

شیوع آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در سقط و مرگ جنین مکرر

دکتر ابوالقاسم عجمی* - دکتر طاهره گلینی مقدم** - دکتر علیرضا خلیلیان***

* دانشیار رشته ایمونولوژی، دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** استادیار رشته زنان دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** دانشیار آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

می‌آید. از جمله این آنتی‌بادی‌ها آنتی‌کاردیولپین (acL)، لوپوس آنتی‌کوآگولان (LA)، آنتی‌بتادو- گلیکوپروتئین (ant B₂-GP-I)، آنتی‌فسفات سرین (apS)، آنتی‌فسفاتیدیل گلیسرول (apG)، آنتی‌فسفاتیدیک اسید (apA) و آنتی‌فسفوتیدیل اینوزیتول (apI) می‌باشند (۴، ۵ و ۶). از بین این آنتی‌بادی‌ها آنتی‌کاردیولپین و لوپوس آنتی‌کوآگولان نقش شناخته شده‌تری در بروز سقط و مرگ جنین دارند (۶ و ۷).

در خانم‌های مبتلا به از دست رفتن حاملگی مکرر که علت شناخته شده‌ای نداشته باشند و آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در سرم آنها وجود داشته باشد درمان با آسپیرین با مقدار کم (low dose) پردنیزولون، هپارین و ایمونوگلوبولین داخل رگی تجویز می‌گردد (۱).

میزان دخالت آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی بعنوان یکی از عوامل دخیل در خاتمه حاملگی مکرر و ناخواسته متفاوت گزارش شده است، در یک مطالعه سرم ۴۲/۸ درصد از زنان حامله که حداقل یک جنین را در سه ماهه دوم یا سوم بارداری از دست داده‌اند دارای آنتی‌کاردیولپین بوده‌اند (۸).

پایان ناخواسته حاملگی در طی دوران بارداری بصورت تکراری یکی از مشکلات شناخته شده پزشکی می‌باشد و بستگی به زمان وقوع این امر از دو اصطلاح سقط (ختم حاملگی از شروع تا هفته بیستم) و مرگ جنینی (ختم حاملگی از هفته بیستم به بعد) استفاده می‌شود، میزان بروز این مشکل ۳۰ درصد کل موارد حاملگی گزارش شده است (۱). علل سقط و مرگ جنین مکرر متفاوت بوده و عوامل متعدد از قبیل اختلالات هورمونی، اختلالات ژنتیکی اختلالات آناتومیکی رحم، فشارخون سیستمیک، دیابت، هیپرتیروئید، عفونت‌ها از علل شناخته شده آن می‌باشند (۲) در ۶۰ درصد موارد علت خاصی برای آن تشخیص داده نمی‌شود (سقط و مرگ جنین خود به خودی) که غالباً (۸۰ درصد) عوامل ایمونولوژیک را در بروز آن دخیل می‌دانند (۳).

یکی از عوامل دخیل در از دست رفتن حاملگی مکرر آنتی‌فسفولپید آنتی‌بادی‌ها گزارش شده است (۵ و ۴). آنتی‌فسفولپید آنتی‌بادی (apL) اتوآنتی‌بادی‌های متفاوتی هستند که بر علیه کمپلکس‌های فسفولپید- پروتئین با بار منفی در بدن بوجود

شناخته شده‌ای مانند اختلالات هورمونی، اختلالات آناتومیکی رحم، فشارخون سیستمیک، دیابت، هیپرتیروئید و عفونت نداشته‌اند و بیش از سه ماه از آخرین سقط یا مرگ جنین آنها نگذشته بود مورد مطالعه قرار گرفتند.

برای بررسی وجود آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در سرم بیماران ۵ سی‌سی خون از آنان گرفته شد، سرم آن جدا گردید و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

میزان آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی از نوع IgG با استفاده از کیت تجارتي الیزا ساخته شرکت Genesis انگلستان اندازه‌گیری شد و براساس دستورالعمل کارخانه سازنده مقدار ۵-۱۱ u/ml آنتی‌بادی در سرم بیمار بعنوان نرمال (منفی)، ۱۱-۱۳ u/ml بعنوان مثبت در نظر گرفته شد.

نتایج

تحقیق روی ۵۱۲ بیمار انجام گرفت که سن آنان از ۴۰- ۱۸ سال متغیر بوده و میانگین سنی آنان 28.02 ± 5.66 بود.

