

## Evaluation of complement system function and C3 and C4 levels in patients with recurrent spontaneous abortion

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Original of article

#### Authors

Narges Roumande, M.Sc.<sup>1</sup>

Javad Amini Mahabadi, Ph.D.<sup>1,2</sup> 

AboTaleb Saremi, MD<sup>1,2</sup> 

Mohammad Reza Nateghi, MD<sup>1,2</sup>   
Maryam Sanaye Naderi<sup>1</sup>, B.S.

Ahad Zare, Ph.D.<sup>1,2,3\*</sup> 

<sup>1</sup> Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

#### \*Corresponding Author

Address: Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran. Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.  
Postal code: 1396956111  
Phone: +98 (21) 44670888  
Fax: +98 (21) 44670432  
[ahadzareee@gmail.com](mailto:ahadzareee@gmail.com)

#### Article History

Received: September 01, 2021

Accepted: September 15, 2021

Published: August 09, 2022

### ABSTRACT

**Introduction:** Recurrent miscarriage is the most common pregnancy problem and is often defined as two or more recurrent miscarriages before the twentieth week of pregnancy. The complement system with the mechanism of lysis of bacteria and extracellular pathogens focuses on the elimination of these foreign agents and can be effective in regulating normal pregnancy and preserving or rejecting the semi-allogeneic fetus. The aim of this study was the evaluation of the function of the complement system and the levels of C3 and C4 in patients with recurrent miscarriage.

**Material & Methods:** In this case-control study, two groups were referred to Sarem women's Hospital in Tehran during the period of 2020 to 2021. The referred patients were 77 females with a history of at least three recurrent spontaneous abortions as the case group and 37 healthy women without a history of abortion with at least one live child as the control group. Patients were evaluated for karyotype, anti-phospholipid antibody, anti-cardiolipin, ANA, anti-thyroid antibody, recurrent abortion-related infections, anatomical abnormalities, and hormonal disorders. To measure the activity of the complement system, CH50 test was performed using SRID method and the levels of C3 and C4 were detected by nephelometry method. The measured values were analyzed by SPSS software version 22.

**Results:** The present study showed that the levels of complement proteins, C3 and C4, were significantly reduced in women with recurrent miscarriage compared to the control group. Also, the comparison of complement activity in these two groups showed less serum complement activity in patients with a history of recurrent miscarriage.

**Conclusion:** Considering the possible involvement of complement proteins in recurrent spontaneous abortion, examining the level of major complement proteins such as C3 and C4 and measurement of the serum complement activity of these patients can be useful in diagnosing abortions due to immunological causes.

**Keywords:** Recurrent Miscarriage; Complement System; Pregnancy Failure; C3 and C4 Proteins.

نفلومتری انجام گردید و مقادیر اندازه‌گیری شده توسط نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** مطالعه حاضر نشان داد میزان پروتئین‌های اصلی کمپلمان یعنی C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> در زنان دارای سقط مکرر نسبت به گروه کنترل که شامل خانم‌های سالم بدون سابقه سقط و دارای حداقل یک فرزند زنده بودند، با کاهش معنی‌داری همراه بود. همچنین، با مقایسه میزان فعالیت کمپلمان در این دو گروه، فعالیت کمتر کمپلمان سرم در بیماران دارای سابقه سقط مکرر مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به احتمال دخالت پروتئین‌های کمپلمان در سقط مکرر خودبخودی، بررسی سطح پروتئین‌های اصلی کمپلمان مانند C<sub>3</sub>، C<sub>4</sub> و سنجش فعالیت کمپلمان سرم این بیماران می‌تواند در تشخیص سقط‌های ایمونولوژیک مفید باشد.

