Sarem Journal of Medical Research. Volume 6, Issue 3, Autumn 2021: 185 - 198

Evaluation of factors involved in Recurrent Miscarriages

ARTICLE INFO

Article Type
Review Article

Authors
Marziyeh Mohammadi, MSC.[1,2]
Seyedeh Raziye Sadat Shirazi, MSC.[1,2]
Parisa Derogar, MSC. [1,2]
Atiyeh Dadashi, BSC. [1,2]
Samaneh Mohammadi, MSC.[1,2]
Tamouchin Moharrami, Ph.D.[1,2] *

[1] Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences
[2] Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran (IUMS)

Corresponding Author

Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran
Postal code: 1396956111
Phone: +98 (021) 44670888
Fax: +98 (021) 44670432
E-mail address:
tamochinmoh@gmail.com

Article History
Received: November 26, 2021
Accepted: December 13, 2021
e Published: August 06, 2022

ABSTRACT

Introduction: Recurrent Spontaneous Abortion (RSA)is a common occurrence present in approximately 15 to 20% of clinically detectable pregnancies. Recurrent Spontaneous Abortion is still one of the most challenging reproductive issues globally. It is one of the most common pregnancy complications. Recurrent miscarriage refers to two or more miscarriages in a row before the twentieth week of pregnancy. Recurrent Spontaneous abortions are classified into primary and secondary categories. In primary recurrent miscarriages, a successful pregnancy has never occurred, but in secondary cases, recurrent miscarriages occur after live birth. Causes of recurrent miscarriages can be a variety of causes including chromosomal and genetic disorders, anatomical defects, congenital or acquired changes in uterine anatomy, immunological disorders, hereditary thrombophilia, infection, various hormonal disorders, obesity, and true antiphospholipid syndrome. This review article highlights the current understanding of the various etiologies of Recurrent Spontaneous miscarriages, including anatomical defects, genetic disorders, immunological disorders, thrombophilia, and infection.

Keywords: Recurrent Spontaneous Abortion; Anatomical Defects; Chromosomal and Genetic Disorders; Immunological Disorders; Thrombophilia; Infection.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

Copyright© 2021, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

بررسی فاکتورهای دخیل در سقط های مکرر خود به خودی

مرضیه محمدی[۱،۲]، سیده راضیه سادات شیرازی[۱،۲]، پریسا دروگر[۱،۲]، عطیه داداشی[۱،۲]، سمانه محمدی[۱،۲]، تموچین محرمی[۱،۲]*

[۱] مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم (SAFIR)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
[۲] پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: تقریباً ۱۵ درصد از تمام بارداری‌های شناخته شده بالینی منجر به سقط‌های خودبخودی می‌شوند. سقط‌های مکرر خودبخودی هنوز یکی از مهم‌ترین معضلات تولید مثل در جهان و از شایع‌ترین عوارض بارداری محسوب می‌شود. این پدیده به بروز دو سقط یا بیشتر، قبل از هفته بیستم حاملگی به صورت متوالی اطلاق می‌گردد. این سقط‌ها را می‌توان به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم کرد. در سقط‌های مکرر اولیه، هیچگاه بارداری موفقیت آمیز روی نداده است، ولی در موارد ثانویه پس از یک تولد زنده سقط‌های مکرر رخ می‌دهد. علل مختلفی از جمله: اختلالات کروموزومی و ژنتیکی، نواقص آناتومیک، تغییرات مادرزادی یا اکتسابی در آناتومی رحم، اختلالات ایمونولوژیک، ترومبوفیلی ارثی، عفونت، بیماری‌های هورمونی، چاقی و سندرم آنتی فسفولیپید می‌توانند سبب این پدیده گردند. این مقاله مروری، درک فعلی علل مختلف دخیل در سقط مکرر خودبخودی را برجسته می‌کند و اتیولوژی‌های مختلفی از جمله: نواقص آناتومیک، اختلالات ژنتیکی، اختلالات ایمونولوژیکی، ترومبوفیلی و عفونت‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهد.

کلید واژه‌ها: سقط مکرر خودبخودی؛ نواقص آناتومیک؛ اختلالات کروموزومی و ژنتیکی؛ اختلالات ایمونولوژیک؛ ترومبوفیلی؛ عفونت.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۲
*نویسنده مسئول: تموچین محرمی

مقدمه

سقط‌های مکرر خودبخودی[۱] هنوز یکی از مهمترین معضلات تولید مثل در جهان و از شایع‌ترین عوارض بارداری محسوب می‌شود. سقط مکرر خودبخودی به بروز دو سقط یا بیشتر، قبل از هفته بیستم حاملگی به صورت متوالی اطلاق می گردد[۱،۲]. در سال ۲۰۰۹، انجمن آمریکایی پزشکی باروری[۲] این وضعیت را با وقوع دو یا تعداد بیشتر سقط جنین متوالی تعریف کرد. اگرچه هنوز این اختلاف نظر وجود دارد که افراد دارای دو یا سه سقط و بیشتر به عنوان مبتلایان به سقط مکرر در نظر گرفته شوند، اکثر پزشکان بر ارزیابی اولیه بعد از دومین سقط تاکید دارند، چرا که تفاوت قابل توجهی در استعداد ابتلا به RSA بین بیمارانی با دو سقط و دفعات سه سقط یا بیشتر وجود ندارد. این وضعیت که هم برای زوج درگیر و هم برای پزشک چالش‌های زیادی به همراه دارد، ۱ تا ۵ درصد از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد[۱،۳،۴].

این سقط‌ها به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. در سقط‌های مکرر اولیه، هیچگاه بارداری موفقیت آمیز روی نداده است، در صورتی که در موارد ثانویه پس از یک تولد زنده سقط‌های مکرر رخ می‌دهد[۵،۶]. سقط مکرر خودبخودی تقریباً در ۱۵ تا ۲۰ درصد بارداری های قابل تشخیص بالینی اتفاق می افتد[۷]. علیرغم مطالعات انجام شده در کلینیک‌های زنان و زایمان و مراکز باروری درون آزمایشگاهی[۳] در سرتاسر جهان در رابطه با عوارض زایمان زودرس، درک ضعیفی از اتیولوژی سقط مکرر وجود دارد[۸]. به طوری که تقریباً در ۵۰ درصد زوج‌های دارای سقط با وجود ارزیابی کامل، اتیولوژی آن‌ها ناشناخته می‌ماند[۹]. به همین علت آن‌ها جزء موارد با علت ناشناخته طبقه‌بندی می‌شوند؛ بنابراین، هنوز رویکردهای پیشگیری، تشخیص و درمان موثری یافت نشده است. آنچه که مسلم است مشاوره ژنتیکی قبل از بارداری و قبل از تولد، موثرترین راه برای بیماران دارای سقط مکرر می‌باشد[۹]. همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، بیشترین علل سقط مکرر جنین شامل: اختلالات کروموزومی و ژنتیکی، نواقص آناتومیک و تغییرات مادرزادی یا اکتسابی در آناتومی رحم، اختلالات ایمونولوژیک (اتوایمیون و آلوایمیون)،[۴] ترومبوفیلی و عفونت‌ها هستند که در این مقاله تمامی علل فوق مورد بررسی قرار گرفته است[۱۰،۱۱].

جدول شماره ۱: شیوع علل احتمالی سقط مکرر۱۲

اتیولوژی	شیوع (درصد)
آناتومیک	۱۰ تا ۵۰
ژنتیک	۵
ایمونولوژیک	۶۰
ترومبوفیلی	۱۷
عفونت	۵
علل متفرقه	۲

اختلالات آناتومیک

مدتی است که ناهنجاری‌های ساختمانی رحم به عنوان یکی از علل سقط مکرر در مشکلات مامایی شناخته شده‌اند[۱۲]. ناهنجاری‌های آناتومیک رحم می‌توانند اکتسابی یا مادرزادی باشند و یا به دنبال عفونت یا ترومای مکانیکی رخ دهند[۱۳]. عوامل رحمی با از دست دادن بارداری

[۱] Recurrent Spontaneous Abortion (RSA)
[۲] American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
[۳] In Vitro Fertilization (IVF)
[۴] Autoimmune and Alloimmune Disorders

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

سه ماهه اول و دوم و سایر عوارض مامایی از جمله زایمان زودرس، ناقص بودن جنین و افزایش نرخ سزارین مرتبط هستند. تخمین زده می‌شود که ناهنجاری‌های آناتومیک رحم ممکن است ۱۰ تا ۵۰ درصد از سقط‌های مکرر خودبخودی را به خود اختصاص دهند[۱۴]. ناهنجاری‌های شایع رحم مرتبط با سقط مکرر بارداری در جدول شماره ۲ ذکر گردیده است.

