌کنند و هنوز توصیه دقیقی در گایدلاین‌های کشوری و بین‌المللی در زمینه بررسی یا عدم بررسی این مورد در بیماران و بررسی اینکه کدام یک از پلی‌مورفیسیم‌ها مورد بررسی قرار گیرند وجود ندارد، و با توجه به تنوع ژنتیکی موجود در کشور، لزوم انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و معیارهای سخت‌گیرانه‌تر به صورت آینده‌نگر و همچنین اجرای مرورهای نظام‌مند گسترده و متآنالیز جهت دستیابی به یک الگوی مشخص در روند ارزیابی این بیماران حس می‌شود.

### نتیجه‌گیری

سقط مکرر، یک پدیده چندعاملی است که عوامل ژنتیکی ترومبوفیلیک در بخشی از بیماران نقش دارند. بر اساس مرور مقالات ایرانی، در حالی که برای پلی‌مورفیسیم‌های FVL G1691A و FII G20210A شواهد یکنواختی در جمعیت ایران وجود نداشت، پلی‌مورفیسیم‌های ژن MTHFR و PAI-14G/4G به‌طور پیوسته‌تری در مطالعات متعدد با افزایش خطر سقط مکرر در جمعیت ایرانی مرتبط نشان داده شده بودند و در مقابل، در مورد پلی‌مورفیسیم FXIII V34L، اکثریت مطالعات ارتباط معناداری را با سقط مکرر گزارش نکرده بودند. این شواهد بیانگر این است که تحقیقات جامع و استاندارد برای تعیین نقش دقیق این عوامل نیاز است. همچنین، به دلیل تنوع قومیتی و ژنتیکی در ایران، ایجاد پروتکل‌های غربالگری اختصاصی می‌تواند به مدیریت بهتر بیماران و کاهش بار روانی و پزشکی سقط مکرر کمک کند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی نویسندگان مقاله حاضر و همچنین مقالاتی که در مطالعه حاضر از نتایج آن‌ها استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

### تضاد منافع

این مقاله تعارض منافع ندارد.

## ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه، رعایت اصول اخلاقی در استفاده از تمام منابع و تحقیقات با اشاره به نام نویسندگان و استناد به نام آنان انجام گرفت.

## مشارکت نویسندگان

جستجو، نگارش و انجام اصلاحات مقاله با همکاری تمام نویسندگان همکار انجام گرفت.

## حمایت مالی

در این پژوهش از حمایت مالی افراد حقیقی و حقوقی استفاده نشد.

## منابع

- Liu C, Wei X, Wang F. The predictive value of ultrasound markers for pregnancy outcomes in recurrent pregnancy loss: a retrospective study. *Scientific Reports* 2024; 14(1):16657.
- Babaei K, Aziminezhad M, Mirzajani E, Mozdarani H, Sharami SH, Norollahi SE, et al. A critical review of the recent concept of regulatory performance of DNA Methylations, and DNA methyltransferase enzymes alongside the induction of immune microenvironment elements in recurrent pregnancy loss. *Toxicology Reports* 2024; 12:546-63.
- Seyedoshohadaei F, Blooryan P, Rahmani Kh. The Effect of Enoxaparin and Aspirin in Preventing Miscarriage in Women with Polycystic Ovary Syndrome with a History of Two or More Recurrent Abortion without Acquired Thrombophilia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(4):10-18.
- Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2017; 96(11):1365-72.
- Berek JS. *Berek & Novak's gynecology*. 16<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
- Nouri N, Ghasemi HF, Dehghan J, Ghasemi M. Frequency of various factors affecting pregnancy loss in patients with history of recurrent pregnancy loss in Sistan and Baluchestan province, 2017-2018. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(3):16-24.
- He X, Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2016; 14(1):46.
- Sonehara K, Yano Y, Naito T, Goto S, Yoshihara H, Otani T, et al. Common and rare genetic variants predisposing females to unexplained recurrent pregnancy loss. *Nature communications* 2024; 15(1):5744.
- Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-Fetal Compatibility in Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(8):2379.
- Ronald SG, Beth YK, Arthur FH, Ingrid EN. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins 2008; 257:67.
- Basha A, Alkhatib Y, Tashtoush T, Yousef M, Oweidi L, Alkhatib M, et al. Recurrent early pregnancy loss and congenital thrombophilia: A prospective study. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(22):6871.
- Khalife S, Geitani R. Association of inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in a population of lebanese women: a case control study. *International Journal of Fertility & Sterility* 2022; 16(3):247.
- Bagheri R, ali Rahmani S, Khoramifar L, Ilkchichou S. Study of common chromosomal abnormalities and Plasminogen activator Inhibitor (PAI-1) gene Polymorphism (5G/4G) and Prothrombin (F2) gene mutation (G20210A) in women with recurrent abortions in the North West of Iran. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2021; 43(5):400-9.
- Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S, Neamatzadeh H, Mazaheri M, Noori-Shadkam M, et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iranian biomedical journal* 2018; 22(2):78.
- Jung JH, Kim JH, Song GG, Choi SJ. Association of the F13A1 Val34Leu polymorphism and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 215:234-40.
- Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* 2015; 73(4):292-300.
- Yousefian M, Angaji SA, Siasi E, Rahmani SA, Abbasalizadeh Khiaban S. Association of polymorphisms of F2 (rs3136520) and PAI-1 (rs6090) Genes with recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *Avicenna Journal of Clinical Medicine* 2021; 28(2):118-25.



