

## تأثیر ژنوتیپهای رسپتورهای شبه ایمنوگلوبولینی مادری و HLA-C والدینی در ابتلاء به سقط مکرر

مونا خسروی فر<sup>۱</sup>، محمد حسین صنعتی<sup>۲\*</sup>، حمید گورابی<sup>۳</sup>، رقیه حبیبی<sup>۳</sup> و نادر چاپارزاده<sup>۱</sup><sup>۱</sup> تبریز، دانشگاه تربیت معلم آذربایجان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی<sup>۲</sup> تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، گروه ژنتیک پزشکی<sup>۳</sup> تهران، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۴ تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۴

## چکیده

سلولهای کشنده طبیعی رحمی در محل تشکیل جفت، رسپتورهای شبه ایمنوگلوبولینی سلول کشنده (دند) را بیان می کنند که می توانند به مولکولهای **ب-اچ۳** موجود بر سطح سلولهای تروفوبلاست متصل شوند. این سیستمهای ژنی، بسیار پلی مورف هستند و میان کنش بین این مولکولها منجر به آزاد شدن سیتوکینها و کموکینهای گوناگونی می شود که ارتباط جفتی بین مادر و جنین را تنظیم می کنند. بنابراین تصور می شود میان کنش هر کدام از ترکیبات ژنوتیپی **دند** مادری و **ب-اچ۳** جنینی، تأثیر متفاوتی بر موفقیت بارداری دارند. نود و دو زوج به علاوه هشت زن که حداقل سه بارداری ناموفق منجر به سقط داشته و ضمناً هیچ علتی برای عارضه آنها یافت نشده بود، مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند و یکصد زن بارور نرمال نیز به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از تمامی نمونه های خون، **اچب** استخراج شده و با روش **خذذ-دبخ** برای گروههای **ب-اچ۳** و ژنهای (*KIR2DL3, KIR2DL2, KIR2DS2, KIR2DL1, KIR2DS1*) **دند** مورد مطالعه ژنوتیپی قرار گرفت. مطالعات آماری نتایج حاصل نشان داد که فراوانی گروه **۲-ب-اچ۳** در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل از نظر آماری افزایش معنی داری نشان می دهد. میزان فراوانی **دند**های فعال کننده در شوهران زنان مبتلا مشابه گروه کنترل بود در صورتیکه فراوانی این رسپتورها در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل از نظر آماری کاهش غیر معنی داری نشان داد. یافته های این مطالعه این عقیده را تأیید می کند که میان کنش بین **دند** سلولهای کشنده طبیعی مادری و **ب-اچ۳** والدینی بیان شده توسط سلولهای تروفوبلاست، بر تشکیل موفقیت آمیز جفت مؤثر می باشد.

واژه های کلیدی: سقط جنین مکرر، سلول کشنده طبیعی رحمی، رسپتورهای شبه ایمنوگلوبولینی، آنتی ژنهای سازگاری بافتی جنینی

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۲۷۵۵۳۹۲، پست الکترونیک: [mcg@ut.ac.ir](mailto:mcg@ut.ac.ir)، **ع.ع.غ.غ.ف.کاف.م.ع.ک-ک**

## مقدمه

مادر و جنین به وقوع می پیوندند، بسیار متداول است (۶). یک رده از سلولهای ایمنی که تصور می شود در ایجاد پاسخهای ایمنی مادر به جنین، نقش اساسی به عهده دارند، سلولهای کشنده طبیعی **رحلاخ فقفد قع لامم عخ کف لاغ م ز** (ققع) هستند. این سلولها که در اوایل بارداری، حدود ۷۰ درصد از کل جمعیت لکوسیتها را در موکوس رحم تشکیل می دهند، علاوه بر تولید سیتوکینها و کموکینها، سبب انهدام