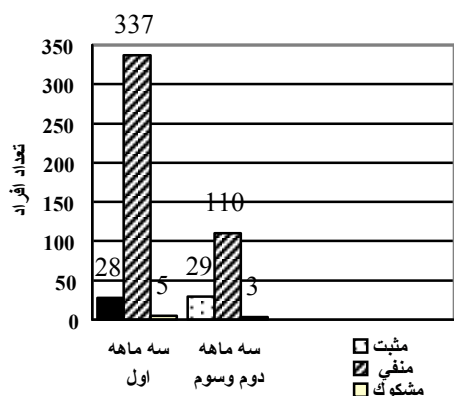
۲۴۵ نفر (۴۷/۸ درصد) از آنان بدون فرزند بودند و ۲۶۷ نفر (۵۲/۲ درصد) حداقل یک فرزند داشته ولی همانند گروه اول دو یا بیشتر از دو سقط یا مرگ جنینی را تجربه کرده بودند. ۳۷ نفر از بیماران (۷۲/۳ درصد) در سه ماهه اول، جنین خود را از دست داده بودند و ۱۴۲ نفر (۲۷/۷ درصد) از بیماران در سه ماه دوم و سوم جنین خود را از دست داده بودند.

در مجموع ۵۷ مورد (۱۱/۱ درصد) از بیماران با فاصله اطمینان 2.7 ± 11.1 مثبت، ۸ مورد (۱/۵ درصد) از نظر آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی

در مطالعات دیگری ۵۰ درصد از زنان مبتلا به از دست رفتن حاملگی مکرر دارای این آنتی‌بادی بوده‌اند (۲، ۹ و ۱۰). در مطالعه گسترده‌تری که در ماههای مختلف حاملگی صورت گرفته میزان موارد مثبت آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در سقطهای مکرر سه ماهه اول حاملگی ۱۵/۱ درصد و در مرگ جنین‌های سه ماهه دوم و سوم ۴۱/۳ درصد گزارش شده است (۱۱). بعضی از منابع وجود آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی را در حاملگی‌های منجر به تولد نوزاد سالم ۵-۲ درصد و در سقط و مرگ جنین‌ها ۱۷-۷ درصد گزارش نموده‌اند (۶ و ۷). در ایران تنها گزارش ارائه شده در کنگره ششم ایمونولوژی، حاکی از اختلاف معنی‌دار بین وجود آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی و آنتی‌بادی ضد هسته در خانم‌های مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر و خانم‌های حامله سالم در بندرعباس می‌باشد (۱۲). به منظور تعیین میزان موارد مثبت آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در شهر ساری و روی زنان مبتلا که حداقل دو بار حاملگی از دست داشته‌اند و در طی سالهای ۸۲-۷۹ به کلینیک‌های شهر ساری مراجعه نموده‌اند از نظر وجود آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش توصیفی انجام گرفت با توجه به میزان شیوع ۵۱-۵ درصدی آنتی‌کاردیولپین و دقت نسبی ۰/۰۵ و $Z=1.96$ ، از ۵۴۷ بیمار نمونه‌گیری بعمل آمد که ۳۵ نفر بدلیل عدم وجود دارا بودن شرایط ورود به مطالعه از مطالعه حذف شدند و ۵۱۲ نفر خانم‌هایی که حداقل دو حاملگی از دست رفته (بدون در نظر گرفتن زمان از دست دادن جنین = مرحله حاملگی) داشته‌اند و علل



نمودار شماره ۱: توزیع ۵۱۲ بیمار مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر بر حسب سطح آنتی کاردیولپین آنتی بادی و به تفکیک مرحله حاملگی

بحث و نتیجه گیری

تحقیق نشان داد که در سرم ۱۱/۱ درصد از مبتلایان به سقط و مرگ جنین مکرر در ساری آنتی کاردیولپین آنتی بادی وجود داشت. ۴۹/۱ درصد از موارد مثبت، جنین خود را در سه ماه اول حاملگی از دست داده بودند و ۵۰/۹ درصد از موارد مثبت، جنین خود را در سه ماهه دوم و سوم از دست داده بودند. مطالعات اپیدمیولوژیکی فراوانی در مورد آنتی فسفولیپید آنتی بادی بعنوان عامل سقط و مرگ جنین خودبخودی و مکرر انجام شده است که میزان موارد مثبت در منابع مختلف از ۵۱-۵ درصد گزارش شده است (۷)، خلاصه‌ای از این مطالعات که نشان‌دهنده درصد موارد مثبت در هر کدام از مطالعات می‌باشد در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲: شیوع آنتی کاردیولپین آنتی بادی در بیماران مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر در مطالعات مختلف در جهان

منبع	آنتی کاردیولپین (درصد)	تعداد بیمار
Petri (۱۹۸۷)	۱۱	۴۴

مشکوک، ۴۴۷ مورد (۸۷/۴ درصد) آنتی کاردیولپین آنتی بادی منفی بودند. ۴۹/۱ درصد از موارد مثبت آنتی کاردیولپین در سه ماهه اول حاملگی و ۵۰/۹ درصد در سه ماهه دوم و سوم حاملگی مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر شده بودند (جدول شماره ۱) که با محاسبه خطر نسبی (odd's Ratio) برای مرحله حاملگی، احتمال بالا بودن آنتی کاردیولپین آنتی بادی در اتلاف حاملگی در سه ماهه دوم و سوم ۳/۱ برابر بیشتر از سه ماهه اول می‌باشد.