جدول شماره ۲: ناهنجاری های شایع رحم مرتبط با سقط مکرر بارداری ۱۶

اکتسابی	مادرزادی
میوم رحم	رحم سپتوم‌دار[۵]
چسبندگی‌های شاخ داخل رحمی	رحم تک‌شاخ[۶]
پولیپ اندومتر	رحم دوشاخ[۷] رحم دیدلفیس[۸]

ناهنجاری‌های مادرزادی رحم

ناهنجاری‌های مادرزادی رحم در طی روند تکامل غیر طبیعی مجاری مولرین[۹]به وجود می‌آیند. تمایز جنسی در ابتدا در دوره جنینی شروع می‌شود و تا هفته ششم، دستگاه تناسلی مذکر و مؤنث یکسان است و بعد از آن در غیاب بیضه‌ها، و فقدان دو هورمون تستوسترون و مهارکننده مولرین؛[۱۰]دو مجاری ولف[۱۱]شروع به تحلیل رفتن می کنند و اجازه رشد مجاری مولرین را می‌دهند. طی روند تکامل، رحم از اتصال بخشی از لوله‌های دو طرفه (مجاری مولرین) تشکیل می‌شود[۱۵]. از بین رفتن دیواره‌های این مجاری در طول محل تقابل آن‌ها سبب تشکیل حفره داخل رحمی، دو مجاری اندوسرویکال و بخش فوقانی واژن می‌شود. ناهنجاری های مادرزادی رحم ممکن است به صورت اتصال ناقص مجرای مولرین، جذب ناکامل دیواره و ناهنجاری سرویکس باشند. تصور می‌شود حدود ۱۵ تا ۲۵ درصد از سقط‌ها به دلیل نقایص اتصالی مجاری مولرین ایجاد می‌شوند و بیشتر با رحم سپتوم‌دار در ارتباط هستند. تاکنون علت چنین اختلالاتی در بسیاری از موارد شناخته نشده است[۱۲]. ناهنجاری‌های مادرزادی رحم مرتبط با سقط‌های مکرر خودبخودی شامل: رحم سپتوم‌دار[۵]، رحم تک‌شاخ[۶]، رحم دوشاخ[۷] و رحم دیدلفیس[۸] است. بررسی‌های انجام شده بیانگر این است که ناهنجاری‌های مادرزادی رحم در حدود ۱۲,۶ درصد از بیماران با سقط مکرر در مقایسه با ۴,۳ درصد از زنان باردار وجود دارد[۱۶].

۵ Septate Uterus
۶ Unicornuate (Hemiuterus) Uterus
۷ Bicornuate Uterus
۸ Didelphys Uterus
۹ Mullerian Ducts
۱۰ Anti-Mullerian Hormone (AMH)
۱۱ Wolffian Ducts

رحم سپتوم‌دار

رحم سپتوم‌دار شایع‌ترین ناهنجاری رحم مرتبط با سقط‌های مکرر خودبخودی است. ایجاد این ناهنجاری در نتیجه نقص در جذب بافتی است که قبل از هفته بیستم جنینی دو مجرای مولر را به هم متصل می‌کند[۱۷، ۱۸]. رحم کمانی یا آرکوئیت[۱۲]نشان دهنده خفیف‌ترین شکل جذب ناقص بافتی است و برخلاف سپتوم، از نظر بالینی ناهنجاری پرخطری تلقی نمی‌شود[۱۹]. در این ناهنجاری، قسمت بالایی رحم که از بیرون نمای محدب دارد، یک فرورفتگی به داخل رحم ایجاد شده که این فرورفتگی می‌تواند خفیف یا شدید باشد. سپتوم جزئی، از بالای حفره آندومتر به سمت دهانه رحم امتداد می‌یابد و منجر به تقسیم نسبی حفره رحم می‌شود، در حالی که یک سپتوم کامل، به داخل دهانه رحم می‌رسد و حفره رحم را کاملاً به دو قسمت تقسیم می‌کند و ممکن است تا فوندوس رحم پیش رود و یا تا سوراخ سرویکس امتداد یابد. در نتیجه، این رحم دارای یک سرویکس واحد، یک فوندوس پهن و دو حفره رحمی است که با یک بافت نسبتاً بدون عروق از یکدیگر مجزا شده‌اند. سپتوم جزئی، سبب ناباروری نمی‌شود، اما بعد از حاملگی هر چه سپتوم بزرگتر باشد، خطر سقط خودبخود مکرر افزایش می‌یابد. بنابراین، رحمی که دارای یک سپتوم کامل است با افزایش خطر زایمان زودرس و نمایش بریچ[۱۳]روبرو است و مکانیسمی که رحم سپتوم‌دار باعث سقط می‌شود دقیقاً مشخص نشده است. یکی از نظریه‌های پیشنهاد شده این است که سپتوم تشکیل شده از بافت فیبری-عضلانی، دارای خون‌رسانی ناکافی به دیواره می‌باشد که ممکن است منجر به لانه‌گزینی ضعیف، اختلال در اتساع رحم، ضعف دهانه رحم، یا کاهش حساسیت به هورمون‌های استروئیدی و در نتیجه از دست دادن بارداری گردد[۱۸]. بررسی‌ها در مورد تأثیر رحم سپتوم‌دار بر نتایج باروری محدود است و عمدتاً شامل مطالعات مشاهده‌ای و توصیفی می‌باشد. در یک مطالعه، مورفولوژی رحم در ۱۰۸۹ زن بدون ناباروری یا سقط‌های مکرر خود به خودی ارزیابی شد. در این گروه، تعداد ۹۸۳ زن دارای حفره رحم طبیعی و ۲۹ زن دارای سپتوم جزئی بودند. میزان سقط جنین سه ماهه اول در زنان دارای رحم سپتوم دار در مقایسه با زنان دارای حفره رحم طبیعی بیشتر بود (۴۲ درصد در مقابل ۱۲ درصد، $P<0.01$). در صورتی که تفاوتی در میزان سقط جنین سه ماهه دوم یا زایمان زودرس در گروه سپتوم‌دار نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (از دست دادن سه ماهه دوم ۳,۶۵ درصد در مقابل ۳,۵ درصد؛ زایمان زودرس ۱۰,۵ درصد در مقابل ۶,۲ درصد)[۲۰].

رحم دوشاخ

رحم دوشاخ دومین ناهنجاری شایع مرتبط با سقط‌های مکرر خود به خودی است[۲۱]. این ناهنجاری ناشی از به هم پیوستن ناقص مجاری

۱۲ Arcuate Uterus
۱۳ Breech Presentation

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

مولرین می‌باشد که ممکن است تقسیمات جزئی و کامل حفره رحم رخ دهد. با رحم دوشاخ جزئی، بخش یکپارچه از بخش تحتانی رحم وجود دارد و با رحم دوشاخ کامل، دو حفره رحم جداگانه مشاهده می‌شود[۲۲]. تشخیص بالینی این ناهنجاری، وجود حفره رحمی قلبی شکل یا دو حفره رحمی که توسط میومتر از یکدیگر جدا می‌شوند؛ اما به هم مرتبط هستند و یک سرویکس واحد است. Heinonen و همکاران در سال ۱۹۸۲ شیوع ۲۹ درصدی زایمان زودرس را در خانم‌های دارای رحم دوشاخ ناقص و شیوع ۶۶ درصدی آن را در خانم دارای رحم دوشاخ کامل گزارش کردند[۲۳]. یک مطالعه سیستمیک (در سال ۲۰۱۴) نشان داد که زنان دارای رحم دوشاخ کامل در معرض خطر سقط جنین در سه ماهه اول (RR 2.32، ۹۵ درصد فاصله اطمینان CI):1.05-5.13)، بر اساس شش مطالعه) و سه ماهه دوم (RR 2.90، ۹۵ درصد-CI 1.56 5.41، بر اساس چهار مطالعه) هستند[۲۴، ۲۵]. در مجموع، میزان سقط خودبخود تقریباً ۳۲ درصد، تولد نارس ۲۱ درصد و میزان بقای جنین در حدود ۶۳ درصد گزارش گردید. دو اختلال دیگر مادرزادی رحمی که منجر به سقط خودبخودی جنین می‌شوند شامل: رحم دیدلفیس و رحم تک‌شاخ می‌باشد. بررسی پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به رحم دیدلفیس، نرخ سقط خودبخودی ۳۲ درصد و نرخ تولد زودرس را ۲۸ درصد نشان دادند[۱۶، ۲۶]. در زنان دارای رحم تک‌شاخ، نرخ سقط خودبخود در سه ماهه اول ۲۴ درصد و نرخ زایمان زودرس ۲۰ درصد گزارش گردید[۲۷].

ناهنجاری‌های اکتسابی رحم

ناهنجاری‌های اکتسابی رحم مانند میوم رحم، پولیپ آندومتر و چسبندگی داخل رحمی نیز از عوامل سقط‌های مکرر خودبخودی هستند[۲۸]. طی بررسی‌های انجام شده، مشاهده شد که میوم زیر مخاطی با کاهش باروری همراه است و درمان آن‌ها باعث بهبود میزان بارداری می‌شود. مطالعات مورد-شاهدی نشان دادند که کاهش میزان بارداری و لانه‌گزینی در بیمارانی که تلاش می‌کنند خودبخود باردار شوند یا تحت سیکل IVF قرار گیرند، با میوم‌های زیرمخاطی مرتبط هستند[۲۹-۳۱]. چندین مکانیسم بالقوه که توسط آن‌ها میوم‌ها بر لانه‌گزینی جنین و حاملگی مداوم تأثیر می‌گذارند، پیشنهاد شده است. این مکانیسم‌ها شامل التهاب مزمن آندومتر، عروق غیر طبیعی، افزایش انقباض رحم و الگوهای غدد درون‌ریز موضعی غیر طبیعی است[۳۲]. با وجود اینکه پولیپ آندومتر در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر خودبخودی یافت شده است؛ اما شواهد واضحی وجود ندارد که پولیپ آندومتر منجر به از دست دادن بارداری شود. اگرچه مطالعه کافی برای نشان دادن مزیت پولیپکتومی[۱۴] در سقط‌های مکرر خودبخودی وجود ندارد، برداشتن پولیپ‌های بزرگتر ممکن است در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر خودبخودی و بدون علت شناخته شده دیگری، به عنوان یک درمان در نظر گرفته شود[۳۳]. چسبندگی‌های داخل رحمی[۱۵] ممکن است منجر به از دست دادن بارداری به دلیل آندومتر ناکافی برای حمایت از رشد جنین شود[۳۴]. چسبندگی‌ها معمولاً در اثر جراحی‌های قبل داخل رحمی، مانند اتساع و کورتاژ[۱۶] هیستروسکوپی یا میومکتومی با ورود حفره رحم ایجاد می‌شوند. بافت گرانوله روی دیواره‌های مخالف رحم می‌تواند جوش بخورد و چسبندگی‌های لایه‌ای و متراکم ایجاد کند. چسبندگی دیواره‌های رحم ممکن است منجر به محو شدن جزئی یا کامل حفره رحم شود و همچنین منجر به بی‌نظمی قاعدگی، درد چرخه‌ای لگن، ناباروری و سقط‌های مکرر خودبخودی گردد[۳۵]. در مطالعه‌ای بر روی ۸۵ زن با تشخیص چسبندگی داخل رحمی، ۷۲ زن (۸۴,۷ درصد) سابقه ناباروری و ۱۳ زن (۱۵,۳ درصد) سابقه سقط مکرر بارداری داشتند[۳۶].