سقط مکرر که به وقوع حداقل سه سقط متوالی قبل از هفته بیستم حاملگی اطلاق می گردد به عنوان یکی از حساس ترین و پر اضطراب ترین مشکلات بارداری شناخته می شود (۳). علاوه بر نقش عوامل ژنتیک، هورمونی، آناتومیک و عفونی، در بیش از ۵۰ درصد موارد عوامل ایمنولوژیک نیز در بروز این عارضه دخیل هستند (۲۸). این عقیده که سقط مکرر علت ایمنی داشته و در نتیجه ناسازگاری بین

سلولهای آلوده به ویروس، سلولهای توموری و به طور کلی سلولهای فاقد مولکولهای **ژ-بث** خودی می شوند و همچنین از طریق میان کنش با سلولهای **ر** و ماکروفاژها در پاسخهای سیستم ایمنی اکتسابی نقش مهمی ایفاء می کنند (۷ و ۲۱). سلولهای **۱۶-مغفلا** **۵۶-پبج** در اوایل حاملگی و مقارن با لانه گزینی سلولهای تروفوبلاست جنینی، بیش از ۴۰ درصد سلولهای دسیدوا را شامل می شوند. در حالی که میزان این سلولها در خون محیطی تنها حدود ۵-۱۰ درصد از کل سلولهای **ج** می باشد (۱۵). بررسیها نشان داده است که تعداد این سلولها در سیکل قاعدگی متغیر بوده اما با شروع بارداری در دسیدوا باقی مانده و تا هفته بیستم بارداری تعدادشان افزایش یافته و پس از آن ناپدید می شوند. به علاوه مشاهده این سلولها در رحم قبل از اولین قاعدگی یا بعد از یائسگی حاکی از نقش این سلولها در تولید مثل نرمال می باشد (۲۳). با اینکه منشاء سلولهای **۱۶-مغفلا** **۵۶-پبج** هنوز به درستی مشخص نشده است ولی با توجه به تشابه زیاد آنها با اقلیت سلولهای **۵۶-پبج** فاقد گرانول موجود درخون، این طور تصور می شود که وجود سیتوکینها در رحم باعث مهاجرت این سلولها از خون به این عضو می شود. سپس این سلولها در محیط غنی از هورمون رحم تکثیر، تمایز و در محل لانه گزینی جفتی تجمع یافته و در تماس نزدیک با سلولهای تروفوبلاست هجومی قرار می گیرند (۴). سلولهای **ج** در سطح خود رسپتور هایی دارند که با مولکولهای **ژ-اچ** (**ت-اچ**، **ب-اچ**، **پ-اچ**) موجود بر سطح سلولهای تروفوبلاست خارج پرزی میان کنش می دهند. در اثر این میان کنش، سلولهای **ج** رحمی فعال شده، انواع متعددی از سیتوکینها و کموکینها و فاکتورهای رگ زایی را ترشح کرده و این مولکولها با کنترل فرآیندهای لانه گزینی، نمو جفتی و بازآرایی سرخرگهای ماریچی موجود در رحم، به بقاء جنین درون رحم مادر کمک می کنند. بررسیها نشان می دهد که از میان این آنتی ژنهای

