خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۹ شماره ۳ پاییز ۹۱ (۲۸۰-۲۷۳)

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 با سندروم سقط مکرر

امین خالق‌پرست[۱]، سعید مروتی[۲]

چکیده

سابقه و هدف

یکی از فاکتورهای مطرح در ایجاد ترومبوفیلی در زنان مبتلا به سقط مکرر، پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 است. هدف از این تحقیق، بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با سندروم سقط مکرر به عنوان یکی از عوامل خطر ژنتیکی برای این سندروم بود.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد ـ شاهدی، از میان مراجعین بیمارستان بقیه‌اله و مرکز ناباروری ابن سینا، ۳۰ زن با سابقه سقط مکرر خود به خود با علت نامشخص به عنوان گروه بیمار و ۱۰ زن بدون سابقه سقط مکرر و دارای حداقل دو باروری موفق، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 با واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز و هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم‌های اندونوکلئاز محدودالاثر (PCR-RFLP) بررسی شدند. نتایج به دست آمده از تعیین ژنوتیپ این پلی‌مورفیسم با نرم‌افزار SPSS۱۶ و آزمون کای‌دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

فراوانی آلل موتانت 4G در زنان دچار سقط مکرر ۴۶/۷٪ و در زنان گروه شاهد ۴۰٪ بود. ۶۰٪ زنان دچار سقط مکرر و ۸۰٪ زنان گروه شاهد، برای پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 هتروزیگوت بودند. ۵ نفر از زنان دچار سقط مکرر برای این پلی‌مورفیسم هموزیگوت بودند؛ در حالی که هیچ هموزیگوتی در بین زنان گروه شاهد مشاهده نشد.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در این پژوهش نتوانست بین این پلی‌مورفیسم و سقط مکرر، رابطه معناداری نشان دهد.

کلمات کلیدی: سقط خود به خود، ترومبوفیلی، پلی‌مورفیسم(ژنتیک)، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع I

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۱/۱/۲۱

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد زیست‌شناسی ژنتیک ـ دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی ـ واحد علوم و تحقیقات تهران ـ تهران ـ ایران ـ کدپستی: ۱۵۷۷۷۳۴۹۱۸

۲- PhD ژنتیک انسانی ـ دانشیار مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله(عج) ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

مقدمه

شایع‌ترین عارضه در سه ماهه اول و دوم حاملگی، سقط جنین است. مفهوم سقط جنین، به ختم بارداری پیش از هفته بیستم اطلاق می‌شود. در این میان، زنانی که بیش از دو بار سقط جنین پی‌درپی را تجربه می‌کنند، دچار سقط مکرر هستند(۱). سقط مکرر بیماری چند عاملی است. در نیمی از موارد، علت ناشناخته باقی می‌ماند. اساس ژنتیکی سقط مکرر خودبه‌خودی هنوز به طور دقیق شناخته نشده است؛ اما مطالعه‌های بافت‌شناسی جفت نشان داده که ارتباطی بین عوارض بارداری، پاتولوژی جفت و ترومبوفیلی مادر وجود دارد(۴-۲). سلامت جنین، ارتباط مستقیم با گردش خون مادر دارد. هر عاملی که باعث اختلال در این ارتباط شود، برای جنین زیان‌آور است(۵).