**کلیدواژه‌ها:** سقط مکرر؛ سیستم کمپلمان؛ شکست بارداری؛ پروتئین‌های C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub>.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴

\* نویسنده مسئول: احد زارع

## بررسی عملکرد سیستم کمپلمان و میزان C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> در بیماران سقط مکرر خودبخودی

نرگس رومنده<sup>۱</sup>، جواد امینی مهابادی<sup>۱،۲</sup> ID، ابوطالب صارمی<sup>۱،۲</sup> ID، محمد رضا ناطقی<sup>۱،۲</sup> ID، مریم صنایع نادری<sup>۱</sup>، احد زارع<sup>۱،۲،۳</sup> ID

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم (SAFIR)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
<sup>۲</sup> پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.  
<sup>۳</sup> گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

### چکیده

**مقدمه:** سقط مکرر خودبخودی متداول‌ترین مشکل بارداری محسوب می‌گردد و اغلب برای بیش از دو سقط مکرر قبل از هفته بیستم بارداری تعریف می‌شود. سیستم کمپلمان با مکانیسم لیز باکتری‌ها و پاتوژن‌های خارج سلولی در حذف عوامل بیگانه تمرکز دارد و می‌تواند در تنظیم بارداری طبیعی و حفظ جنین نیمه آلوژنیک و یا رد آن موثر باشد. هدف از این مطالعه، بررسی عملکرد سیستم کمپلمان و میزان C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> در بیماران سقط مکرر می‌باشد.

**مواد روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی، دو گروه مراجعه کننده به بیمارستان صارم تهران در بازه زمانی سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ که تعداد ۷۷ نفر خانم دارای سابقه حداقل سه بار سقط مکرر خود به خودی به عنوان گروه مورد مطالعه و ۳۷ نفر خانم سالم بدون سابقه سقط و دارای حداقل یک فرزند زنده به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. بیماران از نظر کاربوتایپ، آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی، آنتی کاردیولیپین، ANA، آنتی تیروئید آنتی‌بادی، عفونت‌های مرتبط با سقط مکرر، ناهنجاری‌های آناتومیک و اختلال هورمونی مورد بررسی قرار گرفتند و پس از رد موارد فوق وارد این مطالعه شدند. برای سنجش فعالیت کلی سیستم کمپلمان، تست CH50 با استفاده از روش SRID و تست C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> با استفاده از روش

مجله تحقیقات پزشکی صارم

و با رهاسازی برخی فاکتورها سبب نقص عملکردی جفت می‌گردند [۱۷]. شواهدی نیز مبنی بر حضور C<sub>3</sub> در دسیدوا همزمان با افزایش فراخوانی سلول‌های التهابی و عدم تنظیم فاکتورهای آنژیوژنیک (VEGF) در سقط مکرر وجود دارند [۱۳]. در چند دهه اخیر، مطالعات متعددی بر روی مدل‌های موشی سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی مرتبط با سقط‌های مکرر بررسی شده‌اند و فعالیت بالای کمپلمان به ویژه جزء C<sub>3</sub> را به عنوان مکانیسم عملکردی اولیه برای سقط و مهار رشد درون رحمی در این سندرم مطرح می‌کند [۱۴]. پژوهش‌های زیادی در طی سال‌های اخیر پیشنهاد کردند که فعالیت کنترل نشده کمپلمان ممکن است در پاتوژنز سقط مکرر خودبخودی نقش داشته باشد [۱۵-۱۷]. در این مطالعه پروتئین‌های C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> به عنوان اجزای اصلی سیستم کمپلمان در بیماران سقط مکرر خودبخودی مورد مطالعه قرار گرفته و عملکرد سیستم کمپلمان نیز بررسی گردید.

#### مواد و روش‌ها:

##### نمونه‌گیری بیماران

در این مطالعه که به صورت یک مطالعه مورد-شاهدی، بر روی دو گروه مراجعه کننده به بیمارستان صام تهران در بازه زمانی سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ انجام گرفت، ۷۷ نفر بیمار دارای سابقه حداقل سه بار سقط مکرر خودبخودی به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند. بیماران از نظر کاربوتایپ، آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی، آنتی کاردیولیپین، ANA، آنتی تیروئید آنتی‌بادی، عفونت‌های مرتبط با سقط مکرر مانند HBV، TORCH، EBV، HIV و CMV، ناهنجاری‌های آناتومیک و اختلال هورمونی مورد بررسی قرار گرفته و وارد مطالعه شدند. گروه شاهد شامل ۳۷ نفر خانم سالم بدون سابقه سقط و دارای حداقل یک فرزند زنده بود. پیش از نمونه‌گیری، فرم رضایت آگاهانه مصوب کمیته اخلاق بیمارستان صام، توسط هر یک از بیماران و گروه شاهد داوطلب تکمیل شد. از افراد مورد مطالعه مقدار دو میلی لیتر خون دریافت گردید و نمونه سرم آن‌ها تا جمع آوری کامل نمونه‌ها در دمای منفی ۲۰ درجه نگهداری شد.