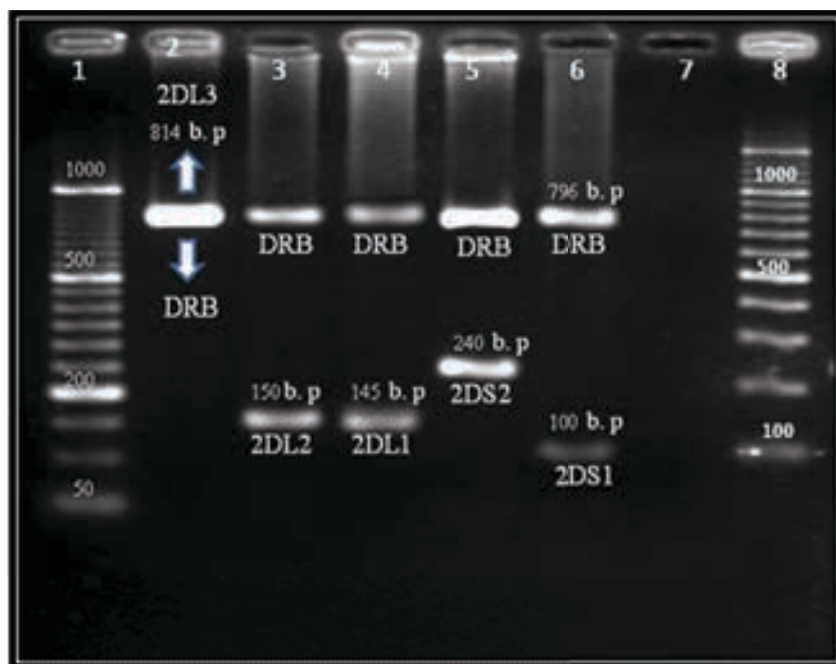
سطحی تنها مولکول **ب-اچ** بسیار پلی مورف است (۱۸). همچنین رسپتورهای موجود بر سطح سلولهای **ج** که به مولکولهای **ب-اچ** متصل می شوند نیز متعلق به یک خانواده ژنی بسیار پلی مورف به نام رسپتور های شبه ایمونوگلوبولینی کشنده (**دث**) می باشند (۹). گیرنده های **دث** بر اساس تفاوت در ساختار و عملکرد، به دو دسته فعال کننده و بازدارنده و ژنوتیپهای **دث** با توجه به محتوی ژنی به دو هاپلوتایپ **۱** و **۲** تقسیم می شوند. هاپلوتایپ **۱** تنها محتوی **دث** بازدارنده ویژه **ب-اچ** بوده در صورتی که هاپلوتایپ **۲** علاوه بر بازدارنده ها، تعداد متغیری **دث** فعال کننده را نیز در بر می گیرد (۱۹). مولکولهای **ب-اچ** متصل شونده به **دث** بر اساس تفاوت در اسید آمینه موقعیت ۸۰ دومن ۱، به دو گروه **اچ** **۸۰** و **۸۰** **ب-اچ** یعنی **ا** و **ب** تقسیم می شوند. آلوتایپهای **ا** لیگاند های **۳/۲** **اچ** **دث** و **۲/۲** **اچ** **دث** و احتمالاً **۲/۲** **اچ** **دث** می باشند در حالی که آلوتایپهای **ب** به **۲/۲** **اچ** **دث** و **ا** **دث** متصل می شوند. تنوع آللیک نقش مهمی در تعیین قدرت این میان کنشها ایفاء می کند. برای مثال **ا** **دث** **۲/۲** علی رغم تشابه ساختمانی با **اچ** **۲/۲** **دث** و با وجود اهمیت عملکردی، به طور ضعیف به **۲-اچ** متصل شده (۵) و نیز میان کنش **۲/۲** **اچ** **دث** نسبت به میان کنش **ا/۳** **اچ** **دث** قدرت بازدارندگی بیشتری دارد (۲۴). بنابراین از آنجائی که دو سیستم **دث** و **اچ** بسیار پلی مورف هستند، تصور می شود هر کدام از ژنوتیپهای **دث** مادری و **ب-اچ** جنینی تأثیری متفاوت بر موفقیت بارداری داشته باشد.

در این مطالعه با تعیین ژنوتیپهای **دث** و **ب-اچ** در زوجهای مبتلا به سقط مکرر، این فرضیه مورد بررسی قرار گرفت.

