

# بررسی فراوانی نقص پروتئین‌های C و S و آنتی‌ترومبین III و حضور آنتی‌بادی‌های سندرم آنتی‌فسفولیپید در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر جنین

محمد متین<sup>۱</sup>، دکتر داوود بشاش<sup>۲</sup>، دکتر کامبیز هسراک<sup>۳</sup>، دکتر احمد رضا باغستانی<sup>۴</sup>،  
دکتر محسن حمیدپور<sup>۵\*</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد خون‌شناسی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه ژنتیک و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.
۴. دانشیار گروه آمار حیاتی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشیار گروه هماتولوژی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۵

## خلاصه

**مقدمه:** سقط مکرر به بروز بیشتر از سه سقط جنین قبل از نیمه اول بارداری اطلاق می‌شود. از عوامل مهم این بیماری، نقص پروتئین‌های ضد انعقادی S، C و آنتی‌ترومبین III می‌باشد. از طرفی وجود آنتی‌بادی‌های سندرم فسفولیپید مانند فاکتور LA (لوپوس آنتی کواگولانت)، آنتی‌فسفولیپید، آنتی‌کاردیولیپین و بتا-دو گلیکوپروتئین می‌تواند عامل سقط مکرر گردد. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان سرمی این فاکتورها در زنان مبتلا به سقط مکرر انجام گرفت. **روش کار:** این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۶ بر روی ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به سقط مکرر که در سه ماهه اول بارداری سقط داشتند و به درمانگاه زنان مراجعه نمودند، انجام شد. برای تعیین میزان شیوع نقص پروتئین‌های مهارکننده انعقادی از روش تشکیل لخته و جهت تعیین میزان آنتی‌بادی‌های سندرم فسفولیپیدی از روش الایزا استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون تی تست انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** مقاومت به پروتئین C فعال با ۲۱/۳٪، نقص PS و نقص PC هر کدام با ۸/۸٪، نقص توأم پروتئین C و S به صورت هم‌زمان ۳/۷٪ و نقص AT-III در ۱/۳٪ بیماران مشاهده شد. میزان شیوع فاکتور لوپوس آنتی کواگولانت ۳/۸٪، آنتی‌فسفولیپید ۲/۵٪، بتا-دو گلیکوپروتئین ۲/۵٪ و آنتی‌کاردیولیپین IgG ۱/۳٪ بود. حضور آنتی‌کاردیولیپین IgM در هیچ‌یک از بیماران مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مقاومت به پروتئین C فعال، شایع‌ترین نقص پروتئین ضدانعقادی طبیعی در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر مراجعه‌کننده به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌الله تهران می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** پروتئین‌های مهارکننده انعقادی، سقط‌های مکرر، سندرم آنتی فسفولیپید

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محسن حمیدپور؛ مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۷۷۲۲۷۱۷۵۰۴، پست الکترونیک: mohsenhp@sbmu.ac.ir

## مقدمه

سقط مکرر به بروز ۳ یا بیشتر از ۳ سقط پی‌درپی، قبل از نیمه اول بارداری اطلاق می‌شود (۱). از سقط‌های مکرر به‌عنوان بیماری چندعاملی یاد می‌شود. از مهم‌ترین عوامل مطرح در بروز سقط‌های مکرر افزایش انعقادپذیری<sup>۱</sup>، اختلال ژنتیکی مانند فاکتور پنچ لیدن، پروترومبین ۲۰۲۱۰ و هیپرهوموسیستمی، کاهش مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و افزایش عوامل پیش‌برنده انعقاد همانند پره‌اکلامپسی می‌باشند (۶-۲). در دوران بارداری تغییراتی در زمینه انعقادی و پروتئین‌های فیبرینولیتیک ایجاد می‌شود که منجر به افزایش انعقادپذیری و در نهایت سقط جنین می‌گردد. به‌نظر می‌رسد ترومبوز باعث اختلال در روند گردش خون طبیعی بین مادر و جنین شده و منجر به بروز سقط گردد (۷). پروتئین C، پروتئین S و آنتی‌ترومبین III از مهم‌ترین پروتئین‌های مهارکننده طبیعی انعقاد هستند. نقص ارثی هر یک از این پروتئین‌ها هر چند شیوع اندکی در جمعیت‌ها دارند، اما در صورت همراهی با سایر شرایط زمینه‌ساز و اکتسابی می‌توانند نقش قابل توجهی در بروز ترومبوز داشته باشند (۸).