جدول شماره ۱: توزیع مبتلایان به سقط و مرگ جنین مکرر بر حسب مرحله حاملگی به تفکیک سطح آنتی بادی در

ساری ۸۲-۱۳۷۹

مرحله حاملگی	آنتی بادی آنتی کاردیولپین (درصد)	تعداد	مثبت (درصد)	تعداد	منفی (درصد)	تعداد	مشکوک (درصد)	تعداد
سه ماه اول	۴۹/۱	۲۸	۵	۳۳۷	۷۵/۴	۵	۶۲/۵	۳۳۷
سه ماه دوم و سوم	۵۰/۹	۲۹	۳	۱۱۰	۲۴/۶	۳	۳۷/۵	۱۱۰
جمع		۵۷	۸	۴۴۸		۸		۴۴۸

میزان موارد مثبت، منفی و مشکوک به تفکیک مراحل حاملگی در شکل شماره ۱ نشان می‌دهد که ۷/۵ درصد از سقط و مرگ جنینی در سه ماهه اول و ۲۰/۴ درصد در سه ماهه دوم و سوم حاملگی از نظر آنتی کاردیولپین آنتی بادی مثبت بوده است.

در مورد تأثیر آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی در سقط یا مرگ جنین (مرحله از دست رفتن حاملگی) نیز گزارشات متناقضی وجود دارد که بعضی از مطالعات تأثیر این آنتی‌بادی را بیشتر در از دست رفتن حاملگی در ماه‌های اول (۱۶ و ۱۷) و بعضی از مطالعات تأثیر آن را بیشتر در از دست رفتن حاملگی در سه ماهه دوم و سوم دانسته‌اند (۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱).

در مطالعه حاضر موارد مثبت آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی بیشتر در سه ماهه دوم و سوم تشخیص داده شده است که خطر نسبی آن ۳/۱ محاسبه شده است.

بنظر می‌رسد با وجود اینکه تمام محققین عقیده دارند که بین وجود آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی و از دست رفتن حاملگی مکرر ارتباط وجود دارد ولی بدلائل ذیل میزان این ارتباط دارای تنوع و گوناگونی فراوان می‌باشد (۵۱-۵ درصد).

تعریف از دست رفتن حاملگی مکرر در تمام مطالعات یکسان بکاربرده نشده است. با وجود اینکه از نظر اپیدمیولوژی سقط و مرگ جنین بصورت ۳ بار متوالی بعنوان مکرر بیان شده است، در بسیاری از مطالعات و از جمله مطالعه حاضر از دست رفتن حاملگی بصورت ۲ بار متوالی بعنوان مکرر در نظر گرفته شده است.

روش‌های اندازه‌گیری آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی استاندارد نشده است و در هر کدام از تحقیقات بنا به سلیقه محقق موارد مثبت و منفی از همدیگر تفکیک شده است و یا آنتی‌ژنهای بکار برده شده برای بررسی آنتی‌بادی متنوع بوده است، بعنوان مثال در یک تحقیق که ۶ اپی‌توپ آنتی‌ژنی برای بررسی انتخاب شده است و هر دو نوع آنتی‌بادی IgM و IgG اندازه‌گیری شده است میزان موارد مثبت ۵۹ درصد گزارش گردیده است (۲۲) در صورتیکه که در تحقیق دیگری که فقط

۹	۴۸	Howard (۱۹۸۷)
۴۹	۸	Barbai (۱۹۸۸)
۲۲۰	۱۹	Parazzini (۱۹۹۱)
۸۰	۷	Parke (۱۹۹۱)
۱۰۲	۵	Out (۱۹۹۱)
۶۷	۵۰/۷	Blumenfeld (۱۹۹۱)
۵۰۰	۵/۵	Rai (۱۹۹۵)
۸۶۶	۱۷/۳	Yetman (۱۹۹۶)
۱۴۷	۱۶	Branch (۱۹۹۷)