عوامل ژنتیکی

تمامی فاکتورهای ژنتیکی، به ناهنجاری‌های کروموزومی، واریانت‌های تعداد کپی[۱۷] (حذف‌شدگی‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها)؛[۱۸] اختلالات تک‌ژنی، بیماری‌های کمپلکس و چندعاملی و اختلالات اپی‌ژنتیکی[۱۹] تقسیم بندی می‌شوند. در بین فاکتورهای ژنتیکی، ناهنجاری‌های کروموزومی بسیار مورد توجه هستند، زیرا می‌توانند باعث شکست در باروری، سقط‌های مکرر و شکست در استفاده از روش‌های کمک باروری[۲۰] در زوج‌های نابارور گردند[۳۷، ۳۸]. ناهنجاری‌های کروموزومی والدین از دلایل ژنتیکی مهم سقط‌های مکرر خودبخودی به شمار می‌روند[۳۹] که نقش آن‌ها در بروز سقط جنین در سه ماهه اول کاملاً اثبات شده است[۴۰]. وجود ناهنجاری‌های کروموزومی والدین ممکن است منجر به Crossover در پیشرفت میوز شود که ممکن است منجر به ایجاد گامت‌های معیوب شود. پس از لقاح، پیامدهای بالینی حاملگی با عدم تعادل کروموزومی معمولاً برای جنین در حال رشد کشنده است و منجر به مرگ جنین می‌شود[۴۱]. برخلاف جابه‌جایی‌های کروموزومی مرسوم، واریانت‌های چندشکلی نیز ممکن است نقش مهمی در جریان از دست دادن بارداری مکرر[۲۱] داشته باشند[۴۲]. ناحیه هتروکروماتین[۲۲] کروموزوم‌ها شامل توالی‌های بسیار تکراری است و چندین مطالعه اخیر نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم در این نواحی ممکن است اثرات بالینی مانند RPL یا ناباروری داشته باشد[۴۳]. به خوبی شناخته شده است که هتروکروماتین کروموزوم‌ها در اتصال دوک‌ها به کروموزوم‌ها، حرکت کروموزوم‌ها در امتداد دوک‌ها، جفت شدن میوز کروموزوم‌ها و انسجام خواهر-کروماتید[۲۳] مفید است. بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک[۲۴] نیز از هتروکروماتین تشکیل شده است. هرگونه تغییر در

[۱۴] Polypectomy
[۱۵] Synechiae
[۱۶] Dilation and Curettage (D&C)
[۱۷] Copy Number Variant (CNV)
[۱۸] Deletions and Duplications
[۱۹] Epigenetic
[۲۰] Assisted Reproductive Technology (ART)
[۲۱] Recurrent Pregnancy Loss (RPL)
[۲۲] Heterochromatin
[۲۳] Sister Chromatids
[۲۴] Acrocentric Chromosome

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

این منطقه فراتر از مرزهای پذیرش، ممکن است منجر به RPL شود که منجر به تفکیک نادرست کروموزوم‌ها در طول کاریوکینز[۲۵] می‌شود [۴۴].

ناهنجاری‌های کروموزومی به ناهنجاری‌های عددی (۹۶ درصد)، ناهنجاری‌های کروموزومی ساختاری (۳ درصد) و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی (۱ درصد) تقسیم شده‌اند[۴۵-۴۷]. ناهنجاری‌های عددی را می‌توان به آنئوپلوئیدی[۲۶] (تریزومی[۲۷] و مونوزومی[۲۸]) و پلی‌پلوئیدی[۲۹] تقسیم کرد. تریزومی اغلب (۵۲ درصد)، پس از آن پلی‌پلوئیدی (۲۱ درصد) و مونوزومی X (۱۳ درصد) رخ می‌دهد. اعتقاد بر این است که اکثر تریزومی‌ها در نتیجه عدم جدایی در طول میوز I[۳۰] مادر رخ می‌دهند. تریزومی ۱۶ شایع‌ترین تریزومی است که ۳۲ درصد از کل تریزومی‌ها را تشکیل می‌دهد. از دیگر تریزومی‌های متداول ذکر شده می‌توان به تریزومی ۱۳، ۱۸، ۲۱ و ۲۲ اشاره کرد[۴۷، ۴۸]. مونوزومی X معمولاً در نتیجه از دست دادن کروموزوم جنسی پدری رخ می‌دهد. مونوزومی‌های اتوزومی، کمتر از مونوزومی X در سقط جنین دیده می‌شود. از نتایج سیتوژنتیک ۴۶۹۶ سقط جنین، تنها ۵ مونوزومی اتوزومی در هر ناهنجاری کروموزوم گزارش شده است، به عبارتی مونوزومی اتوزومی فقط (۰,۲ درصد) در سقط‌های خودبخودی با علت ناهنجاری کروموزومی مونوزومی دخیل است[۴۶]. پلی‌پلوئیدی، تری‌پلوئیدی[۳۱] (3n=69) یا تتراپلوئیدی[۳۲] (4n=92)، ناشی از یک یا چند کروموزوم هاپلوئیدی[۳۳] اضافی است. شایع ترین مکانیسم ایجاد تری‌پلوئیدی، دی‌اسپرمی[۳۴] است. مکانیسم احتمالی دیگر شکست تقسیم سلولی میوز مادر است که منجر به ایجاد تخمک‌های دی‌پلوئیدی[۳۵] می‌شود[۴۷].

ناهنجاری ساختاری کروموزوم از شکست کروموزوم و اتصال یا بازسازی آن با ترکیب غیرطبیعی، حاصل می‌شود که می‌تواند متعادل یا نامتعادل باشد. اگر کروموزوم‌های ایجاد شده دارای میزان طبیعی از توالی کروموزوم باشند آن‌ها را متعادل می‌نامند. اما، اگر توالی کروموزومی اضافه یا کم شده باشد آن را نامتعادل می‌نامند. ناهنجاری‌های ساختاری نامتعادل را می‌توان به حذف، مضاعف شدن، کروموزوم‌های نشانگر، حلقوی و ایزوکروموزوم‌ها[۳۶] تقسیم کرد. از ناهنجاری‌های ساختاری متعادل می‌توان به جابجایی‌ها و وارونگی اشاره کرد[۴۹، ۵۰]. در سال ۱۹۹۰، مروری بر اساس ۲۰۰ مطالعه سیتوژنتیکی در ۲۲۱۹۹ زوجی که سقط‌های مکرر خودبخودی تجربه کردند، منتشر شد. به طور کلی، ۵ درصد از زوج‌هایی که دو یا چند سقط جنین خود به خودی داشتند، شامل یک فرد ناقل (جابجایی‌ها و وارونگی‌های متعادل و رابرتسونین[۳۷]) بودند. حامل ناهنجاری‌های کروموزوم ساختاری متعادل در زوج‌هایی که سقط مکرر داشتند در مقایسه با جمعیت عادی (۰,۳۴ درصد) حداقل ۱۰ برابر بیشتر بود[۴۷]. ثابت شده است که در زوجین با ناهنجاری‌های ساختمانی کروموزومی-جابجایی متعادل کروموزومی و ترانسلوکاسیون رابرتسونین، علیرغم خطر بالای سقط جنین، شانس داشتن فرزند سالم در این‌ها با افراد بدون ترانسلوکاسیون[۳۸] برابر است[۵۰-۵۲].