حاملگی به خودی‌خود یک رخداد افزایش‌دهنده تمایل به افزایش انعقادپذیری می‌باشد و اگر یک حاملگی با پیش‌زمینه ترومبوفیلی همراه شود، این حالت تشدید شده و باعث اختلال در جریان خون سیاهرگی مادر می‌گردد که در نهایت این حالت باعث بروز ترومبوز عمیق وریدی و ایجاد لخته در مویرگ‌های جفتی شده که نتیجه آن سقط جنین است (۹).

تعادل ظرفیتی میان سیستم انعقادی و مهارگرهای طبیعی انعقاد در بدن وجود دارد، لذا نقص هر کدام از مهارکننده‌های ضدانعقادی می‌تواند این تعادل را به نفع افزایش حالات انعقادپذیری و افزایش احتمال تشکیل لخته نابجا بیانجامد (۱۰، ۱۱).

وجود نقایص مهارگرهای طبیعی انعقاد، بروز ترومبوز ورید عمقی و آسیب‌های متعاقب آن از جمله احتمال بروز آمبولی ریوی و سقط جنین در زنان باردار را بالا می‌برد (۱۲، ۱۳). شیوع کمبود هتروزیگوت پروتئین‌های

<sup>1</sup> hypercoagulability

S و C تقریباً به یک میزان بوده و به ترتیب ۰/۲٪ و ۰/۳٪ است، ولی خطر ترومبوز در کمبود پروتئین S (PSD)<sup>۲</sup> نسبت به کمبود پروتئین C (PCD)<sup>۳</sup> بیشتر است (۱۵-۱۰ برابر در مقابل ۱۰-۸ برابر) (۱۷-۱۴). مبتلایان به کمبود آنتی‌ترومبین (AT III)<sup>۴</sup> استعداد بالایی برای ابتلاء به ترومبوز به‌ویژه ترومبوز وریدی دارند که بیشتر به‌صورت ترومبوز عمقی وریدی در پاها و آمبولی ریوی ظاهر می‌شود (۱۴، ۱۸). سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS)<sup>۵</sup> یا سندرم خون چسبنده (SBS)<sup>۶</sup>، یک بیماری عروقی-انعقادی اتوایمیون است که در آن اتوآنتی‌بادی ضد فسفولیپیدی موجب سقط‌های مکرر می‌گردد (۱۲). از مکانیسم‌هایی که سندرم آنتی‌فسفولیپید باعث سقط جنین می‌شود، می‌توان به مرحله تشکیل سینسیتیوم بین تروفوبلاست جنین با آندومتر مادر اشاره کرد. در این مرحله فسفاتیدیل سرین آنیونی سطح تروفوبلاست‌ها با عمل فلیپ-فلوپ (ترانسلوکاز) در سطح سلول بیان می‌شود. در این مرحله بتا-دو گلیکوپروتئین I به فسفاتیدیل سرین و آنکسین V سطح تروفوبلاست جفت متصل شده و باعث اتصال APA:Anti-β2GPI به آن می‌شود که این آنتی‌بادی با اتصال به آنکسین V، اثر سپری آن را در برابر اتصال فاکتورهای انعقادی به فسفاتیدیل سرین از بین برده و یک شرایط هایپرکوآگولانت را در سطح جفت به‌وجود آورده که می‌تواند منجر به بروز ترومبوز و سقط جنین شود (۱۲، ۱۳). با توجه به نقش مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و آنتی‌فسفولیپیدها در بروز سقط مکرر، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان سرمی این فاکتورها در زنان مبتلا به سقط مکرر انجام گرفت.

## روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۶ بر روی ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به سقط مکرر که در سه ماهه اول بارداری سقط داشتند و به درمانگاه زنان مراجعه نموده و قابل

<sup>2</sup> Protein S deficiency

<sup>3</sup> Protein C deficiency

<sup>4</sup> Antithrombin III

<sup>5</sup> Antiphospholipid syndrome

<sup>6</sup> Sticky Blood Syndrome

برای آنتی-ترومبین III ۷۵٪ در نظر گرفته شد و فعالیت‌های کمتر از مقادیر ذکر شده به‌عنوان فعالیت کاهش یافته در نظر گرفته شد. برای فاکتور LA (لوپوس آنتی کواگولانت) مقادیر نرمال بین ۴۱-۳۳ ثانیه در نظر گرفته شد.

#### تعیین میزان آنتی فسفولیپید سرم بیماران

بررسی میزان حضور عوامل مداخله‌گر مرتبط با سندرم آنتی-فسفولیپید با استفاده از کیت یوروایمبون فرانسه به روش الایزا ELISA با طول موج ۴۵۰ نانومتر و فیلتر ۶۳۰ نانومتر پلیت‌ها قرائت شد. مقادیر بالاتر از ۱۲ واحد در میلی‌لیتر به‌عنوان مثبت و مقادیر پایین‌تر از ۱۲ واحد در میلی‌لیتر به‌عنوان منفی تلقی شد.

نتایج میزان فعالیت‌های مهارکننده‌های انعقادی و آنتی-فسفولیپیدها وارد جداول مربوطه گردید و سپس نتایج آزمایشات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت بررسی میانگین نتایج حاصل از آزمایش‌ها از آزمون تی تست استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

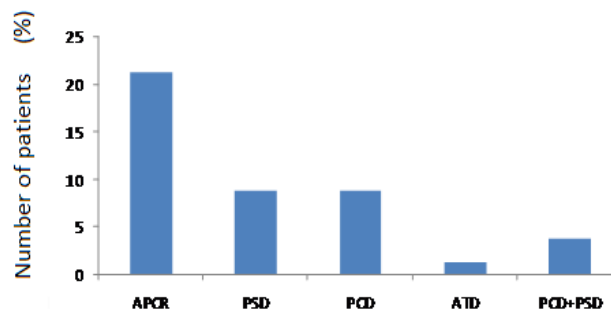
از ۸۰ بیمار مبتلا به سقط‌های مکرر مورد بررسی در این پژوهش، محدوده سنی بیماران بین ۲۶-۴۰ سال و میانگین سنی بیماران  $33 \pm 5$  سال بود. میزان مقاومت به پروتئین C فعال (APCR) شایع‌ترین اختلال (۲۱/۳٪) بود. در جایگاه دوم، هر دو مورد نقص پروتئین C (۸/۸٪) و پروتئین S (۸/۸٪) مشاهده شد. نقص آنتی-ترومبین III به میزان ۱/۳٪ به‌عنوان کمترین شیوع در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر جنین شناخته شد. نقص توأم پروتئین C و S به‌صورت همزمان در ۳ بیمار (۳/۷٪) مبتلا به سقط‌های مکرر یافت شد. نمودار ۱ نشان‌دهنده درصد بیماران مورد مطالعه به اختلال به پروتئین‌های مهارکننده انعقادی می‌باشد.