#### مواد و روشها



<b>2DL3</b>				
<i>For</i>	۳-تربت	رتترتتیرا	ریریر-۵	7
<i>Rev</i>	۳-ا	راتتتر	تتا-۵	9
<b>2DS1</b>				
<i>For</i>	۳-ارترا	بتیرتا برابیر	ریر-۵	4
<i>Rev</i>	۳-ااا	ریتا تیرا	برتتا-۵	4
<b>2DS2</b>				
<i>For</i>	۳-	ررتتبا	ببببب-۵	5
<i>Rev</i>	۳-ا بر بابا	ررتا	رررر-۵	5
<b>DRB</b>				
<b>internal control</b>	۳-ا	ااااا	تتااا	
<i>for</i>		ررتیر	ریرا-۵	
<i>Rev</i>		۳-ا راتا بر		
				علاف غر کگلام ک
				796



شکل ۱- نمونه ای از الکتروفوروگرام محصولات **دبخ** با استفاده از پرایمرهای ژنهای **دند** چاهک شماره ۱ مربوط به مارکر **گع** ۵۰ است و چاهکهای ۲ تا ۶ نیز به ترتیب مربوط به ژنهای **۳چپ۲دند**، **۲چپ۲دند**، **اچپ۲دند**، **۲دب۲دند** و **اذب۲دند** می باشد. ژن **دب** به عنوان کنترل داخلی مثبت استفاده شد. همان طور که مشاهده می شود، طول محصول **دبخ** ژن **۳چپ۲** اختلاف ناچیزی با طول ژن **دب** دارد به طوری که در فاصله بسیار نزدیکی از هم قرار گرفته اند.

### نتایج

همسرانشان نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. هر چند این افزایش فراوانی فقط در زنان مبتلا از لحاظ آماری معنی دار شد اما به طور کلی این بدین معنی است که

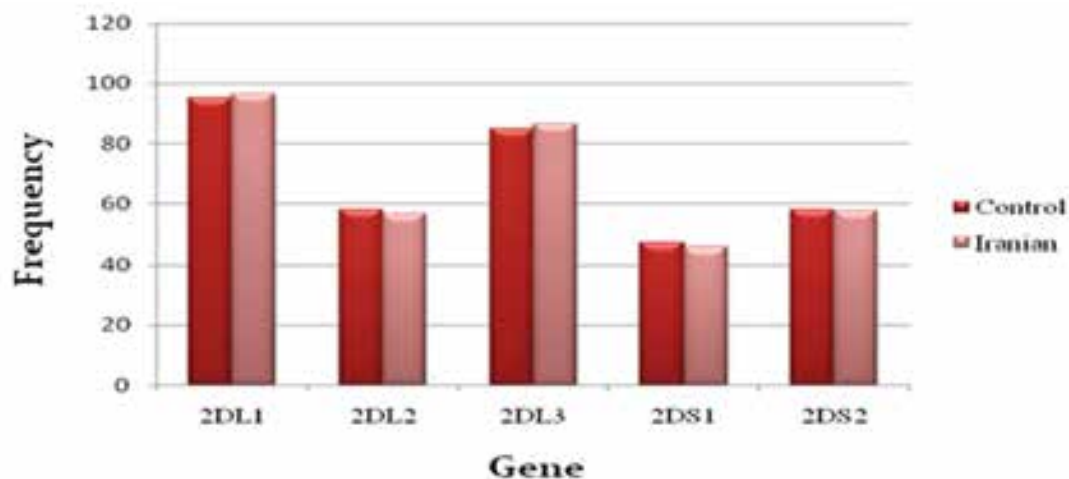
بررسیهای آماری با آزمون مربع کای نشان داد که فراوانی آلل **۲** در زوجهای مبتلا یعنی هم در زنان بیمار و هم در

رسپتور بازدارنده **۲ج۳پ۲دنب** و رسپتورهای فعال کننده **۱ذپ۲** و **۲ذپ۲** در گروه کنترل مشابه جمعیت ایرانی است (۱۴). در صورتی که فراوانی این ژنوتیپ در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل افزایش یافته است (جدول ۷). اگر چه این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نشد ولی جالب توجه است چرا هیچ اختلافی در فراوانی این ژنوتیپ در شوهران زنان مبتلا نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (جدول ۸).

جدول ۳- مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی گروههای **۱ب-اچث** و **۲ب-اچث** در زوجهای مبتلا در مقایسه با زنان کنترل. ژنوتیپ **۲ب۲ب** در زوجهای مبتلا نسبت به زنان کنترل افزایش یافته است.