##### اندازه‌گیری سطح سرمی جزء C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> کمپلمان

با استفاده از کیت اندازه‌گیری پروتئین C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> ساخت شرکت Binding انگلستان میزان این پروتئین‌ها با روش نفلومتری (Nephelometry) اندازه‌گیری شد. سرم بیماران، نمونه کنترل مثبت و منفی طبق دستورالعمل کیت با استفاده از سرم فیزیولوژی به نسبت ۱:۱۱ رقیق شده و از نمونه‌های رقیق شده به میزان ۴۰ میکرولیتر به کووت دستگاه Minineph که حاوی مگنت می‌باشد، اضافه گردید. با استفاده از رقیق کننده کیت و آنتی‌سرم مربوطه، سطح C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> کمپلمان مربوط به بیماران و گروه کنترل توسط دستگاه Minineph اندازه‌گیری شد و ارتباط بین مقادیر متغیرهای ذکر شده با تعداد سقط بیماران و همچنین میزان آنتی بادی‌های محافظت کننده آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

طبیعی بدن نقش آفرینی می‌کند. این سیستم علاوه بر اینکه با مکانیسم لیز باکتری‌ها و پاتوژن‌های خارج سلولی در حذف این عوامل بیگانه تمرکز دارد، می‌تواند در تنظیم بارداری طبیعی و حفظ جنین نیمه آلوژنیک موثر باشد [۴]. در طی بارداری نرمال، عملکرد سیستم کمپلمان می‌تواند دچار تغییر شود و از آنجایی که مرز مادر-جنینی می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای سیستم کمپلمان محسوب گردد، عملکرد فیزیولوژیک این سیستم ممکن است باعث ایجاد آسیب شود. این سیستم می‌تواند قبل از لانه‌گزینی، زمان لانه‌گزینی و رشد جفت تاثیرات خود را اعمال کند و در رشد طبیعی جنین تا زمان زایمان تاثیر گذار باشد و همچنین، فرآیند زایمان را تحت‌الشعاع قرار دهد [۴]. مطالعات مختلفی در مورد تاثیر سیستم کمپلمان در سقط مکرر بارداری، زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی، فشار خون بالا، اختلالات بارداری و محدودیت رشد داخل رحمی انجام شده و نشان دهنده این است که در دوران بارداری اختلال در عملکرد و میزان پروتئین‌های فعال در این سیستم می‌تواند منجر به عوارض نامطلوب در فرزندان حاصل از آن بارداری شود. همچنین، اثر این سیستم می‌تواند مشکلات متعددی را در زمان بارداری و زایمان برای مادرانی که دچار نقص ایمنی کمپلمان هستند، ایجاد کند و نیز ریسک تولد نوزادانی با اختلالات رشد، مشکلات رفتاری و عصبی، بیماری قلبی-عروقی و متابولیک را به همراه خواهد داشت [۴-۶].

شروع یک دوره بارداری موفق نیازمند ایجاد یک التهاب در رحم مادر دارد تا بدین وسیله از جنین اولیه محافظت شود. با این حال، واکنش التهابی شدید می‌تواند پیامدهای نامطلوبی را در باروری داشته باشد. سیستم کمپلمان، به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی، از زمان بارداری تا زمان زایمان نقش مهمی در بارداری دارد. بنابراین، فعالیت کنترل نشده کمپلمان می‌تواند منجر به عوارضی مانند سقط جنین، پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس گردد [۷-۸]. حضور مهارکننده‌های سیستم کمپلمان در ناحیه حد فاصل مادر-جنین مانند DAF (CD56)، CD46 و CD59 بیانگر آن است که این عوامل مهاری سبب غیرفعال کردن و مهار کمپلمان و همچنین محافظت از جفت می‌شوند [۹]. همچنین، اجزای کمپلمان در ترشحات مخاطی لوله‌های فالوپ، دهانه رحم و رحم یافت می‌شوند. بنابراین، جنین به عنوان یک بافت نیمه آلوژنیک می‌تواند قبل و بعد از لانه‌گزینی در دیواره رحم در معرض حمله کمپلمان قرار گیرد [۱۰]. بررسی جنین‌های فریز شده، فعال شدن کمپلمان در سطح جنین را نشان می‌دهد و این احتمال را به وجود می‌آورد که شکست بارداری می‌تواند به طور بالقوه ناشی از فعال شدن بیش از حد کمپلمان در مرحله قبل از لانه‌گزینی باشد. البته این احتمال وجود دارد که نقص در تنظیم کننده‌های کمپلمان و پروتئین‌های مهاری این سیستم وجود داشته باشد [۱۱].