در یک مطالعه (Aoki) که روی ۳۳۴ خانم مبتلا به سقط و مرگ جنینی که بیماری اترایمون دیگری نداشته‌اند انجام شده است ۱۴ درصد از آنها حداقل در مقابل یکی از انواع فسفولیپیدهای ۶ گانه آنتی‌بادی داشته‌اند و بیشترین موارد آنتی‌کاردیولیپین (acL) و آنتی فسفاتیدیک اسید (apA) و آنتی فسفاتیدیل گلیسرول (apG) بوده است (۱۳)، در مطالعه yetman و kutteh ۸۶۶ خانم مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر و ۳۸۸ خانم زائوی سالم از نظر ۵ آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی مورد مطالعه قرار گرفتند که میزان موارد مثبت آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی ۱۷ درصد در خانم‌های مبتلا در مقابل ۴ درصد در خانم‌های سالم گزارش شد (۱۴). در مطالعه ogasawa میزان موارد مثبت در بیماران ۱۸ درصد و در افراد سالم ۹ درصد گزارش شده است (۱۵). در تنها مطالعه در ایران که در ششمین کنگره ایمونولوژی ایران ارائه شده است در بندرعباس اختلاف بین میزان وجود آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی و آنتی‌بادی ضد هسته در خانم‌های مبتلا به سقط و مرگ جنین مکرر اختلاف معنی‌دار وجود داشته است (۱۲). همانطوری که در جدول شماره ۲ نیز نشان داده شده است تعدادی از مطالعات میزان موارد مثبت را ۴۸ درصد و ۵۰ درصد هم گزارش کرده‌اند (۱۰ و ۹).

آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی با در نظر گرفتن موارد زیر بعنوان یکی از عوامل، مورد مطالعه قرار گیرد. ۱- نوع آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی: از بین تمام آنها آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی و لوپوس‌آنتی‌کوآگلوان مهمتر می‌باشند.

۲- مقدار آنتی‌بادی: آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی‌ها در افراد سالم نیز وجود دارند، وجود مقدار افزایش یافته آنتی‌بادی در بروز بیماری مؤثر می‌باشد.

۳- طول مدتی که آنتی‌بادی در بدن وجود دارد: بیشتر موارد از دست رفتن حاملگی مکرر در خانم‌هایی گزارش شده است که آزمایش آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی آنها بصورت مکرر مثبت بوده است (سندرم آنتی‌فسفولیپید) و در افرادی که بصورت گذرا این آنتی‌بادی افزایش پیدا می‌کند اثرات پاتولوژیکی دیده نشده است. در مطالعه Raci ۲۶/۴ درصد از ۵۰۰ بیمار مبتلا به از دست رفتن حاملگی مکرر در آزمایش اول دارای یکی از آنتی‌بادی‌های acL یا LA بوده‌اند در حالیکه در آزمایش ۸ هفته بعد از آن فقط ۵ درصد آنها acL و ۹/۱ درصد LA داشته‌اند (۲۴).

آنتی‌کاردیولیپین از نوع IgG مورد بررسی قرار گرفته است ۱۶ درصد موارد مثبت گزارش شده است (۲۳)، در مطالعه حاضر نیز که فقط آنتی‌کاردیولیپین از نوع IgG مورد بررسی قرار گرفت موارد مثبت ۱۱/۱ درصد گزارش شد.

معیار انتخاب بیماران در تحقیقات مختلف متفاوت بوده است، عبارت دیگر معیارهای ورود به مطالعه در مطالعات مختلف متفاوت در نظر گرفته شده است. مثلاً در بعضی از تحقیقات وجود هر گونه بیماری اتوایمون باعث عدم ورود بیمار به مطالعه گردید. در بعضی دیگر از مطالعات فقط بیمارانی مطالعه شدند که علت خاصی برای از دست رفتن حاملگی شناخته نشده بود. مطالعه حاضر نیز از این نوع می‌باشد.

در مجموع میزان آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی در این مطالعه (۱۱/۱ درصد) با توجه به شرایط مطالعه (وجود دو یا بیشتر از دو بار از دست رفتن حاملگی بعنوان مکرر، اندازه‌گیری یکی از آنتی‌فسفولیپیدها و انتخاب نمونه‌هایی که علت مشخصی برای از دست رفتن حاملگی

نداشته‌اند) با نتایج مطالعات مشابه یکسان می‌باشد.