19. Najjar AA, Hassouna I, Srouf MA, Ibrahim HM, Assi RY, Abd El Latif HM. Association of inherited thrombophilia mutations and their combinations among palestinian women with unexplained recurrent miscarriage. *Thrombosis Journal* 2024; 22(1):20.
20. Shi YL, Zhao J, Ai FL, Wang YT, Hu KR, Wang XW, et al. Evaluating the quality of case-control studies involving the association between tobacco exposure and diseases in a Chinese population based on the Newcastle-Ottawa scale and post-hoc power. *Biomed Environ Sci* 2022; 35(9):861-6.
21. Torabi R, Karampour MO, Mohammadzadeh A, Arefi S, Keramatipour M, Zarei S, et al. The relationship between polymorphisms of blood coagulation factor V gene and recurrent pregnancy losses. *Journal of Reproduction & Infertility* 2009; 9(4).
22. Aarabi M, Memariani T, Arefi S, Aarabi M, Hantoosh Zadeh S, Akhondi MA, et al. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1, angiotensin converting enzyme and coagulation factor XIII genes in patients with recurrent spontaneous abortion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 24(3):545-8.
23. 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.
24. Parand A, Zolghadri J, Nezam M, Afrasiabi A, Haghpanah S, Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Iranian Red Crescent medical journal* 2013; 15(12):e13708.
25. Eskandari F, Akbari MT, Karizi SZ. Association of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene with recurrent pregnancy loss. *Pajoothane* 2013; 18(4):167-73.
26. Poursadegh Zonouzi A, Chaparzadeh N, Ghorbian S, Sadaghiani MM, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30(10):1353-9.
27. Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh-Pasha Z, Savadi E, Zarnani AH, et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2014; 31(1):121-4.
28. Eskandari F, Zare Karizi SH, Akbari MT. Investigation of the association between polymorphisms of factor V (G1691A) and factor II (G20210A) with recurrent miscarriage in Iranian patients. *Arak Univ J* 2015; 18:1-9.
29. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, Reyhani Sabet F, Kalantari H, Gourabi H, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29(8):1269-73.
30. Besharat M, Tabandeh A, Keshtkar A, Mobasheri E, Besharat S, Joshaghani H. Evaluation of some plasma coagulation factors in women with spontaneous miscarriage. *International Journal of Fertility & Sterility* 2015; 9(3):309.
31. Najafian M, Ahmadi EY, Asl JM, Shariati G, Ahmadi NY. Study the correlation between polymorphism of MTHFR thrombophilic genes and pregnancy loss in Ahvaz city. *Biosciences biotechnology research asia* 2016; 13(2):681-6.
32. Sajjadi SM, Khosravi A, Pakravesh J, Soheili ZS, Samiei S, Mohammadi S, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and risk of recurrent pregnancy loss in Iranian population: a case control study. *Frontiers in Biology* 2016; 11(6):471-5.
33. Isazadeh A, Haj Azimian S, Tariverdi N, Rahmani SA, Esmaeili M, Karimkhanilouei S, et al. Effects of coagulation factor XIII (Val34Leu) polymorphism on recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *LaboratoriumsMedizin* 2017; 41(2):89-92.
34. Isazadeh A, Hajazimian S, Rahmani SA, Mohammadoo-Khorasani M, Samanmanesh S, Karimkhanilouei S. The effects of Factor II (rs1799963) polymorphism on recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine* 2017; 13(1):37-40.
35. 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.
36. Kardi MT, Yousefian E, Allahveisi A, Alaei S. Association of factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss in Isfahan province, Iran. *International journal of preventive medicine* 2018; 9(1):13.
37. Zarfeshan Fard Y, Kooshkaki O, Kordi Tammandani D, Anani Sarab G. Investigation of the association between C677T polymorphism of the MTHFR gene and plasma homocysteine level in recurrent fetal miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2019; 45(8):1442-7.
38. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S, et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019; 300(3):777-82.
39. Houjaghani S, Ghorbani A. The association of factor V Leiden mutation (G1691A) with pregnancy complications (miscarriage) in the Iran, East Azerbaijan. *Clinical and Experimental Health Sciences* 2022; 12(2):315-22.