دسترسی جهت نمونه‌گیری بودند، انجام شد. به‌دلیل اینکه مهم‌ترین هدف این تحقیق، به‌دست آوردن نسبت نقص پروتئین S بود و با توجه به اینکه در مقالات گذشته این نسبت ۲۷/۵٪ گزارش شده بود، حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و دقت ۰/۱، ۷۸ نفر به‌دست آمد (۱۹)، لذا ۸۰ بیمار مبتلا به سقط مکرر مراجعه‌کننده به درمانگاه زنان بیمارستان بقیه‌الله الاعظم (عج) مورد مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه پس از گرفتن کد اخلاق شماره ۱۳۹۶.۸۱۹ IR.SBMU.RETECH.REC. از معاونت پژوهشی دانشگاه و پس از گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه و اخلاقی از تمامی بیماران، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه برای زنان شامل: نداشتن سابقه فشارخون بالای ۱۴ میلی‌متر جیوه، نکشیدن سیگار و نداشتن دیابت بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف داروی هیپارین، ابتلاء به دیابت و افزایش فشارخون در طول مطالعه بود.

از هر بیمار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته و در لوله حاوی ضد انعقاد سیترات سدیم به نسبت ۱ به ۹ جهت تست‌های انعقادی و نمونه دیگر در لوله‌های بدون ضد انعقاد به‌منظور به‌دست آوردن سرم جهت تست‌های ایمونولوژیک جمع‌آوری شد. سپس خون ضد انعقادار (سیتراته) ۲ بار با دور ۲۵۰۰ گرم و هر بار به‌مدت ۱۰ دقیقه به‌منظور به‌دست آوردن پلاسمای بدون پلاکت سانتریفیوژ شد. نمونه موجود در لوله فاقد ضدانعقاد جهت دستیابی به سرم با دور ۲۵۰۰ گرم به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد.

در مرحله بعد میزان فعالیت پروتئین‌های مهارکننده انعقادی به همراه میزان فعالیت مقاومت به پروتئین C فعال با استفاده از کیت‌های شرکت STAGO فرانسه بررسی شد. اساس آزمایش‌های بررسی میزان فعالیت پروتئین‌های C و S و میزان پروتئین فعال شده C مقاوم (APCR)<sup>۱</sup>، واکنش‌های مبتنی بر لخته می‌باشد، درحالی‌که اساس سنجش میزان آنتی-ترومبین بر مبنای رنگ‌سنجی بود. بر اساس دستورالعمل کیت STAGO، دامنه طبیعی فعالیت پروتئین C برای جامعه زنان با زایمان طبیعی ۱۳۰-۷۰٪، برای پروتئین S ۱۲۳-۵۵٪ و

<sup>1</sup> Active protein C resistance



نمودار ۱- توزیع نقایص پروتئین‌های مهار کننده طبیعی انعقاد در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر

به حضور بتا-دو گلیکوپروتئین IgG، ۲/۵٪ مربوط به حضور بتا-دو گلیکوپروتئین IgM و ۱/۳٪ مربوط به حضور آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی IgG بود. در هیچ یک از زنان مبتلا به سقط‌های مکرر جنین، حضور آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی IgM مشاهده نشد. جدول ۱ نشان‌دهنده تعداد بیمارانی است که دارای فاکتور آنتی‌فسفولیپید مثبت بودند.

بیماران مبتلا به شیوع فاکتورهای آنتی‌کواگولانت شیوع فاکتور لوپوس آنتی‌کواگولانت LA در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر، ۳/۸٪ بود. میزان شیوع اتوآنتی‌بادی‌های مرتبط با سندرم آنتی‌فسفولیپید در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر به ترتیب ۲/۵٪ مربوط به حضور آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی IgG، ۲/۵٪ مربوط به حضور آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی IgM، ۲/۵٪ مربوط

جدول ۱- میزان فراوانی و درصد شیوع فاکتورهای موجود در سندرم آنتی‌فسفولیپید در بیماران مورد مطالعه