با توجه به مطالعات مختلف می‌توان پیشنهاد کرد که در شناسایی علل از دست رفتن حاملگی مکرر

منابع

1. Cunnigham FG, et al. Williams Obstetrics. 20 th ed. Philadelphia: Appeltion and Lange, 1997: 1240-1250.
2. Heliodelima F, Fernands C. Prevalence of Anticardiolipin AB in Habitual Aborters Gynecol Obstet Invest 1993: 36: 222-225.
3. Sulani S, Ferriani R A, Santos C M P, Voltario JC. Immunological Evaluation of Patients with Recurrent Abortion. Journal of Reproduction Immunology 2003: 6:111-121.
4. Chakrabarti S, Bhunia C, Bhattacharya DK. The Prevalence of Antiphospholipid Antibodies in Cases of Recurrent Pregnancy Loss. J Assoc Physicians India 1999: 47(5): 496-8.
5. Kutteh WH. Antiphospholipid Antibodies and Reproduction. J Repord Immunol 1997: 35(2): 151-71.
6. Branch D Ware. Antiphospholipid Antibodies and Reproductive Outcome: the Current State of Affairs. Journal of Reproductive Immunology 1998: 38: 75-87.
7. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau TL. Antiphospholipid Syndrome and Recurrent Miscarriages. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2001 : 96: 37-50
8. Kiwamn T, Tusunehisa M, Toshitoka A. Correlation Between Trimestor of Fetal Wastage and Anti Cardiolipin Antibody Titer. Int J Fertility 1991: 3(2): 89-93
9. Howard M, Firkin B, Healy D, Choong S. Lupus Anticoagulant in Women with Multiple Spontaneous Miscarriage. Am J Hematol 1987: 26: 175.
10. Blumenfeld Z, Weiner Z, Lorber M, Sujuw P, Thaler I. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Recurrent Pregnancy wastage: Treatment and Uterine Blood Flow. Obstet Gynecol 1991:78:584-9.
11. Masahike H. Anticardiolipin Antibody and Anti Cardiolipin B-2-Glycoprotein I Antibody in Patient with Recurrent Fetal Miscarriage. J Prinatal Med 1998: 26 384-389.
- ۱۲- ستوده جهرمی، عبدالرضا؛ صفا، امید؛ زارع، شهرام؛ فرشیدفر، غلامرضا؛ ایران، ملیحه: آنتی کاردیولیپین آنتی بادی و آنتی بادی علیه هسته در زنان با سابقه اتلاف حاملگی مکرر. ششمین کنگره ایمونولوژی و آلرژی ایران. تهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۱.
13. Aoki K, Hayashi Y, Hirao Y, Yagami Y. Specific Antiphospholipid Antibodies as a Predictive Variable in Patients with Recurrent Pregnancy loss. Am J Repord Immunol 1993: 29 82-87.
14. Yetman D L, Kutteh WH. Antiphospholipid Antibody Panels and Recurrent Pregnancy Loss: Prevalence of Antiphospholipid Antibodies Compared with Other Antiphospholipid Antibodies. Fertil Steril 1996: 66: 540-546.
15. Branch D W, Silver R, Pierangeli S, Van Leeuwen I, Harris E N. Antiphospholipid Antibodies other than Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss, Fertile Controls and Antiphospholipid Syndrome. Obstet Gynecol 1997: 89 549-555.

16. Branch D W, Silver R M, Blackwell J L, Reading J C, Scott J R. Outcome of Treated Pregnancies in Women with Antiphospholipid Syndrome: an Update of the Urah Experience. *Obstet Gynecol* 1992; 4: 614-620.
17. Oshiro B T, Silver R M, Scott J R, Y H, Branch D W. Antiphospholipid Antibodies and Fetal Death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-493.
18. Barbui T, Cortelazzo S, Galli M, Parazzini F, Radici E, Rossi E, et al. Antiphospholipid Antibodies in Early Repeated Abortions: a Case- Controlled Study. *Fertil Steril* 1988; 50: 589-592.
19. Parke AL, Wilson D, Mater D. The Prevalence of Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Spontaneous Abortion, Women with Successful Pregnancies, and Women Who have Never been pregnant. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1231-1235.
20. Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovoti M, Marelli G, Cortelazzo S. Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77 854-858.
21. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D. Antinuclear Antibody, Lupus Anticoagulant, and Antiphospholipid Antibody in Women with Idiopathic Habitual Abortion: a Controlled Prospective Study of 44 Women. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 601-606.
22. Matzner W, Chong P, Xu G, Ching W. Characterization of Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Spontaneous Abortions. *Thromb Haemost* 1994; 71: 220-4.
23. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, Van Leeuwen I, Harris EN. Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss, Fertile Controls, and Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost* . 1997; 77: 934-7.
24. Rai R, Regan L, Clifford DK, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid Antibodies and Beta (2)- Glycoprotein-I in 500 Women with Recurrent Miscarriage: Results of a Comprehensive Screening Approach. *Hum Repod* 1995; 10: 2001-5.