40. Ghaderi Nejad N, Saboori F, Mansour Samaei N, Kordi-Tamandani DM. The relationship between FXIII Val34Leu and PAI-1 4G/5G gene polymorphisms and recurrent miscarriage in women from Golestan province. *Journal of Epigenetics* 2022; 3(1):7-12.
41. Moqadami A, Rezaei A, Ahmadi A, Badamchizadeh P, Karimi Z, Molaei F, et al. Investigating the association of MTHFR C677T gene polymorphism with recurrent spontaneous abortion among Azerbaijani women from northwest Iran. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2023; 27(10):339-44.
42. Javan MR, Moghimian-Boroujeni B, Ayatollahi H, Ayatollahi A, Amini N, Jafaei E, et al. The Role of Thrombophilia Factors Polymorphism and Cytogenetic Analysis in Recurrent Pregnancy Loss (RPL) in Northeastern Iran. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2023; 8(4):342-9.
43. Ameri A, Khashei Varnamkhasti K, Parhoudeh S, Khashei Varnamkhasti S, Naeimi L, Naeimi S. Spontaneous miscarriage driven by maternal genetic mutation at position of PAI-1-844G/A: shed light on a race-specific genetic polymorphism. *BMC Research Notes* 2023; 16(1):360.
44. Shang X, Luo Z, Li X, Hu F, Zhao Q, Zhang W. Meta-analysis of Factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility. *Biomedical reports* 2013; 1(4):594-8.
45. Li C, Ren H, Chen H, Song J, Li S, Lee C, et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2017; 7(1):13550.
46. González-Conejero R, Fernández-Cadenas I, Iniesta JA, Marti-Fabregas J, Obach V, Alvarez-Sabín J, et al. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients. *Stroke* 2006; 37(9):2288-93.
47. Liew SC, Gupta ED. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics* 2015; 58(1):1-10.
48. Dong X, Wang J, Wang G, Wang J, Wang L, Du Y. MTHFR A1298C gene polymorphism on stroke risk: an updated meta-analysis. *Genes and Environment* 2021; 43(1):40.
49. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. *Thrombosis Journal* 2024; 22(1):44.
50. Eshre Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open* 2018; 2018(2):hoy004.
51. Esmaeilzadeh S, Jazayeri O, Aghajani MM, Amiri SS, GolsorkhtabarAmiri M, Delavar MA, et al. Paternal thrombophilia and recurrent implantation failure: an exploratory case-control study. *JBRA Assisted Reproduction* 2024; 28(3):435.
52. Sayal HB, Beksac MS. The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2024; 24(1):719.
53. Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, Abroun S, Razi B. Factor V Leiden 1691G> A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal* 2020; 18(1):11.
54. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2021; 36(5):1213-29.
55. Abbaszadeh E, Rahmani SA, Danaei Mehrabad S. Prevalence of mutations in V Leiden and prothrombin genes in women with recurrent pregnancy loss: A retrospective study on Iranian Azeri women. *Journal of Basic Research in Medical Sciences* 2020; 7(1):22-7.
56. Rezanezhadi M, Joshagani HR. Relationship between Coagulation Factors and Polymorphism of Effective Thrombophilic Genes with Recurrent Abortions. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2022; 24(4):111-7.
57. Zolfaghari M, Tavallaei M, Hosseini SM. Association between thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Iranian Women. *Archives of Pharmacy Practice* 2020; 11(4-2020):184-8.
58. Yengel I, Yorulmaz T, Api M. Association between FVL G1691A, FII G20210A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and Turkish women with recurrent pregnancy loss. *Medicinski Glasnik* 2019; 17(1):129-35.
59. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thrombosis research* 2015; 135(2):339-46.
60. Wu X, Zhao L, Zhu H, He D, Tang W, Luo Y. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2012; 16(7):806-11.
61. Alfaleh A, Alkattan A, Mahmoud N, Alfaleh F, Almutair N, Alanazi A, et al. The association between MTHFR C677T gene polymorphism and repeated pregnancy loss in arabic countries: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Sciences* 2023; 30(7):2060-8.