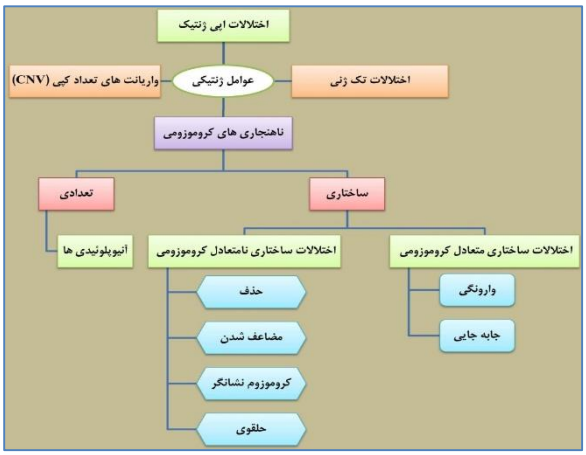
ناهنجاری‌های ساختاری متعادل کروموزومی در نتیجه عدم جدا شدن کروموزوم‌ها رخ می‌دهد. جابجایی‌های دوطرفه در زوج‌هایی با سقط‌های مکرر خودبخودی با فراوانی حدود ۷ درصد اتفاق می‌افتد، در صورتی که در جمعیت عادی ۱ در هر ۶۰۰ نفر رخ می‌دهد[۵۳]. اولین مشخصه جابجایی‌های دوطرفه متعادل، غیاب تظاهرات فنوتیپی است و مشخصه دوم و بسیار مهم افزایش خطر تولد کودکانی با بازآرایی‌های کروموزومی نامتعادل است[۵۴]. جابجایی یک‌طرفه به عنوان یک جابجایی غیرمتقابل زمانی رخ می‌دهد که قطعه‌ای از یک کروموزوم جدا شود و به داخل کروموزوم دیگری در جهت طبیعی خود یا به صورت معکوس وارد می‌شود. این ناهنجاری به دلیل اینکه نیاز به سه شکست دارد، بسیار نادر می‌باشد. جدایی غیرطبیعی در والدین حامل جابجایی یک طرفه می‌تواند منجر به تولد فرزندانی با حالت‌های مختلفی از جمله مضاعف‌شدگی، حذف و یا فرزندانی طبیعی و حامل‌های متعادل شود. با این وجود، احتمال تولد فرزند غیرطبیعی بالاست و تا ۵۰ درصد می‌رسد. بنابراین، تشخیص قبل زایمان توصیه می‌شود[۴۹]. ناهنجاری مهم دیگری که منجر به حذف یا مضاعف شدن قطعه‌ای از کروموزوم می‌شود، وارونگی پری‌سنتریک[۳۹] می‌باشد که در این وارونگی نوترکیبی در طول تقسیم میوز اتفاق می‌افتد. شایع‌ترین وارونگی که در کروموزوم‌های انسانی دیده شد، وارونگی پری‌سنتریک کوچک در کروموزوم ۹ است که از نظر ژنتیکی نوعی واریانت هتروپلی‌مورفیسم محسوب می‌شود[۴۹، ۵۵]. اگرچه مطالعات بسیاری راجع به ارتباط بین سقط‌های مکرر و این نوع وارونگی صورت گرفته، اما ارتباط مشخصی بین وارونگی پری‌سنتریک و سقط جنین به دست نیامده است. از طرفی دیگر، برخی از ناهنجاری‌های تک‌ژنی به صورت تیپیک موجب شکست حاملگی در دومین و سومین ماه بارداری می‌شوند. ازدواج‌های خویشاوندی خطر ابتلا به بیماری تک‌ژنی را افزایش می‌دهند، زیرا شانس اینکه هر دو والد حامل ژن مغلوب بیماری مشابهی باشند، که از جد مشترک به ارث برده‌اند، افزایش می‌یابد. آلفا تالاسمی، مثالی از بیماری تک‌ژنی است که ممکن است باعث اتلاف حاملگی شود. ارزیابی مناسب سقط‌های مکرر خود به خودی در راستای ناهنجاری‌های ژنتیکی باید شامل کاریوتایپینگ[۴۰] والدین و مشاوره ژنتیک باشد[۴۴، ۵۶، ۵۷].

[۲۵] Karyokinesis
[۲۶] Aneuploidy
[۲۷] Trisomy
[۲۸] Monosomy
[۲۹] Polyploidy
[۳۰] Meiosis I
[۳۱] Triploidy
[۳۲] Tetraploidy
[۳۳] Haploidy
[۳۴] Dispermic
[۳۵] Diploid Ovum
[۳۶] Isochromosome

[۳۷] Robertsonian Translocation (ROB)
[۳۸] Translocation
[۳۹] Pericentric
[۴۰] Karyotyping

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]



شکل۱: ناهنجاری‌های کروموزومی دخیل در سقط‌های مکرر خودبخودی

ایمونولوژیک

اختلالات ایمنی مهم‌ترین عامل از دست دادن جنین در سقط مکرر خودبخودی هستند[۵۸]. در دهه اخیر، ایمونولوژیست‌ها سعی کردند ارتباطی بین شکست تولید مثل از جمله سقط مکرر و نازایی با زمینه ایمونولوژیکی ایجاد کنند. تعیین ریسک فاکتورها کمک می‌کند که درمان ویژه‌ای برای این گروه انجام شود[۵۹، ۶۰]. از آنجایی که جنین از نظر ژنتیکی با مادرش به طور کامل یکسان نیست، بنابراین باید رویدادهای ایمونولوژیکی وجود داشته باشد تا علیرغم وجود یک مجموعه کامل از سلول‌های ایمنی، به آلوگرافت[۴۱]جنین اجازه داده شود تا به مدت ۴۰ هفته رشد کند و مادر بتواند جنین را در تمام دوران بارداری بدون رد پیوند حمل نماید[۶۱، ۶۲]. در صورتی که اگر ایمنی پیوند حاکم شود، جنین توسط سیستم ایمنی مادر رد می‌شود. واحد جفتی-جنینی در طول بارداری، مکانیسم‌های ایمنی را از طریق لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های کشنده طبیعی[۴۲] انواع فاکتورهای تنظیم کننده ایمنی (سیتوکین‌ها) و آنتی‌بادی‌ها تنظیم می‌کند. تا حد قابل توجهی، تعامل بین بافت مادر و بافت جفتی-جنینی و سیستم ایمنی تعیین می‌کند که آیا بارداری موفق است یا خیر. مولکول‌هایی که توسط ژن‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی[۴۳]کد می‌شوند، به عنوان عامل اصلی تنظیم کننده در موفقیت یا عدم موفقیت پیوند شناسایی شده‌اند. پیوند سمی-گرافت[۴۴]جنین به سبب وجود مکانیسم‌های حفاظتی متعدد، در سطح تماس مادر و جنین طی بارداری حفظ می شود[۶۳، ۶۴]. همانطور که اشاره شد، رد پیوند بین مادر و جنین به دلیل اختلالات ایمونولوژیکی در طول بارداری است که این اختلالات به دو گروه فاکتورهای اتوایمیون و آلوایمیون تقسیم می‌شود. فاکتورهای اتوایمیون، در پی ایجاد پاسخ سیستم ایمنی مادر نسبت به آنتی ژن‌های خودی تولید می‌شوند. این عوامل سبب ایجاد پاسخ ایمونولوژیک مادر به جنین شده که عامل ۳۰ درصد سقط‌های مکرر خودبخودی است. مکانیسم‌های آلوایمیون بیانگر پاسخ ایمونولوژیک مادر در برابر جنین آلوژنیک می‌باشد. بنابراین موفقیت بارداری به میزان زیادی با جفت مرتبط است که به عنوان سد ایمونولوژیک عمل می‌کند. در ابتدا توانایی سلول‌های تروفوبلاست[۴۵]به منظور حفاظت از سیستم ایمنی مادر، به خاطر طبیعت غیر آنتی‌ژنیک آن مورد توجه قرار گرفت، اما با توجه به بیان برخی آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسانی[۴۶]بر سطح این سلول‌ها، فاکتورهای آلوایمیون برای حفظ تولرانس ایمونولوژیک مادر مورد نیاز خواهند بود. در طول دوران بارداری، آنتی‌ژن‌های جنینی-جفتی مشتق شده از پدر، با یک واکنش دفاعی از سیستم ایمنی مادر مواجه می‌شود. سیستم ایمنی مادر، HLA پدری را به عنوان آنتی ژن بیگانه تلقی نموده و موجب القای بیان آلوآنتی‌بادی‌های مختلفی می‌شود که به منظور جلوگیری از رد ایمنی نیمه آلوژنیک، پاسخ ایمنی مادر در طول بارداری طبیعی سرکوب می‌شود.

برای داشتن بارداری نرمال و بدون رد پیوند باید مکانیسمی وجود داشته باشد تا ترشح آنتی‌بادی‌های موجود در سیستم ایمنی مادر علیه جنین را مهار کند که سلول‌های NK مسؤولیت مهار کردن این آنتی‌بادی‌ها را برعهده دارند[۶۵، ۶۶]. این سلول‌ها با شناسایی مولکول HLA-G توسط گیرنده مهاری خود، از فعالیت سلول B برای ترشح این آنتی‌بادی‌ها جلوگیری می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها شامل: آنتی‌بادی‌های لکوسیت ضد پدری[۴۷]مادر (یعنی آنتی‌بادی‌های مسدود کننده)، آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپیدی[۴۸]و آنتی‌بادی‌های ضد هسته ای (ANA)[۴۹]می‌باشند که در ادامه به آن می پردازیم[۶۵، ۶۷].

آنتی‌بادی‌های لکوسیت ضد پدری (APLA)

APL آنتی‌بادی‌هایی هستند که آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA)[۵۰]پدری که بر روی جنین یافت می‌شوند را می‌پوشانند[۶۸]. از جمله این آنتی‌بادی‌ها می‌توان به آنتی‌بادی‌های بلوکان[۵۱]شامل Ab2، MLR-Bf و APCA اشاره نمود که جنین را پوشانده و در برابر پاسخ ایمنی سایتوتوکسیک مادری محافظت می‌کند[۶۹]. ژن‌هایی که آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی پدری را کد می‌کنند در کروموزوم ۶ قرار دارند[۶۸] و از آنتی‌ژن‌های کلاس I و کلاس II تشکیل شده‌اند. آنتی‌ژن‌های کلاس I که شامل جایگاه‌های A، B و C می‌باشند، روی تمام سلول‌های هسته‌دار و پلاکت‌ها یافت می‌شوند و تنها HLAهایی هستند که روی لنفوسیت‌های T غیرفعال شده، بیان می‌گردند[۷۰]. اخیراً، یکی دیگر از HLAهای کلاس I با نام G، روی سیتوتروفوبلاست‌ها[۵۲]در مقابل سینسیتیوتروفوبلاست‌ها[۵۳]شناسایی شده

[۴۱] Allograft
[۴۲] Natural Killer Cells
[۴۳] Major Histocompatibility Complex (MHC)
[۴۴] Semi-Graft

[۴۵] Trophoblasts
[۴۶] Human Leukocyte Antigen (HLA)
[۴۷] Antipaternal Leukocyte Antibodies (APLA)
[۴۸] Antiphospholipid Antibodies (APA)
[۴۹] Antinuclear Antibody (ANA)
[۵۰] Human Leukocyte Antigens (HLA)
[۵۱] Blocking Antibodies
[۵۲] Cytotrophoblast
[۵۳] Syncytiotrophoblast

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

است که هیچ HLAای را بیان نمی‌کنند. با این حال، مطالعات با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[۵۴]شان داده‌اند که سد جفتی در برابر بافت غیرقابل نفوذ است، به طوری که سلول‌های مادری در گردش خون جنین و سلول‌های جنینی در گردش خون مادر یافت شده‌اند. تعداد محدودتری از سلول‌ها (به عنوان مثال، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، دندریت‌ها، لنفوسیت‌های T فعال) آنتی‌ژن‌های کلاس II را بیان می‌کنند که شامل جایگاه‌های DR، DQ و DP می‌باشند[۷۱].