عنوان فاکتور	مثبت تعداد (درصد)
<sup>۱</sup> APAG	۲ (۲/۵)
<sup>۲</sup> APAM	۲ (۲/۵)
<sup>۳</sup> ACAG	۱ (۱/۳)
<sup>۴</sup> ACAM	۰
<sup>۵</sup> B2GPG	۲ (۲/۵)
<sup>۶</sup> B2GPM	۲ (۲/۵)
<sup>۷</sup> LAC	۳ (۳/۸)

<sup>1</sup> Anti phospholipid antibody IgG  
<sup>2</sup> Anti phospholipid antibody IgM  
<sup>3</sup> Anti cardiolipin antibody IgG  
<sup>4</sup> Anti cardiolipin antibody IgM  
<sup>5</sup> Beta-2 glycoprotein IgG  
<sup>6</sup> Beta-2 glycoprotein IgM  
<sup>7</sup> Lupus anticoagulant

## بحث

ترومبوفیلی، گروهی از اختلالات انعقادی خونی است که باعث افزایش خطر ترومبوز می‌شود که نه تنها باعث افزایش بیماری‌های ترومبوآمبولیک در طول بارداری و پس از زایمان می‌شود، بلکه باعث افزایش خطر از دست دادن بارداری و سقط‌های جنین نیز می‌شود (۲۰). اخیراً عوامل متعددی که باعث ترومبوز می‌شوند، شناخته شده‌اند که برخی از این عوامل شامل کمبود پروتئین‌های C و S و آنتی‌ترومبین III و مقاومت به پروتئین C فعال هستند که حدود ۵۰٪ از علل ترومبوز در دوران بارداری و متعاقباً سقط جنین را تشکیل می‌دهند. حضور سندرم آنتی‌فسفولیپید APS به‌عنوان یک بیماری عروقی-انعقادی اتوایمیون با ایجاد اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه فسفولیپیدهای متصل به پروتئین مانند آنکسین V (عامل پوشش جفتی) می‌تواند عامل بروز سقط‌های جنینی و دیگر عوارض بارداری مانند مسمومیت‌های دوران بارداری باشد. شیوع آن در زنان جوان حدود ۱٪ و در زنان در سنین بالا ۵-۳٪ گزارش شده است (۵، ۲۱). در این مطالعه میزان شیوع نقص پروتئین‌های مهارکننده طبیعی انعقاد C و S و آنتی‌ترومبین III و همچنین میزان شیوع مقاومت به پروتئین C فعال و از طرفی میزان فراوانی حضور اتوآنتی‌بادی‌های مرتبط با سندرم آنتی‌فسفولیپید در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر بررسی شد. مقاومت به پروتئین C فعال (۲۱/۳٪) شایع‌ترین و کمبود آنتی‌ترومبین III (۱/۳٪) کمترین درصد فراوانی کمبود را در بین فاکتورهای مهارکننده انعقادی در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر داشتند. در مطالعه زینال‌پور و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی بیماران مبتلا به ترومبوز انجام شد، مقاومت به پروتئین C فعال (۲/۸٪) شایع‌ترین و کمبود آنتی‌ترومبین III (۲/۱٪) کمترین درصد فراوانی را داشتند (۲۲). به عبارتی می‌توان ادعا کرد که اختلال عملکرد مهارکننده‌های انعقادی در زنان مبتلا به سقط مکرر در این مطالعه تقریباً با یافته‌هایی که در بیماران ایرانی مبتلا به ترومبوز عروقی بودند، مشابه است. در مطالعه حاضر میزان شیوع فاکتور لوپوس آنتی‌کواگولانت LAC بیشترین فراوانی (۳/۸٪) و آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی IgG (۱/۳٪) کمترین فراوانی

را داشت. در هیچ یک از بیماران حضور آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی IgM مشاهده نشد. لازم به ذکر است که در ۳۰ بیمار (۳۷/۵٪) از ۸۰ زن مبتلا به سقط‌های مکرر در جامعه مورد مطالعه حاضر، هیچ عامل ترومبوفیلی مشاهده نشد. در این مورد می‌توان به عوامل دیگری غیر از فاکتورهای انعقادی که در بروز سقط‌های مکرر نقش دارند، از جمله عوامل ژنتیکی و خانوادگی اشاره کرد.