HLA-C Genotype	Controls (Women) N=100	Patients (couples)	
		Wife N=100	Husband N=92
C1C1	۱۵	۱	۴
C1C2	۷۹	۷۹	۷۹
C2C2	۶	۲۰	۹
C1	۵۴.۵	۴۰.۵	۴۷.۲
C2	۴۵.۵	۵۹.۵	۵۲.۷

افزایش فراوانی آلل **۲ب-اچث** در زوجهای مبتلا، احتمال داشتن جنینی با این ژنوتیپ را در آنها افزایش داده است (جدول ۳ و ۴). در مورد ژنهای **۱دنب** نیز، فراوانیهای به دست آمده در گروه کنترل با فراوانیهای گزارش شده در جمعیت ایرانی مقایسه و اختلاف قابل توجهی ملاحظه نشد (شکل ۲) (۲۲) به علاوه فراوانیهای هیچ یک از ژنهای **دنب** بازدارنده مورد مطالعه (**۱ج۳پ۲ج۲پ۲ج۳پ۲**) در زوجهای مبتلا نسبت به زنان کنترل اختلاف قابل ملاحظه ای را نشان نمی دهد. در صورتی که بررسی آماری فراوانیهای ژنهای **دنب** فعال کننده (**۱ذپ۲، ۲ذپ۲**) در زوجهای مبتلا نسبت به زنان کنترل، حاکی از کاهش فراوانیهای این دو ژن در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل می باشد. هر چند این اختلافها از لحاظ آماری معنی دار نشدند اما از آنجا که اختلاف مشاهده شده در مورد این ژنها برعکس اختلاف موجود در مورد ژنهای دیگر بین دو گروه مطالعه چندان جزئی نمی باشد، قابل توجه است (جدول ۵). همان طور که انتظار می رفت فراوانیهای ژنهای **دنب** در شوهران زنان مبتلا مشابه گروه کنترل بود (جدول ۶). علاوه بر این نتایج نشان می دهد که فراوانی ژنوتیپ **۱۱ دنب** (دارای رسپتورهای بازدارنده **۱ج۳پ۲دنب** و **۲ج۳پ۲دنب** و فاقد



شکل ۲- مقایسه توزیع فراوانیهای ژنهای **دنب** در زنان کنترل با جمعیت ایرانی. اختلاف قابل توجهی بین فراوانی ژنهای **دنب** در زنان کنترل با جمعیت ایرانی مشاهده نمی شود.

2DL2	۵۸	۵۶.۵۲	۰.۸۰۶
2DL3	۸۵	۸۴.۷۸	۰.۹۶۶
2DS1	۴۸	۴۵.۶۵	۰.۸۵۲
2DS2	۵۸	۵۶.۵۲	۰.۸۳۶

جدول ۷- مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ های **دند** در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل از طریق آزمون مربع کای. فراوانی ژنوتیپ **دند** در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل افزایش یافته است. ( $0/05 \leq \chi^2$ )

	Control	Female	P-value
KIR AA	۰.۲۷	۰.۳۶	۰.۲۵۹
KIR AB	۰.۳	۰.۳	۱.۰۰۰
KIR BB	۰.۷۰	۰.۶۱	۰.۳۹۰

جدول ۸- مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ های **دند** در شوهران زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل از طریق آزمون مربع کای. فراوانی ژنوتیپهای **دند** در اینها مشابه زنان کنترل بود. ( $0/05 \leq \chi^2$ ) به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

	Control	Male	P-value
KIR AA	۰.۲۷	۰.۲۵	۰.۸۷۳
KIR AB	۰.۳	۰.۲	۱.۰۰۰
KIR BB	۰.۷۰	۰.۷۳	۱.۰۰۰