همانطور که اشاره شد، آنتی‌بادی‌های Ab2، MLR-Bf و APCA می‌توانند با پوشاندن جنین مانع از رد پیوند شوند، بنابراین، کاهش این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند منجر به سقط‌های مکرر خودبخودی شوند. از طرفی دیگر تشابه بین HLA مادری با آنتی‌ژن‌های HLA پدری، تولید آنتی‌بادی‌های لکوسیت ضد پدری (APLA) توسط سیستم ایمنی مادر را مهار می‌کند. در مطالعات متعددی کاهش سطح این آنتی‌بادی‌ها در زنان با سقط‌های مکرر خودبخودی در مقایسه با زنان نرمال نشان داده شده است[۶۵، ۶۹]. در بارداری نرمال آنتی‌بادی ضد HLA و Ab2، گیرنده‌های آنتی‌ژنی روی سلول‌های T مادری را شناسایی می‌کنند که منجر به مهار پاسخ آلوایمیون این سلول‌ها می شوند. میزان آنتی بادی MLR-Bf در بیماران با سقط مکرر خودبخودی به طور قابل توجهی نسبت به زنان باردار سالم کاهش می‌یابد، به طوری که در مطالعات انجام شده، فاکتور MLR-Bf به میزان ۸۲ درصد در زنان باردار نرمال و ۱۰ درصد در بیماران RSA یافت شده است[۶۶]. سیستم ایمنی مادر در نتیجه مواجهه با آنتی‌ژن واکنش‌گر متقاطع لنفوسیت تروفوبلاست (TLX)[۵۵]که در اسپرم وجود دارد و مشابه به مولکول‌های HLA می‌باشد، آنتی‌بادی‌های MLR-Bf تولید می‌کند. در پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی‌های بلوکان از کلاس IgG ساخته می‌شوند که به گیرنده Fc در سطح سلول‌های تروفوبلاست اتصال یافته و بدین ترتیب جنین را از حمله سلول‌های ایمنی مادر حفظ می‌نمایند. در اکثریت موارد بیماران دارای سابقه سقط مکرر خودبخودی، سطح پایین MLR-Bf گزارش می‌شود. کاهش سطح این آنتی‌بادی می‌تواند به علت افزایش سازگاری HLA زوجین باشد که به پاسخ ایمنی ضعیف منجر می‌شود[۶۹].

آنتی بادی های آنتی‌فسفولیپیدی (APA)

از آنجایی که مولکول‌های فسفولیپید اجزای طبیعی تمام غشای سلولی هستند، آنتی‌بادی‌های فسفولیپیدها در بسیاری از بیماری‌ها دخیل بوده و سال‌های متمادی توجه بسیاری از دانشمندان و محققان را به خود جلب کرده است. آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپیدی قادر به آسیب عروقی از طریق آسیب به اندوتلیوم عروقی و غشای پلاکتی با مهار پروستاسیکلین[۵۶](گشادکننده عروق) و تداخل با فعال‌سازی پروتئین C است[۷۲]. نتیجه افزایش چسبندگی پلاکت و افزایش نسبی ترومبوکسان[۵۷](منقبض کننده عروق) است که منجر به ایجاد محیطی برای رویدادهای ترومبوتیک می‌شود. در گردش جفتی-رحمی، این خونریزی‌ها به مرگ جنین یا تاخیر رشد داخل رحمی تبدیل می‌شوند. برخی از مولکول‌های فسفولیپید (به ویژه فسفوسرین[۵۸] و فسفواتانول‌آمین[۵۹] خاصیت چسبندگی دارند. آن‌ها به سلول‌ها اجازه می‌دهند تا با هم ترکیب شوند و در جفت، سیتوتروفوبلاست‌ها تبدیل به سینسیتیوتروفوبلاست شوند که مواد مغذی را برای جنین تنظیم می‌کنند. مطالعه‌ای بر روی تشکیل سینسیشیا[۶۰]در رده سلولی تروفوبلاستیک BeWo نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نسبت به فسفوسرین (اما نه به کاردیولیپین) از تشکیل سینسیشیا در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند[۷۳]. بطور کلی بر اساس مطالعات انجام شده آنتی‌بادی‌های ضدفسفولیپیدی از جمله: آنتی کاردیولیپین[۶۱]با اثر مستقیم بر سلول‌های تروفوبلاست، با تغییر در الگوی سایتوکاینی سلول‌های ایمنی دسیدوا[۶۲]افزایش بیان و ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین-۱ (IL-1)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و TNF فعال‌سازی سلول‌های NK و تخریب جفت، در رد جنین دخالت دارند[۷۴]. علاوه بر این، جفت‌های بیماران مبتلا به APA که سقط جنین کرده‌اند، دارای درصد بالایی از APA (IgM) متصل به سینسیشیا است که با هر بار از دست دادن حاملگی، احتمال ۱۰ درصد وجود دارد که مادر آنتی‌بادی علیه مولکول فسفولیپید ایجاد کند و اثر آن تجمعی است. اکثر زنان مبتلا به APA بدون علامت هستند، اما برخی از آن‌ها تمایلات خود ایمنی زمینه‌ای دارند و باید به طور مناسب ارزیابی شوند[۷۵].

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA)

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) در بیماران با سقط مکرر خودبخودی شیوع بیشتری در مقایسه افراد سالم نشان می‌دهد. این آنتی‌بادی هم در افراد سالم و هم در بیماران مبتلا به بیماری خود ایمن لوپوس[۶۳]دیده می‌شود. افراد مبتلا به لوپوس، نرخ سقط جنین بسیار بالاتری را نسبت به جمعیت عمومی نشان می‌دهند. اگرچه در مطالعات مختلفی اکثر بیماران RSA، مبتلا به لوپوس نبوده‌اند، اما تعداد زیادی از آن‌ها علایم شبه لوپوسی را نشان داده‌اند. با اینکه مکانیسم دقیق عملکرد ANA در رد جنین هنوز به درستی شناسایی نشده است، اما مطالعات آسیب‌شناسی جفت، تغییرات التهابی در بافت رحم و جفت و رگ‌ها را نشان می‌دهد[۷۶].

اختلالات انعقادی

۵۴ Polymerase Chain Reaction (PCR)
۵۵ Trophoblast Lymphocyte Cross Reactive (TLX)
۵۶ Prostacyclin
۵۷ Thromboxane
۵۸ Phosphoserine
۵۹ Phosphoethanolamine
۶۰ Syncytia
۶۱ Anti-Cardiolipin Antibodies (ACA)
۶۲ Decidua
۶۳ Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

اختلالات ترومبوفیلیک[۶۴]گروه متنوعی از اختلالات انعقادی هستند که با اختلالات ترومبوتیک مرتبط هستند. تاکنون سه جهش ترومبوفیل رایج شناسایی شده‌اند که شامل: فاکتور V لیدن (FVL)[۶۵]G1691A، پروترومبین فاکتور II (PTm)[۶۶]G20210A و متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) C677T می‌باشند[۷۷]. مطالعات متناقضی در مورد نقش این جهش‌های ترومبوفیل در سقط‌های خودبخودی وجود دارد و نتایج برخی از مطالعات ارتباط احتمالی بین سقط مکرر خودبخودی و جهش‌های ترومبوفیلیک را نشان می‌دهند. در واقع، ترومبوفیلی تمایل افزایش یافته به ایجاد لخته در سیستم انعقادی است که علل مختلفی برای آن مطرح است. در حال حاضر، وجود یک تمایل به انعقاد افزایش یافته که ناشی از ترومبوفیلی‌های ارثی است، به طور متغیر با چندین عارضه مختلف مامایی از جمله پره‌اکلامپسی[۶۷]تاخیر رشد داخل رحمی، جدا شدن جفت و از دست دادن جنین داخل رحمی و سقط مکرر خودبخودی مرتبط است[۷۸]. در زمان بارداری تعادل بین سیستم انعقادی و فیبرینولیز[۶۸]مادر، مانع از رسوب فیبرین در عروق جفت و فضاهای بین پرزی می‌شود که منجر به پایداری صفحه پایه جفت می‌شود. این مکانیسم باعث می‌شود که در طول بارداری مشکلی رخ ندهد. اما، در زنان با مشکلات ترومبوفیلی علاوه بر خطر ابتلا به ترومبوآمبولی مشکلات دیگر از جمله پره‌اکلامپسی و سقط جنین در طول بارداری وجود دارد[۷۹-۸۱]. به وضوح نشان داده شده است که تهاجم موفقیت آمیز تروفوبلاست به تعادل بین انعقاد و فیبرینولیز نیاز دارد تا از حوادث ترومبوتیک در فرآیند Decidualization (پذیرش)، رسوب فیبرین در فضاهای بین پرزها و ایجاد گردش خون ناکافی یا معیوب جفت، جلوگیری شود. اعتقاد بر این است که چندین عامل دخیل در انعقاد و فیبرینولیز نقش بالقوه‌ای در سقط مکرر خودبخودی دارند، اما میزان اهمیت آن بحث برانگیز است[۷۹].