در مطالعه هانسا و همکاران (۲۰۱۲) در کشور هند که بر روی ۵۳ زن مبتلا به سقط‌های مکرر انجام شد، نقص پروتئین S شایع‌ترین (۲۷/۵٪) عامل ترومبوفیلی زنان مبتلا به سقط مکرر گزارش شد. در مطالعه مذکور میزان شیوع نقص پروتئین C به میزان ۸/۵٪ و میزان شیوع حضور فاکتور LA ۲/۵٪ گزارش شد (۱۹). در مطالعه نیزانکوفسکا و همکاران (۲۰۰۳) و حمیدپور و همکاران (۲۰۱۵) که بر روی بیماران ترومبوفیلی انجام شد، میزان فعالیت پروتئین S در زنان کمتر از مردان بود که ممکن است ناشی از عوامل هورمونی باشد (۲۳، ۲۴).

در بررسی‌هایی که توسط سارجی و همکاران (۲۰۰۲) و رای و همکاران (۲۰۰۱) بر روی زنان مبتلا به سقط مکرر انجام شد، مقاومت به پروتئین C فعال، بیشترین شیوع نقص ترومبوفیلی در این زنان گزارش شد. همچنین در این مطالعه میزان شیوع نقص پروتئین C، S و آنتی‌ترومبین III به ترتیب با ۰/۶٪، ۶٪ و ۲٪ کمترین فراوانی را در بین دیگر فاکتورهای ترومبوفیلیک مورد بررسی به خود اختصاص داده بودند. در این مطالعه میزان شیوع آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی در بین زنان با سقط‌های مکرر ۱۴٪ گزارش شد (۲۵، ۲۶).

در مطالعه کیوس و همکاران (۲۰۱۰) در دانشگاه آکسفورد که بر روی ۱۰۰۰ زن مبتلا به سقط‌های مکرر انجام گرفت، مقاومت به پروتئین C فعال در سقط‌های سه ماهه اول ۸/۸٪ و در سقط‌های سه ماهه دوم ۸/۷٪ گزارش شد (۲۷). در مطالعه رای و همکاران (۲۰۰۳)، میزان حضور آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی ۱۴/۶٪ و میزان نقص پروتئین C و مقاومت به پروتئین C فعال ۴/۹٪ گزارش شد (۲۸). اگرچه ارتباط نقص مادرزادی مهارکننده‌های طبیعی انعقادی مانند پروتئین‌های S، C و AT-III با افزایش میزان آنتی‌فسفولیپید در زنان

مراجعه‌کننده به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان بقیه‌الله تهران می‌باشد. با توجه به یافته فوق، تعیین میزان مهارکننده‌های طبیعی انعقاد در سه ماهه اول بارداری زنان باردار مبتلا به سقط توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و بخش زنان و آزمایشگاه تخصصی بیمارستان بقیه‌الله به خاطر کمک‌های بی‌دریغشان در انجام این پروژه، تشکر و قدردانی می‌شود.

مبتلا به سقط مکرر کاملاً مشخص نیست و قابل بحث است (۲۹)، ولی در مطالعه‌ای لانرجیا و همکاران (۲۰۱۸) ادعا کردند که در همه بیمارانی که دارای کمبود این پروتئین‌ها هستند، الزاماً با افزایش میزان آنتی‌فسفولیپید و کاردیولیپین سرمی همراه نیست (۳۰). با توجه به محدودیت این پروژه که فقط بیماران مراجعه‌کننده به یک بیمارستان مورد ارزیابی قرار گرفتند، لذا تحقیق در مراکز درمانی متعدد و بر روی بیماران بیشتر پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

مقاومت به پروتئین C فعال، شایع‌ترین نقص پروتئین ضدانعقادی طبیعی در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر

### منابع

1. Tulppala M, Ylikorkala O. Recurrent spontaneous abortion: where do we stand now? *Ann Med* 1991; 23(6):603-4.
2. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993; 8(5):764-70.
3. Baek KH, Lee EJ, Kim YS. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med* 2007; 13(7):310-7.
4. Ghorbani M, Hamidpour M, Nematollahi MR, Niazkari HR. Comparison of two methods for factor five Leiden detection in patients with thromboembolism. *Biomed Res* 2018; 29(8):1685-8.
5. Bayat F, Amir Aliakbari S, Dabiri A, Nasiri M, Osat Mellati A. The correlation between blood biomarkers and blood lead levels in preeclampsia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(34):10-7. (Persian).
6. Ghomian N, Maleki A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy and the outcomes of the next pregnancy: a case report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(32):20-4. (Persian).
7. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(1):31-5.
8. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(3):115-25.
9. Kempf Haber M, Klimek M. Thrombophilia in pregnancy and its influence on venous thromboembolism and recurrent miscarriages. *Przegl Lek* 2005; 62(3):164-8.
10. Egesel T, Büyükasik Y, Dündar SV, Gürgey A, Kirazli S, Bayraktar Y. The role of natural anti-coagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(1):66-71.
11. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, Callas P, West B. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in large New England kindred. *Blood* 1989; 73(3):712-7.
12. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101(5):1827-32.
13. Vossen C, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3(3):459-64.
14. Sajjadi MR, Viunytyska LV. Anti-thrombin-III as a non-invasive marker of chronic liver disease. *Hepat Mon* 2009; 9:128-32.
15. Johnston A, Aboud M, Morel-Kopp MC, Coyle L, Ward CM. Use of a functional assay to diagnose protein S deficiency; inappropriate testing yields equivocal results. *Intern Med J* 2007; 37(6):409-11.
16. Dahlback B. The tale of protein S and C4b binding protein, a story of affection. *Thromb Haemost* 2007; 98(1):90-6.

17. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *New Engl J Med* 1990; 323(22):1512-16.
18. Gaman AM, Găman G. Deficiency of anti-thrombin III (AT III)-case report and review of the literature. *Current Health Sci J* 2014; 40(2):141-9.
19. Hansda J, Roychowdhury J. Study of thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynecol India* 2012; 62(5):536-40.
20. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24(1):153-70.
21. Miljić P, Rolović Z, Elezović I, Antunović P, Stanojević M, Colović M. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S and factor XII in 121 patients with venous or arterial thrombosis. *Srpski Arhiv Celokupno Lekarstvo* 1999; 127(1-2):21-7.
22. Salmanpoor Z, Ahmadi Nejad M, Bashash D, Hamidpoor M, Zolfaghari S, Ahmadi F. Investigating the frequency of resistance to activated protein C and protein S, C and antithrombin deficiencies in patients with deep vein thrombosis referred to the Iranian blood transfusion organization. *J Zanzan Univ Med Sci* 2017; 25(112):21-9. (Persian).
23. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J* 2003; 21(1):25-30.
24. Hamidpour M, Jahangir H, Safi M, Toogeh G, Allahbakhshian M, Hamidpour R, et al. A study of the natural coagulating inhibitors polymorphism in Iranian patients with the vine thrombosis. *Int J* 2015; 2(2):47-53.
25. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77(2):342-7.
26. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16(5):961-5.
27. Yokuş O, Balçık ÖŞ, Albayrak M, Ceran F, Yılmaz M, Dağdaş S, et al. Thrombophilic risk factors in women with recurrent abortion. *J Clin Exper Invest* 2010; 1(3):168-72.
28. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361):901-8.
29. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P. Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population: a retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2018; 10:1-7.
30. Laranjeira MR. Clinical and prognostic implications of the presence of other prothrombotic factors in patients with Antiphospholipid Syndrome: a single center cohort analysis. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2018.