### بحث و نتیجه گیری

بسیاری از محققین معتقدند که چگونگی پاسخ سلولهای **ج** مادری به سلولهای تروفوبلاست جنینی، از طریق میان کنشهای **اچ-دند** تا حد زیادی می تواند تعیین کننده موفقیت بارداری باشد (۸، ۱۲، ۲۵ و ۲۶) که البته یافته های حاصل از این مطالعه نیز این عقیده را تأیید می کند. بررسی نقش عامل فوق در بروز سقط مکرر در زنان ایرانی مبتلا و همسرانشان نشان داد که احتمالاً یک رابطه بین فقدان **دند** فعال کننده (ژنوتیپ **دند**) در زنان مبتلا و افزایش فراوانی آلوتایپ **دند** در زوجهای مبتلا به سقط مکرر وجود دارد. بنابراین می توان گفت که نتایج این تحقیق حاکی از این می باشد که افزایش فراوانی **دند** در مادر و پدر،

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی آلی **دند** در زوجهای مبتلا در مقایسه با زنان کنترل از طریق آزمون مربع کای ( $0/05 \leq \chi^2$ ) به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد. فراوانی آلی **دند** در زنان مبتلا نسبت به زنان کنترل به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافته است.

		HLA-C2 %frequency	P-value
Controls (Women)		45.5	
Patients (couples)	Wife	59.5	0.048
	Husband	52.7	0.322

جدول ۵- مقایسه توزیع فراوانی نسبی ژنهای **دند** در زنان مبتلا با زنان کنترل از طریق آزمون مربع کای. هر چند فراوانی **دند** های فعال کننده در زنان بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است، اختلاف معنی داری در فراوانی **دند** های بازدارنده بین زنان مبتلا و زنان کنترل مشاهده نمی شود. ( $0/05 \leq \chi^2$ ) به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

KIR genes	% Frequency		P-value
	Control	Case (Female)	
2DL1	۹۵	۹۷	۰.۴۷۰
2DL2	۵۸	۵۲	۰.۳۹۴
2DL3	۸۵	۸۷	۰.۶۸۹
2DS1	۴۸	۳۵	۰.۰۶۲
2DS2	۵۸	۵۰	۰.۲۵۶

جدول ۶- مقایسه توزیع فراوانی ژنهای **دند** در شوهران زنان مبتلا با زنان کنترل از طریق آزمون مربع کای. فراوانی ژنهای **دند** در اینها مشابه زنان کنترل است و اختلاف معنی داری مشاهده نمی شود. ( $0/05 \leq \chi^2$ ) به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

KIR genes	% Frequency		P-value
	Control	Case (Male)	
2DL1	۹۵	۹۶.۷۳	۰.۵۴۵

(۱۱، ۱۲ و ۱۳). به علاوه در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ بر روی مبتلایان به سقط مکرر در جمعیت لهستانی صورت گرفت مشاهده شد که فراوانی **دثج** فعال کننده به طور چشمگیری در مبتلایان کاهش یافته است (۱۷).

لازم به ذکر است هر چند در این مطالعه، افزایش فراوانی مشاهده شده در ژنوتیپ **ll دثج** و در واقع کاهش فراوانی فعال کننده ها به ویژه **ادپ۲** (فعال کننده قوی تر و اختصاصی **۲-اچث**) از لحاظ آماری معنی دار نشد اما از آنجا که توزیع فراوانی ژنهای **دثج** در جمعیت‌های ساکن خاورمیانه از جمله جمعیت ایرانی مشابه جمعیت قفقازی است (۱۴)، تصور می‌شود با بررسی مبتلایان بیشتر، احتمال دستیابی به نتایج مشابه یافته های گزارش شده توسط **فث** در جمعیت قفقازی، افزایش یابد هر چند که در این میان تنوع نژادی موجود در جمعیت ایرانی را نیز نباید نادیده گرفت. مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد فراوانی **دثج** های فعال کننده در بین اقوام مختلف ایرانی متفاوت بوده و این امر نیز می‌تواند بر عدم دستیابی به اختلاف معنی دار مؤثر باشد (۱) و تصور می‌شود که با بررسی نمونه های بیشتر و غربالگری نژادی دقیق تر، امکان دستیابی به نتایج قطعی با ارزش فراهم خواهد شد.