گزارشات اندکی مبنی بر نقش سیستم کمپلمان در سقط مکرر وجود دارد و فقط موارد معدودی، نقش C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> را در همراهی با اختلال اتوایمیون سیستمیک به نام سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی نشان می‌دهند که به عنوان یکی از علل سقط‌های مکرر مطرح می‌گردد [۱۲]. در حقیقت به دنبال فعال‌سازی کمپلمان، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به وسیله محصولات ناشی از فعالیت کمپلمان فراخوان شده و در تکامل جنین تداخل ایجاد می‌کنند

APCA ( $P=0.001$  و  $n=114$  و  $r=-0.74$ ) نیز صادق است. به منظور بررسی ارتباط میان بروز سقط و میزان سطح  $C_3$ ،  $C_4$ ،  $CH50$  و APCA نسبت شانس Odds Ratio محاسبه گردید (جدول شماره ۳).

جدول ۲: سرمی  $C_3$  و  $C_4$  در دو گروه بیمار و شاهد.

پارامتر	RSA (تعداد نفر) ۷۷	کنترل (تعداد نفر) ۳۷	تفاوت میانگین	P Value
سن (سال)	$31.58 \pm 4.3^*$	$30.38 \pm 4.9$	۱.۲۰	۰.۱۸۳
$C_3$ (mg/dl)	$70.44 \pm 12.2$	$97.00 \pm 18.4$	۲۶.۵۵	$<0.001$
$C_4$ (mg/dl)	$22.52 \pm 6.2$	$36.51 \pm 9.8$	۱۳.۹۸	$<0.001$
$CH50^1$ (U/ml)	$85.98 \pm 16.8$	$102.59 \pm 20.5$	۱۶.۶۰	$<0.001$
APCAa <sup>۲</sup> (U)	$5.75 \pm 2.5$	$31.51 \pm 13.7$	۲۵.۷۵	$<0.001$

۱.  $CH50$  (میزان همولیز کمپلمان کل)
۲. APCAa (Serum Anti-Paternal Cytotoxic Antibody)
۳. تست T مستقل و سطح معنی داری کمتر از ۰.۰۵
۴. Mean  $\pm$  Standard Deviation

جدول ۳: نسبت شانس Odds Ratio به منظور بررسی ارتباط میان بروز سقط و میزان سطح  $C_3$ ،  $C_4$ ،  $CH50$  و APCA.

پارامتر	B	معنی دار بودن یا نبودن	OR	۹۵٪ CI for OR
سن (سال)	-۰.۳۹	۱.۰۰	۱.۴۷	کمترین بیشترین
سقط	-۱۶.۰۸	۰.۱	۰.۰۰	۰.۰۰
$C_3$ (mg/dl)	-۰.۰۴	۱.۰۰	۱.۰۴	۱.۷۵۳ E+۰۲
$C_4$ (mg/dl)	-۰.۰۱	۱.۰۰	۰.۹۱	۰.۰۰
$CH50^1$ (U/ml)	-۰.۶۸	۱.۰۰	۱.۰۷	۹.۵۶۴ E+۱۶۱
APCAa <sup>۲</sup> (U)	-۰.۳۴	۱.۰۰	۱.۴۱	۰.۰۰

۱.  $CH50$  (میزان همولیز کمپلمان کل)
۲. APCAa (serum anti-paternal cytotoxic antibody)

### بحث:

مطالعه حاضر نشان داد میزان پروتئین‌های اصلی کمپلمان یعنی  $C_3$  و  $C_4$  در زنان دارای سقط مکرر نسبت به گروه کنترل که شامل خانم‌های سالم بدون سابقه سقط و دارای حداقل یک فرزند زنده بودند، با کاهش معنی داری همراه بود ( $P < 0.05$ ). همچنین، مقایسه میزان فعالیت کمپلمان در این دو گروه نشان دهنده فعالیت کمتر کمپلمان سرم در بیماران دارای سابقه سقط مکرر است ( $P < 0.05$ ). هرچند نتایج مربوط به اکثر بیماران در محدوده دامنه نرمال کیت‌های تشخیصی قرار داشت و به ظاهر نرمال به نظر می‌رسید، اما مقایسه آن با گروه کنترل نشان داد که مقادیر این پروتئین‌ها در بیماران کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد.