# Association of Common Single Nucleotides Polymorphisms within Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Female Population of Iran: A Narrative Review

Samira Shahbazzadeghan<sup>1</sup>, Neda Farzizadeh<sup>2,3</sup>, Farideh Mostafazadeh<sup>4</sup>, Behzad Davarnia<sup>5\*</sup>

1. Associate Professor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
2. M.Sc. of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
3. Students Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
5. Associate Professor, Department of Medical Genetics and Pathology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

**Abstract**

**Received:** Nov 26, 2025 **Accepted:** Feb 26, 2026

**Introduction:** Recurrent pregnancy loss is defined as at least two pregnancy losses up to 20 weeks of pregnancy. Various genetic, immunologic, and anatomic etiologies lead to recurrent pregnancy loss; however, about 50% of them remain idiopathic. Among the possible causes, the role of different inherited thrombophilia polymorphisms as one of the effective factors in recurrent pregnancy loss still remains unclear. The present review study was conducted with aim to investigate the association of common single nucleotide polymorphisms in hereditary thrombophilia with recurrent pregnancy losses in female population of Iran.

**Methods:** In this review study, using keywords including “Thrombophilia”, “Recurrent pregnancy loss”, “Recurrent miscarriage”, “Single Nucleotide Polymorphism”, “MTHFR polymorphism”, “Prothrombin G20210A”, “PAI-1 polymorphism”, “Factor XIII V34L”, and “Iran”, all articles in English or Persian investigating the association between common single nucleotide polymorphisms within inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in female population of Iran from 2008 to 2025 were evaluated.

**Results:** In the initial search, 788 results were found. Following the screening based on the titles, abstracts, and full texts according to the inclusion and exclusion criteria, finally, 23 articles remained for the data extraction. The results showed that while there was no consistent evidence for FVL G1691A and FII G20210A polymorphisms in the Iranian population, MTHFR and PAI-1 4G/4G gene polymorphisms showed more consistent association in the studies.

**Conclusion:** A review of the available evidence in Iran showed that the MTHFR and PAI-1 4G/4G polymorphisms are likely to be associated with an increased risk of recurrent pregnancy loss, while the evidence for FVL G1691A and FII G20210A was inconsistent, and for FXIII V34L, a significant association was mostly not reported. These findings emphasize the need for more standardized studies based on larger populations.

**Keywords:** PAI-1, Recurrent Pregnancy Loss, Single Nucleotide Polymorphism, Thrombophilia

► Please cite this article as:

Shahbazzadeghan S, Farzizadeh N, Mostafazadeh F, Davarnia B. Association of Common Single Nucleotides Polymorphisms within Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Female Population of Iran: A Narrative Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 28(12):66-91. DOI: 10.22038/ijogi.2025.89944.6507