همچنین بسیاری از ایمونولوژیستها معتقدند که هاپلوتایپ **ب** یک اثر حفاظتی دارد (۱۳ و ۲۰) چرا که در فقدان **ادپ۲**، **۲-اچث** موجود بر سطح سلولهای تروفوبلاست تنها با **اچپ۲** میان کنش داده و بازدارندگی شدید رخ می‌دهد که حتی نسبت به بازدارندگی ناشی از میان کنشهای **اچپ۲** یا **۲-اچث** قوی تر می‌باشد (۱۱) بنابراین تصور می‌شود به دنبال اتصال **اچپ۲** **دثج** به **۲-اچث** میزان فاکتورهای رگزایی و کموکینه‌های تولید شده توسط سلولهای **ج** رحمی کاهش یافته و در نتیجه هجوم سلولهای تروفوبلاست به دسیدوا و سرخرگهای ماریچی نیز کاهش می‌یابد که این پدیده نیز به تشکیل ناقص جفت و سقط جنین منجر می‌گردد (۲ و ۱۶).

احتمال داشتن جنین با این ژنوتیپ را در آنها افزایش می‌دهد، حال اگر مادر دارای ژنوتیپ **ll دثج** صاحب جنینی با ژنوتیپ **۲-اچث** (**۲-اچث** یا **۲-اچث**) شود، با خطر سقط مواجه است. بررسی توزیع فراوانی این دو ژنوتیپ در جمعیت‌های مختلف این نتایج را تأیید می‌کند. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که یک رابطه قوی منفی بین فراوانیهای **۲-اچث** و ژنوتیپ **ll دثج** در دسته وسیعی از گروه‌های نژادی وجود دارد به طوری که معمولاً این دو ژنوتیپ در یک فراوانی بالا با یکدیگر یافت نمی‌شوند و این می‌تواند حاکی از فشار انتخابی در تکامل جمعیت‌های انسانی باشد (۱۱). جالب توجه است که وجود این رابطه در جمعیت ایرانی نیز، در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط **ه‌فث** و همکارانش بر روی این جمعیت صورت گرفت تأیید شده است (۱۴). به علاوه نتایج ارائه شده حاصل از بررسی این مشکل تولید مثلی در چندین جمعیت مختلف نیز تا اندازه ای شبیه یافته های این تحقیق است. در مطالعه ای **م‌ف‌س** و همکارانش در سال ۲۰۰۴ بر روی جمعیت قفقازی برزیلی انجام دادند مشاهده کردند که فراوانی ژنوتیپ **ll دثج** در زنان مبتلا افزایش یافته است هر چند این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نشد اما به علت عدم بررسی ژنوتیپ **ب-اچث** جنین در مطالعه آنها، احتمال یافتن رابطه بین ژنوتیپ **ll دثج** با **۲-اچث** وجود داشت (۲۷). **همپلینگ‌گفت** و همکارانش در سال ۲۰۰۷ گزارش کردند که فراوانی **۲-اچپ۲** **دثج** (بازدارنده ویژه هاپلوتایپ **ب**) در بیماران نسبت به کنترل بیشتر کاهش یافته است بنابراین می‌توان گفت نتایج مطالعه آنان نیز حاکی از افزایش هاپلوتایپ **ا** در بیماران بود (۸). همچنین مطالعه ای که توسط **فث** و همکارانش در سالهای ۲۰۰۴ و ۲۰۰۸ و ۲۰۱۰ در رابطه با پره اکلامپسی و سقط مکرر بر روی جمعیت قفقازی انگلیسی صورت گرفت، ارتباط معنی داری در رابطه با افزایش ژنوتیپهای **ll دثج** و **۲-اچث** در زوج‌های مبتلا به پره اکلامپسی و سقط مکرر مشاهده شد