### سنجش میزان فعالیت کمپلمان با آزمایش $CH50$

برای سنجش فعالیت سیستم کمپلمان و به منظور غربالگری، ۹ جزء اصلی این سیستم ( $C_1-C_9$ )، تست  $CH50$  با استفاده از روش SRID (Single Radial Immunodiffusion) و کیت شرکت IraGen در بیماران و گروه کنترل انجام گردید.

### آنالیز داده‌ها

مقادیر اندازه‌گیری شده از متغیرهای مورد بررسی در بیماران و گروه کنترل در نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ وارد شد. توزیع نرمالیت داده‌ها با استفاده از تست کلموگروف اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، با توجه به نرمال بودن داده‌ها، تست T مستقل برای ارزیابی نتایج به کار گرفته شد.

### یافته‌ها

مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۷۷ نفر بیمار با میانگین سنی  $31.58 \pm 4.3$  سال و ۳۷ نفر خانم سالم با میانگین سنی  $30.38 \pm 4.9$  سال انجام گردید. تعداد موارد سقط در گروه بیماران حداقل ۲ بار و حداکثر ۶ بار ثبت گردید (جدول شماره ۱).

جدول ۱: تعداد سقط در بیماران مورد مطالعه

تاریخچه ی سقط	RSA* (تعداد نفر) (درصد)	کنترل (تعداد نفر) (درصد)
تعداد سقط	۰ (۰.۰)	۳۷ (۱۰۰.۰)
۱	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
۲	۶ (۷.۸)	۰ (۰.۰)
۳	۴۱ (۵۳.۲)	۰ (۰.۰)
۴	۱۳ (۱۶.۹)	۰ (۰.۰)
۵	۱۲ (۱۵.۶)	۰ (۰.۰)
۶	۵ (۶.۵)	۰ (۰.۰)

\*Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) یا سقط مکرر خود به خودی

تفاوت معنی داری بین میانگین سن در گروه بیماران و گروه کنترل حاصل مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). اما، از نظر آماری میزان سطح سرمی  $C_3$  و  $C_4$  در گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری را نشان داد (جدول شماره ۲).

آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که بین تعداد سقط و میزان  $C_3$  همبستگی وجود دارد ( $P = 0.001$  و  $n = 114$  و  $r = -0.77$ ). جهت رابطه بین تعداد سقط و میزان  $C_3$  منفی و شدت همبستگی بدست آمده قوی است و واریانس توضیح داده شده ۵۹.۲ درصد می‌باشد. نتایج نشان داد که بیماران با تعداد سقط کمتر، میزان  $C_3$  کمتری در نمونه خون شان یافت شد. همچنین، این ارتباط در مورد تعداد سقط و میزان  $C_4$  ( $P = 0.001$ ) و  $CH50$  ( $r = -0.73$  و  $n = 114$  و  $P = 0.001$ ) و  $APCAa$  ( $r = -0.47$  و  $n = 114$  و  $P = 0.001$ ) نیز مشاهده شد.

دانشنامه صرم در طب باروری

بودند که دلیل سقط آن‌ها به علت ناشناخته بدون اتیولوژی مطرح شد. این جامعه آماری مطالعه حاضر را از دیگر مطالعات مشابه متمایز می‌کند. با توجه به اینکه کاهش سطح کمپلمان در سرم می‌تواند به دلیل مصرف پروتئین‌های کمپلمان در بافت‌های درگیر با کمپلکس‌های ایمنی باشد، لذت پایین بودن سطح پروتئین‌های اصلی کمپلمان در این مطالعه می‌تواند نشان دهنده یک خود ایمنی ناشناخته در بدن بیماران باشد. مطالعات گذشته ما، نمونه‌هایی از اتوانتی‌بادی‌های جدید مرتبط سقط مکرر را نشان داد و آنتی Peroxiredoxin را به عنوان یک اتوانتی‌بادی در این بیماران مطرح گردید [۱۸]. وجود چنین آنتی‌بادی‌های خود ایمن ناشناخته در بیماران سقط مکرر احتمالاً می‌تواند باعث مصرف کمپلمان و پایین‌تر آمدن سطح C<sub>3</sub>، C<sub>4</sub> و فعالیت کمپلمان سرم گردد.