اختلالات هموستاز[۶۹]یا ارثی یا اکتسابی هستند که جهش ژن‌های ضدانعقادی مانند آنتی‌ترومبین III، پروتئین‌های S و C یا فاکتورهای انعقادی مثل پروترومبین، FVL و MTHFR علت انواع اختلالات هموستاز ارثی می‌باشد[۸۰، ۸۱]. بنابراین، این جهش‌های ژنی به عنوان یک عامل خطر احتمالی برای حوادث ترومبوتیک و از دست دادن خودبخودی جنین در سه ماهه دوم بارداری شناسایی شد. در واقع جهش فاکتورهای ضد انعقادی، با جلوگیری از تخریب فاکتور V توسط شکل فعال پروتئین C، منجر به یک حالت انعقادی بیش از حد از طریق افزایش فعال سازی پروترومبین می‌شود[۷۹، ۸۲]. علاوه بر این، افزایش سطح پروترومبین و ترومبین پلاسما، همانطور که در افراد هتروزیگوت برای فاکتور II رخ می‌دهد، با افزایش خطر آسیب‌های وریدی و شریانی همراه است که به نوبه خود می‌توانند منجر به از دست دادن جنین در سه ماهه اول شوند[۸۳]. به طور مشابه، سطوح بالا از هموسیستئین[۷۰]که می‌تواند ناشی از چندین جهش در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز[۷۱] (C677T و A1298C) باشد و محصول آن متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین را کاتالیز کند، به عنوان یک عامل خطر برای ترومبوز شناسایی شده است. با این حال، برخی اختلاف نظرها هنوز در مورد نقش دقیق این عوامل در سقط مکرر خودبخودی وجود دارند[۸۴]. در کنار مشکلات ژنتیک فوق، اخیراً به موتاسیون ژن‌های مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن[۷۲](PAI-1)[۷۳]مثل فاکتور ۱۳ (FXIII) و آنزیم مبدل آنژیوتانسین[۷۴](ACE) اشاره شده است [۸۵]. تأثیر پلی‌مورفیسم PAI-1 4G/5G که به عنوان یک عامل خطر مستقل در سقط مکرر خودبخودی در نظر گرفته می‌شود، در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است[۸۰، ۸۶، ۸۷]. مشاهده شده است که پلاسمین می‌تواند متالوپروتئینازهای ماتریکس[۷۵]خارج سلولی[۷۶]را فعال کند و بنابراین می‌تواند در تخریب اجزای ماتریکس خارج سلولی بافت دسیدوا[۷۷]شرکت کند تا امکان کاشت و تهاجم تروفوبلاست را فراهم آورد. از طرفی، جهش PAI-1 همراه با افزایش سطح گردش خون این ژن، از لیز فیبرین جلوگیری می‌کند که منجر به ترومبوز عروق جفت، محدودیت مهاجرت تروفوبلاست و سقط خودبخودی می‌شود[۸۶]. در طی بررسی‌های انجام شده گزارش شد که PAI-1 می‌تواند اثرات پروترومبوتیک خود را نه تنها با مهار فرآیند فیبرینولیتیک، بلکه با برانگیختن مقاومت به انسولین (هیپرانسولینمی)[۷۸]که باعث ایجاد توانایی ترومبوفیلیک می‌شود، اعمال کند[۸۶].

عفونت

با توجه به آمارهای ارایه شده حدود ۵ درصد از علل سقط مکرر را عوامل عفونی به خود اختصاص می‌دهد. نتایج موجود، دخالت میکروارگانیسم‌های غیر ویروسی را در ایجاد سقط‌های مکرر به علت ایجاد عفونت مزمن یا راجعه دستگاه تولید مثل مادر تایید می‌کند. عوامل عفونی متعددی در ایجاد سقط دخیل هستند که اغلب آن‌ها فقط در سقط خودبخودی مؤثر بوده و نقش آن‌ها در سقط مکرر هنوز به اثبات نرسیده است، به طوری که با پیشرفت تکنولوژی و تحقیقات گسترده مشخص گردید که گرچه عوامل عفونی می‌توانند نقشی در بروز سقط منفرد خودبخودی ایفا نمایند، ولی دیگر سهمی را برای آن در بیان علل سقط مکرر قائل نشده‌اند. مشاهدات مختلف می‌توانند بیانگر بر این باشند که فاکتورهای عفونی و مادری توام با هم می‌توانند باعث بروز سقط راجعه شوند[۸۸، ۸۹]. یک عامل عفونی برای اینکه بتوانند باعث سقط مکرر شود باید معیارهای زیر را دارا باشد[۹۰]: ۱) عفونت باید مزمن باشد.

[۶۴] Thrombophilic Disorders
[۶۵] Factor V Leiden
[۶۶] Prothrombin
[۶۷] Preeclampsia
[۶۸] Fibrinolysis
[۶۹] Homeostasis
[۷۰] Homocysteine
[۷۱] Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR)
[۷۲] Plasminogen Activator Inhibitor
[۷۳] Plasminogen Activator Inhibitor 1
[۷۴] Angiotensin-converting enzyme (ACE)
[۷۵] Matrix Metalloproteinases (MMPs)
[۷۶] Extracellular Matrix (ECM)
[۷۷] Decidua
[۷۸] Hyperinsulinemia

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

۲) کلونیزاسیون میکروب نباید به قدری شدید باشد که مانع تخمک گذاری و فعالیت جنسی شود. ۳) باید بافت‌های حاملگی (دسیدوا، تروفوبلاست، جنین) را درگیر کند. در واقع باید اثرات سیستمیک بالا داشته باشد تا به طور مستقیم بتواند روی رحم و بافت حاملگی تاثیر داشته باشد. از عوامل فیزیوپاتولوژی سقط‌های عفونی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد[۹۱]: ۱) تولید مواد سایتوتوکسیک: میکروارگانیسم‌ها با تولید اندوتوکسین و اگزوتوکسین و اثرات آن روی جنین و جفت می‌توانند باعث سقط شوند. ۲) سایتوکاین‌ها: افزایش تولید سایتوکاین‌هایی با قابلیت توکسیک در اثر تحریک شدید سیستم ایمنی منجر به تولید و ترشح پروستاگلاندین‌ها و اثرات آن‌ها روی اندومتر و واحدهای جفتی-جنینی می‌شود که می‌تواند در سقط نقش داشته باشد[۹۲]. ۳) تولید مواد متابولیک: تولید آمین‌ها و پروتئازها در اثر عفونت، با اثر بر آمنیون و جفت و با ایجاد آمنیونیت[۷۹] و التهاب می‌توانند باعث پارگی زودرس کیسه حاملگی شوند. ۴) عوامل ایمونولوژیک: واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه میکروارگانیسم با بافت‌های جفت و یا جنینی می‌توانند در حاملگی طبیعی اختلال ایجاد کنند. ۵) اندومتریت:[۸۰]اندومتریت می‌تواند ناشی از عفونت ایجاد شود، که در نتیجه باعث کاهش تولید محصولات اصلی از اندومتر و رسپتورهای پروژسترون و پروتئین‌های لازم برای لانه‌گزینی مناسب می‌شود[۹۰].

علل میکروبی سقط مکرر

سفلیس:[۸۱]عامل بیماری سفلیس را توانسته‌اند از بافت‌های جنینی و جفتی سه ماهه اول جدا کنند. شیوع بیماری سفلیس آنقدر زیاد نیست و به نظر نمی‌رسد از عوامل سقط‌های مکرر خودبخودی باشد[۹۳].
واژینوزیس باکتریال:[۸۲]عفونت‌های باکتریال واژن با تحریک موضعی و تولید آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها، دسیدوا را تحریک نموده و موجب بروز عوارضی مثل سقط دیررس، پارگی زودرس کیسه آب، کوریوآمنیونیت[۸۳]، اندومتریت پس از زایمان و زایمان زودرس می‌گردند[۹۴].
کلامیدیا تراکوماتیس:[۸۴]از آنجایی که این ارگانیسم باعث عفونت مزمن می‌شود می‌تواند در سقط‌های مکرر خودبخودی نقش داشته باشد[۹۵].
مایکوپلاسما هومینیس:[۸۵] با وجود اینکه واژن و اندوسرویکس از محل‌های شایع کلونیزاسیون این ارگانیسم می‌باشد، کلونیزاسیون عامل عفونی در قسمت‌های فوقانی دستگاه تناسلی هم به تایید رسیده است[۹۶]. در عفونت با این عامل عفونی سقط در مواردی اتفاق می‌افتد که اندومتر درگیر شده باشد[۹۰].

[۷۹] Amnionitis
[۸۰] Endometritis
[۸۱] Syphilis
[۸۲] Bacterial Vaginosis
[۸۳] Chorioamnionitis
[۸۴] Chlamydia Trachomatis
[۸۵] Mycoplasma Hominis

لیستریا منوسایتوژن:[۸۶]یکی از علل شناخته شده و ناشایع در سقط زودرس انسان می‌باشد. مشخص‌ترین تابلوی بالینی این عامل کوریوآمنیونیت خفیف می‌باشد که موجب زایمان زودرس می‌گردد[۹۷].
این ارگانیسم تمایل خاصی به جفت و جنین دارد که می‌تواند ایجاد پنومونی و مننژیت در نوزادان کند[۹۸].

علل ویروسی سقط‌های مکرر

ویروس هرپس سیمپلکس:[۸۷]شواهد نشان می‌دهند که ویروس HSV می‌تواند باعث سقط مکرر شود. در بررسی، علایم عفونت HSV در زنانی که سابقه سقط قبلی داشته‌اند، خیلی بیشتر از افرادی بوده که سابقه سقط نداشته‌اند. اندومتر فاز لوتئال[۸۸]نسبت به فاز فولیکولار[۸۹]در موارد بیشتری از نظر HSV مثبت بوده است، که نشان می‌دهد HSV تحت کنترل هورمون‌های بدن فعال می شود[۹۹].
سایتومگالوویروس:[۹۰]با توجه به مطالعات انجام شده بر روی سیستم ایمنی هومورال و سلولی در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر، ویروس CMVاز شایع‌ترین علل مرگ داخل رحمی جنین می‌باشد. در حقیقت میزان Anti CMV-Anti bodies در زنان دارای سقط مکرر نسبت به همسران و زنان گروه کنترل همسن کمتر است، که این میزان کمتر ناشی از ضعف Proliferative Lymphocyte Response به ویروس CMV می‌باشد و علت این مکانیسم هنوز ناشناخته است[۱۰۰، ۱۰۱].
پارووویروس B19:[۹۱]پارووویروس همانند ویروس CMV می‌باشد که در بررسی‌های مختلف، افزایش سقط مرتبط با آن نشان داده شده است. نکته قابل ذکر در این بیماری، افزایش آنتی‌بادی IgM بر علیه HPB19 با افزایش سن مادر است. در یک بررسی، ۲۶ درصد افرادی که سقط داشته‌اند در دهه دوم عمر و ۴۴ درصد در دهه سوم، آنتی‌بادی مثبت داشته‌اند، که تأثیر این ویروس بر روی جنین، بروز بیماری هیدروپس فتالیس[۹۲]غیرایمنی و آنمی[۹۳]است[۱۰۲، ۱۰۳].
بیماری ایدز[۹۴]*یا ویروس HIV*[۹۵] افراد مبتلا به HIV سه برابر افراد عادی شانس سقط راجعه دارند. به نظر می‌رسد که اختلال در سیستم ایمنی باعث تشخیص HLA جنین سمی آلوژنیک شده و در نتیجه باعث دفع جنین می‌شود[۱۰۴].

بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه تشخیص علت سقط‌های مکرر خودبخودی ساده نیست، اما می‌تواند برای پزشک و بیمار مفید باشد، چرا که احتمال موفقیت‌آمیز بودن بارداری بعدی را افزایش می‌دهد. در میان درمان‌های انجام شده،

[۸۶] Listeria Monocytogenes
[۸۷] Herpes Simplex Virus (HSV)
[۸۸] Luteal Phase
[۸۹] Follicular Phase
[۹۰] Cytomegalovirus (CMV)
[۹۱] Parvovirus B19
[۹۲] Hydrops Fetalis
[۹۳] Anemia
[۹۴] Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
[۹۵] Human Immunodeficiency Virus (HIV)

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

درمان اختلالات غدد درون‌ریز، اختلالات ایمونولوژیکی و ناهنجاری‌های آناتومیک از بالاترین میزان موفقیت (تقریباً ۶۰ تا ۹۰ درصد) برخوردار بوده‌اند. حتی با تشخیص سقط‌های مکرر خودبخودی با ۴ تا ۵ بار سقط مکرر، احتمال اینکه یک بیمار حاملگی بعدی خود را به پایان برساند، بیشتر از فقدان دیگری است. بنابراین، آگاهی بر علل سقط‌های مکرر و انجام آزمایش‌های مختلف برای پی بردن به علل احتمالی سقط‌ها می‌تواند کمک بسزایی در بارداری‌های موفق برای این دسته از زوج‌ها به همراه داشته باشد.

مشارکت نویسندگان

تموچین محرمی؛ نظارت بر مطالعه، مشارکت در طراحی مطالعه و تایید پیش نویس نهایی. نسرین پشوتن؛ طراحی موضوع، نگارش پیش نویس و اصلاح مقاله. تمامی نویسندگان نسخه ارسالی را مطالعه و تائید نمودند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه بیماران برای شرکت در این مطالعه تشکر می کنند. از کمک پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان زنان صارم کمال تشکر را داریم. از تمامی پزشکان بابت ارجاع بیمار به بیمارستان زنان صارم سپاسگزاریم. این مطالعه با حمایت مالی بیمارستان زنان صارم انجام شد.

تاییدیه اخلاقی

هویت بیمار کاملاً محرمانه بوده واین پژوهش با دریافت رضایت نامه کتبی از بیمار انجام گرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ منبع مالی و تضاد منافعی نداشتند.

منابع مالی

این طرح هزینه چندانی نداشت.

منابع

1. Garrido-Gimenez, C. and J. Alijotas-Reig, Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgraduate medical journal, 2015. 91(1073): p. 151-162.
2. Hogge, W.A., et al., The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. American journal of obstetrics and gynecology, 2003. 189(2): p. 397-400.
3. Cavalcante, M.B., et al., Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics, 2017. 295(2): p. 511-518.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility, 2013. 99(1): p. 63.
5. NaseriArzanagh, F. and S. Morovvati, A survey on Relationship Between Progesterone Receptor Gene Polymorphisms and Recurrent Spontaneous Abortions: A Short Report. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences, 2016. 15(3): p. 287-292.
6. Bulletti, C., C. Flamigni, and E. Giacomucci, Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. Human Reproduction Update, 1996. 2(2): p. 118-136.
7. Fan, H.T., et al., Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China. Genet Mol Res, 2016. 15(1): p. 1-7.
8. McNamee, K., F. Dawood, and R.G. Farquharson, Evaluation of array comparative genomic hybridization in recurrent miscarriage. British Journal of Hospital Medicine, 2013. 74(1): p. 36-40.
9. Tunç, E., et al., Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. Reproductive biomedicine online, 2016. 32(4): p. 414-419.
10. Christiansen, O.B., H.S. Nielsen, and A.M. Kolte, Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. Reproductive biomedicine online, 2006. 13(1): p. 71-83.
11. Ali, S., et al., Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. Saudi Journal of Biological Sciences, 2020. 27(10): p. 2809-2817.
12. Qublan, H.S., Habitual abortion: causes, diagnosis, and treatment. Reviews in Gynaecological Practice, 2003. 3(2): p. 75-80.
13. Parveiz, T., Recurrent pregnancy loss/recurrent abortion/recurrent miscarriage/habitual abortion. JK PRACTITIONER, 2003. 10(4): p. 323-326.
14. Ryan, K.J., Kistner's gynecology and women's health. 1999.
15. Wold, A.S.D., N. Pham, and A. Arici. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
16. Grimbizis, G.F., et al., Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Human Reproduction Update, 2001. 7(2): p. 161-174.
17. Homer, H.A., T.-C. Li, and I.D. Cooke, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertility and sterility, 2000. 73(1): p. 1-14.
18. Proctor, J.A. and A.F. Haney, Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. Fertility and sterility, 2003. 80(5): p. 1212-1215.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Uterine septum: a

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

review of the evidence. Fertility and sterility, 2009. 91(4): p. 1215-1223.
34. Pabuccu, R., et al., Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. Fertility and sterility, 1997. 68(6): p. 1141-1143.
35. Turocy, J.M. and B.W. Rackow. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. Elsevier.
36. Dan, Y., et al., Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. Fertility and sterility, 2008. 89(3): p. 715-722.
37. Behjati, F., et al., Cytogenetic Investigation of Patients with Infertility, Recurrent Abortions, and Unsuccessful Assisted Reproductive Technologies (ARTs) Referred to Sarem Women's Hospital in Tehran Between 2006 and 2017. Sarem Journal of Reproductive Medicine, 2020. 4(4): p. 187-193.
38. Zorrilla, M. and A.N. Yatsenko, The genetics of infertility: current status of the field. Current genetic medicine reports, 2013. 1(4): p. 247-260.
39. Dong, Y., et al., Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. Genet Mol Res, 2014. 13(2): p. 2849-56.
40. Hasanzadeh, N.M., R. Raoufian, and R.B. Aboutorabi, Balanced chromosomal translocations of parents in relation to spontaneous abortions. 2005.
41. Dutta, U.R., et al., Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review. Journal of assisted reproduction and genetics, 2011. 28(2): p. 145-149.
42. Madon, P.F., A.S. Athalye, and F.R. Parikh, Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. Reproductive biomedicine online, 2005. 11(6): p. 726-732.
43. Sahin, F.I., et al., Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. Journal of assisted reproduction and genetics, 2008. 25(5): p. 191-195.
44. Chakraborty, A., et al., A case–control study identifying the frequency and spectrum of chromosomal anomalies and variants in a cohort of 1000 couples with a known history of recurrent pregnancy loss in the Eastern region of India. Journal of Human Reproductive Sciences, 2021. 14(4): p. 422.
45. Ford, J.H., et al., A13-Year Cytogenetic Study of Spontaneous Abortion: Clinical Applications of Testing. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 1996. 36(3): p. 314-318.
guideline. Fertility and sterility, 2016. 106(3): p. 530-540.
20. Shuiqing, M., B. Xuming, and L. Jinghe, Pregnancy and its outcome in women with malformed uterus. Chinese Medical Sciences Journal= Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih, 2002. 17(4): p. 242-245.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility, 2020. 113(3): p. 533-535.
22. Mehta, S. and B. Gupta, Recurrent Pregnancy Loss. 2018: Springer.
23. Heinonen, P.K., S. Saarikoski, and P. Pystynen, Reproductive performance of women with uterine anomalies: an evaluation of 182 cases. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1982. 61(2): p. 157-162.
24. Venetis, C.A., et al., Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. Reproductive biomedicine online, 2014. 29(6): p. 665-683.
25. Group, E.E.P.G.D., Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017, European Society of Human Reproduction and Embryology Grimbergen (Belgium).
26. Ludmir, J., et al., Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. Obstetrics and gynecology, 1990. 75(6): p. 906-910.
27. Reichman, D., M.R. Laufer, and B.K. Robinson, Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. Fertility and sterility, 2009. 91(5): p. 1886-1894.
28. Hooker, A.B., et al., Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. Human Reproduction Update, 2014. 20(2): p. 262-278.
29. Varasteh, N.N., et al., Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. Obstetrics & Gynecology, 1999. 94(2): p. 168-171.
30. Narayan, R. and R.K. Goswamy, Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1994. 1(4): p. 307-311.
31. Bernard, G., et al., Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2000. 88(1): p. 85-90.
32. Elizabeth, T. and G. Victor, The uterus and fertility. Fertil Steril, 2008. 89: p. 1-16.
33. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, Fibroids and infertility: an updated systematic