### نتیجه گیری

با توجه به دخالت پروتئین‌های کمپلمان در سقط مکرر خود به خودی، بررسی سطح این پروتئین‌های اصلی مانند C<sub>3</sub>، C<sub>4</sub> و سنجش فعالیت کمپلمان سرم این بیماران می‌تواند در تشخیص سقط‌های ایمونولوژیک مفید باشد. همچنین، مطالعه بر روی عوامل ایمونولوژیک ناشناخته و تشخیص آنتی‌بادی‌های خود ایمن شناخته نشده در بیمارانی که سطح سرمی و فعالیت کمپلمان آن‌ها دچار تغییر شده است، توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران محترم آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان فوق تخصصی صارم تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

### تأییدیه اخلاقی:

هویت بیمار کاملاً محرمانه بوده و این پژوهش با دریافت رضایت‌نامه کتبی از بیمار انجام گرفته است.

### تعارض منافع:

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

### منابع مالی

موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

### منابع

1. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. Arch Gynecol Obstet. 2005;272(2):95-108. Epub 2005/05/21.
2. Shankarkumar U, Pradhan VD, Patwardhan MM, Shankarkumar A, Ghosh K. Autoantibody profile and other immunological parameters in recurrent

ارزیابی نقش سیستم ایمنی، از جمله سیستم کمپلمان، در بارداری از جمله چالش‌های همیشگی بوده و ناکافی بودن اجزا کمپلمان و یا نقص در عملکرد آن می‌تواند در پاتوفیزیولوژی بسیاری از مشکلات ناباروری دخیل باشد. دستکاری کمپلمان در حالت عادی ممکن است اثرات نامطلوب داشته باشد، در حالی که دستکاری آن در وضعیت بیماری ممکن است مفید باشد. مطالعات مختلف به بررسی کمپلمان قبل از لانه‌گزینی جنین، در زایمان‌های زودرس، و بارداری‌های همراه با پره‌اکلامپسی پرداخته‌اند. بررسی نقش تنظیم‌کننده‌های سیستم کمپلمان مانند پروپدین در نقاط تعامل سلولی در جنین‌های قبل از لانه‌گزینی می‌تواند عملکرد هموستاتیک این سیستم را بیشتر روشن کند. همچنین، مشخص شده است که فعالیت کمپلمان در رحم می‌تواند اثرات مثبتی در رشد پس از تولد نوزادان داشته باشد [۴]. مطالعه Sugiura-Ogawasara و همکاران که بر روی ۲۱۵ نفر خانم مبتلا به سقط مکرر انجام شده نشان داد که ۳۷٫۷ درصد شیوع ناهنجاری‌های C<sub>3</sub> در سقط جنین وجود دارد [۱۲]. مطالعات Sugiura-Ogasawara و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که سطوح C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> در بیماران دارای سقط مکرر با اتوانتی‌بادی‌های مثبتی که تست SLE آن‌ها منفی بوده است، کمتر گزارش شد. مقدار C<sub>4</sub> در بیمارانی که آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین بالا داشتند، بطور قابل توجهی کمتر بود. در این مطالعه، مقدار C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> در بیماران مبتلا به سندروم آنتی فسفولیپید نیز به طور قابل توجهی پایین‌تر دیده شد [۱۲]. به طور کلی حدس زده می‌شود که سندروم آنتی فسفولیپید به دلیل کمبود خون در نتیجه ترومبوز جفتی رحمی و در واقع به علت ترومبوفیلی مرتبط با زایمان باعث از دست دادن بارداری می‌شود. در حقیقت، سقط به دلیل ترومبوز در جفت رخ می‌دهد و باعث مرگ داخل رحمی جنین به واسطه آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین می‌گردد. در چنین مواردی فعال شدن کمپلمان بر روی جنین می‌تواند مزید بر علت شود.