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

Human Reproductive and Prenatal Genetics. 2019, Elsevier. p. 463-494.
58. Lee, R.M. and R.M. Silver. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
59. Clark, D.A., Anti-TNFα therapy in immune-mediated subfertility: State of the art. Journal of reproductive immunology, 2010. 85(1): p. 15-24.
60. Thum, M.Y., et al., Prednisolone suppresses NK cell cytotoxicity in vitro in women with a history of infertility and elevated NK cell cytotoxicity. American Journal of Reproductive Immunology, 2008. 59(3): p. 259-265.
61. Beer, A.E., et al., Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles; HLA antigen sharing; female serum MLR blocking factors; and paternal leukocyte immunization. Experimental and Clinical Immunogenetics, 1985. 2(3): p. 137-153.
62. Mowbray, J.F., et al., Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. The Lancet, 1985. 325(8435): p. 941-943.
63. Hanidziar, D. and M. Koulmanda, Inflammation and the balance of Treg and Th17 cells in transplant rejection and tolerance. Current opinion in organ transplantation, 2010. 15(4): p. 411-415.
64. Sharma, S., Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. The International journal of developmental biology, 2014. 58: p. 219.
65. Roumandeh, N., A. Zare, and A. Saremi, Immunology of Recurrent Spontaneous Abortion. Sarem Journal of Medical research, 2018. 3(2): p. 121-126.
66. Pandey, M.K., R. Rani, and S. Agrawal, An update in recurrent spontaneous abortion. Archives of gynecology and obstetrics, 2005. 272(2): p. 95-108.
67. Takakuwa, K., et al., Result of immunotherapy on patients with unexplained recurrent abortion: a beneficial treatment for patients with negative blocking antibodies. American Journal of Reproductive Immunology, 1990. 23(2): p. 37-41.
68. Chong, P.J., W.L. Matzner, and W.T.W. Ching, Immunology of recurrent spontaneous abortion. Female patient, 1995. 20: p. 1-4.
69. Khonina, N.A., et al., Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. Archives of gynecology and obstetrics, 2013. 288(4): p. 933-937.
46. Dejmek, J., J. Vojtaššák, and J. Malova, Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1992. 46(2-3): p. 129-136.
47. Goddijn, M. and N.J. Leschot, Genetic aspects of miscarriage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2000. 14(5): p. 855-865.
48. Simpson, J.L., Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: frequency, pathology and genetic counseling. Spontaneous abortion, 1987.
49. Jahani, Z., S. Hosseini Asl, and H. Akhavan, Study of Chromosomal Abnormalities in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSA) in Ardabil Province. Journal of Ardabil University of Medical Sciences, 2018. 18(1): p. 91-107.
50. Jahani, Z., H. Asl, and H. Akhavan, Study of Chromosomal Abnormalities in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSA) in Ardabil Province. Journal of Ardabil University of Medical Sciences, 2018. 18(1): p. 91-107.
51. Stephenson, M.D. and S. Sierra, Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. Human Reproduction, 2006. 21(4): p. 1076-1082.
52. Venkateshwari, A., et al., A Robertsonian Translocation rob (14; 15)(q10: q10) in a patient with recurrent abortions: A case report. Journal of Reproduction & Infertility, 2010. 11(3): p. 197.
53. Van Dyke, D.L., et al., The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. American journal of human genetics, 1983. 35(2): p. 301.
54. Munné, S., et al., Preimplantation diagnosis of the aneuploidies most commonly found in spontaneous abortions and live births: XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis, 1998. 18(13): p. 1459-1466.
55. Uehara, S., et al., Pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1992. 166(4): p. 417-427.
56. Vallian Borujeni, S., Assessment of recurrent miscarriage and the importance of genetic factors. Laboratory & Diagnosis, 2014. 6(25): p. 36-41.
57. Kasak, L., K. Rull, and M. Laan, Genetics and genomics of recurrent pregnancy loss, in

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

70. Holzgreve, W., H.S. Garritsen, and D. Ganshirt-Ahlert, Fetal cells in the maternal circulation. The Journal of Reproductive Medicine, 1992. 37(5): p. 410-418.
71. Reed, E., et al., The alloantibody response of pregnant women and its suppression by soluble HLA antigens and anti-idiotypic antibodies. Journal of reproductive immunology, 1991. 20(2): p. 115-128.
72. Harris, E.N., A.E. Gharavi, and G.R.V. Hughes, Anti-phospholipid antibodies. Clinics in rheumatic diseases, 1985. 11(3): p. 591-609.
73. Lyden, T.W., N.G. Ah-Kau, and N.S. Rote, Modulation of phosphatidylserine epitope expression by BeWo cells during forskolin treatment. Placenta, 1993. 14(2): p. 177-186.
74. Kuon, R.-J., et al., Immune profiling in patients with recurrent miscarriage. Journal of reproductive immunology, 2015. 108: p. 136-141.
75. Beer, A.E. and J.Y.H. Kwak, What is the evidence for immunologic pregnancy loss? Lymphocyte immunization: the supportive view, in Molecular and cellular biology of maternal-fetal relationship. 1990, Inserm, Libbey, Paris. p. 285-292.
76. Ramsey-Goldman, R., et al., Previous pregnancy outcome is an important determinant of subsequent pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. American Journal of Reproductive Immunology, 1992. 28(3-4): p. 195-198.
77. Ivanov, P., et al., Inherited thrombophilic factors in women with secondary infertility. Akusherstvo i Ginekologiia, 2012. 51(4): p. 3-7.
78. Patnaik, M.M., T. Haddad, and C.T. Morton, Pregnancy and thrombophilia. Expert review of cardiovascular therapy, 2007. 5(4): p. 753-765.
79. Krabbendam, I., et al., Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005. 118(2): p. 143-153.
80. Soltanghoraee, H., et al., Association of ACE, PAI-1 and coagulation factor XIII gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Iranian patients. Journal of Reproduction & Infertility, 2007. 7(4).
81. Soltanghoraee, H., et al., Association of ACE, PAI-1 and coagulation factor XIII gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Iranian patients. Journal of Reproduction & Infertility, 2007. 7(4): p. 324-330.
82. Zoller, B., et al., Thrombophilia as a multigenic disease. Haematologica, 1999. 84(1): p. 59-70.
83. Pihusch, R., et al., Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. American Journal of Reproductive Immunology, 2001. 46(2): p. 124-131.
84. Govindaiah, V., et al., Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. Clinical biochemistry, 2009. 42(4-5): p. 380-386.
85. Kwak-Kim, J., K.M. Yang, and A. Gilman-Sachs, Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2009. 35(4): p. 609-622.
86. Pietropolli, A., et al., Plasminogen activator inhibitor-1, factor V, factor II and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in women with recurrent miscarriage. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014. 34(3): p. 229-234.
87. Bagheri, M., et al., THE 4G/5G GENETIC VARIATION IN THE PROMOTER OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) GENE IN PATIENTS WITH RECURRENT MISCARRIAGE AND HEALTHY CONTROLS. 2011.
88. Byrn, F.W. and M. Gibson, Infectious causes of recurrent pregnancy loss. Clinical Obstetrics and Gynecology, 1986. 29(4): p. 925-940.
89. Simpson, J.L., et al., Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. Human Reproduction, 1996. 11(3): p. 668-672.
90. Meybodi, M.A.K. and R. Taheripanah, Infections in recurrent miscarriage. Journal of Reproduction & Infertility, 2000. 1(2).
91. Kistner, R.W., Kistner's gynecology: Principles and practice. 1995: Mosby Incorporated.
92. Shearer, W.T., et al., Role of placental cytokines and inflammation in vertical transmission of HIV infection. Acta paediatrica, 1997. 86(S421): p. 33-38.
93. Cunningham, F.G., et al., Human Pregnancy. Williams Obstetrics. 20th edition. Stamford. Appleton&Lange, 1997: p. 1070-8.
94. Woodrow, N. and R.F. Lamont, Bacterial vaginosis: its importance in obstetrics. Hospital Medicine (London, England: 1998), 1998. 59(6): p. 447-450.
95. Sozio, J. and R.B. Ness, Chlamydial lower genital tract infection and spontaneous abortion. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 1998. 6(1): p. 8-12.
96. Harger, J.H., et al., Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. Obstetrical & Gynecological Survey, 1984. 39(6): p. 394-395.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]

97. Manganiello, P.D. and R.R. Yearke, A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify Listeria monocytogenes in the genital tract. Fertility and sterility, 1991. 56(4): p. 781-782.
98. Pezeshkian, R., et al., Listeriosis in mother and fetus during the first trimester of pregnancy. Case report. British journal of obstetrics and gynaecology, 1984. 91(1): p. 85-86.
99. Robb, J.A., K. Benirschke, and R. Barmeyer, Intrauterine latent herpes simplex virus infection: I. Spontaneous abortion. Human pathology, 1986. 17(12): p. 1196-1209.
100. Sifakis, S., et al., Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1998. 76(2): p. 169-173.
101. Gärtner, L., M. Kunkel, and H. Oberender, Persistence of IgM antibodies to cytomegalovirus-induced late antigen in pregnancy and postpartum. Acta Virologica, 1983. 27(1): p. 86-88.
102. Oka, H., A study of epidemiology and fetal effects of human parvovirus B19 infection. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1993. 45(6): p. 533-539.
103. Cohen, B.J., Detection of parvovirus B19-specific IgM by antibody capture radioimmunoassay. Journal of virological methods, 1997. 66(1): p. 1-4.
104. Toth, A., et al., Outcome of subsequent pregnancies following antibiotic therapy after primary or multiple spontaneous abortions. Surgery, gynecology & obstetrics, 1986. 163(3): p. 243-250.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/sjrm.6.3.185]