در مورد کمپلمان، Lynch و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که فعال‌سازی C<sub>3</sub> در آسیب جنینی ناشی از آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید ضروری است. همچنین، Girardi و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز گزارش کردند که فعال شدن C<sub>3</sub> برای از دست دادن بارداری ناشی از سندروم آنتی فسفولیپید، لازم است [۱۷]. مطالعات این محققان نشان داد که هیپارین شکسته نشده و با وزن مولکولی کم، با تاثیر بر کمپلمان و مهار جزء C<sub>3</sub> می‌تواند فعال‌سازی C<sub>3</sub> توسط آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید را مهار نماید [۱۷]. در مطالعه ما، بیماران از نظر کاربوتاپ، آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی، آنتی کاردیولیپین، ANA، آنتی تیروئید آنتی‌بادی، عفونت‌های مرتبط با سقط مکرر مانند HBV، TORCH، EBV، HIV و CMV، ناهنجاری‌های آناتومیک و اختلال هورمونی مورد بررسی قرار گرفته و پس از رد شدن همه موارد فوق وارد مطالعه شدند. بنابراین، هیچ کدام از عوامل ایمونولوژیک از جمله سندروم آنتی فسفولیپید در این بیماران وجود نداشت. دیگر بیماری‌های اتوایمیون مرتبط با سقط مانند تیروئیدیت‌های اتوایمیون نیز در بیماران مطالعه ما مورد بررسی قرار گرفته بود و از این نظر نیز منفی بودند. بطور کلی جامعه مورد مطالعه در این تحقیق، بیماران سقط مکرر خود به خودی

- .15 Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res.* 2010;125(5):e240-5. Epub 2009/12/29.
- .16 Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni PL, Tedesco F. The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:2084. Epub 2020/09/26.
- .17 Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol.* 2006;43(1-2):68-77. Epub 2005/07/19.
- .18 Roumandeh N, Saremi A, Pooladi A., Sanaye Naderi M., Younesi B., Arasteh J., Zare A. Comparison Of Serum Anti-Peroxiredoxin 3 And Anti-Peroxiredoxin 4 Auto Antibodies In The Patients With A History Of Recurrent Spontaneous Abortion And Healthy Women. 2018, Volume 3, Number 3 ; Page(s) 159 To 163. (2018)
- spontaneous abortion patients. *Niger Med J.* 2011;52(3):163-6. Epub 2011/11/16.
- .3 Perricone C, de Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: a common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):47-60. Epub 2012/03/20.
- .4 Girardi G, Lingo JJ, Fleming SD, Regal JF. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. *Front Immunol.* 2020;11:1681. Epub 2020/08/28.
- .5 Cavaillon JM, Sansonetti P, Goldman M. 100th Anniversary of Jules Bordet's Nobel Prize: Tribute to a Founding Father of Immunology. *Front Immunol.* 2019;10:2114. Epub 2019/10/02.
- .6 Stearns SC. Life history evolution: successes, limitations, and prospects. *Naturwissenschaften.* 2000;87(11):476-86. Epub 2001/01/11.
- .7 Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006;203(9):2165-75. Epub 2006/08/23.
- .8 Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol.* 2015;67(1):56-70. Epub 2015/03/25.
- .9 Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojacono A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39(3):15-9. Epub 2009/11/26.
- .10 Reichhardt MP, Lundin K, Lokki AI, Recher G, Vuoristo S, Katayama S, et al. Complement in Human Pre-implantation Embryos: Attack and Defense. *Front Immunol.* 2019;10:2234. Epub 2019/10/18.
- .11 Mohlin FC, Mercier E, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Atkinson JP, Gris JC, et al. Analysis of genes coding for CD46, CD55, and C4b-binding protein in patients with idiopathic, recurrent, spontaneous pregnancy loss. *Eur J Immunol.* 2013;43(6):1617-29. Epub 2013/03/20.
- .12 Sugiura-Ogasawara M, Nozawa K, Nakanishi T, Hattori Y, Ozaki Y. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2711-4. Epub 2006/06/23.
- .13 Girardi G. Complement inhibition keeps mothers calm and avoids fetal rejection. *Immunol Invest.* 2008;37(5):645-59. Epub 2008/08/22.
- .14 Lynch AM, Gibbs RS, Murphy JR, Giclas PC, Salmon JE, Holers VM. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):75-8. Epub 2010/12/22.