به نظر می‌رسد که ایجاد لخته نابجا یا ترومبوز می‌تواند در مویرگ‌های جفت، باعث اختلال در روند تبادلات مواد بین مادر و جنین شده و نهایتاً منجر به سقط گردد(۶). جهش در پروموتر ژن مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع I (PAI-1)، به عنوان یک فاکتور مهم در بروز ترومبوفیلی در نظر گرفته می‌شود. PAI-1 یک مهارکننده فیزیولوژیک برای فعال شدن پلاسمین در خون است. زمانی که عروق خونی آسیب می‌بینند، PAI-1 از سلول‌های آندوتلیال جداره عروق و پلاکت‌های فعال شده ترشح می‌شود تا از طریق غیر فعال کردن فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن(u-PA و t-PA)، به طور غیر مستقیم از تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و در نتیجه تخریب لخته فیبرین ممانعت کند. پس از تشکیل لخته، ترومبین به منظور جلوگیری از ترومبوسیس سیستماتیک با اتصال به ترومبودولین موجود در سطح سلول‌های عروق، پروتئین C را فعال کرده و باعث کاهش تولید خودش می‌شود. پروتئین C فعال شده(APC) با اثر بر روی سلول‌های آندوتلیال، موجب ترشح t-PA از این سلول‌ها می‌شود. t-PA که فعال‌کننده اصلی فیبرینولیز است، بر روی پروآنزیم پلاسمینوژن موجود در گردش خون اثر کرده و آن را تبدیل به آنزیم پلاسمین می‌کند. از آنجایی که ترمیم و بازسازی بافت مستلزم حل لخته فیبرینی است، پلاسمین لخته فیبرینی را تخریب کرده و قطعات پپتیدی کوچکی را به نام فرآورده‌های تخریبی فیبرین(FDP) باقی می‌گذارد(۷).

PAI-1 در شرایط طبیعی با غلظت پایین در پلاسما حضور دارد و در اثر مسایل کلینیکی، غلظت آن در پلاسما افزایش می‌یابد. افزایش سطح پلاسمایی PAI-1 با پیشرفت بیماری‌های ترومبوتیک، انفارکتوس قلبی و ترومبوز شدید وریدی ارتباط دارد(۱۰-۸). ژن ۱۲/۲ کیلو بازی PAI-1 در انسان در باندهای q۲۲ - ۳. q۲۱ کروموزوم ۷ قرار گرفته است. این ژن حاوی ۸ اینترون و ۹ اگزون است. انتهای '5 توالی DNA گلیکوپروتئین PAI-1 دارای عناصر ضروری TATAA و CCAAT برای اتصال RNA پلی‌مراز است. محل شروع رونویسی bp ۲۵ ، پایین‌دست توالی توافقی TATA قرار دارد. رونویسی از ژن PAI-1 توسط عوامل مختلفی شامل هورمون‌ها، سیتوکین‌ها(خصوصاً اینترلوکین‌ها)، فاکتورهای رشد و آسیب‌های فیزیکی القا می‌شود(۱۳-۱۱). تنوع ژنتیکی ناشی از پلی‌مورفیسم در ژن PAI-1 منجر به تغییر میزان پلاسمایی PAI-1 می‌شود. پلی‌مورفیسم ناشی از دخول یا حذف گوانوزین (4G/5G) در محل ۶۷۵- در ناحیه پروموتر(راه‌انداز)، نقش مهمی در تنظیم بیان ژن PAI-1 ایفا می‌کند. تحت شرایط تحریک با سایتوکین‌ها(مانند: IL-1)، آلل 4G با افزایش سطح رونویسی ژن موجب افزایش میزان PAI-1 در پلاسما می‌شود(۱۴، ۱۲). سطح PAI-1 پلاسمایی تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی است. برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سطح پلاسمایی PAI-1 در افرادی با ژنوتیپ 4G/4G تا ۲۵ درصد بیشتر از افرادی با ژنوتیپ 5G/5G است. مطالعه‌ها بر روی این پلی‌مورفیسم، ارتباط آن را با ترومبوز، بیماری تصلب شرایین و دیگر اختلالات وریدی نشان می‌دهند. هموزیگوتی برای آلل4G با بیماری شریان کرونری، سکته قلبی و سندروم حاد انسداد شرایین ارتباط دارد. محصول آلل 4G ژن PAI-1 به یک فعال‌کننده متصل می‌شود، در حالی که آلل 5G به یک فعال‌کننده و یک سرکوبگر متصل می‌شود که با کاهش رونویسی PAI-1 همراه است. به علت ناتوانی آلل 4G برای اتصال به یک پروتئین سرکوبگر رونویسی، بیان mRNA و سطح پروتئین PAI-1 افزایش می‌یابد(۹). با توجه به اهمیت PAI-1 در هموستاز و نقش آن در ابتلا به ترومبوز وریدی و نیز

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

ارتباط ترومبوز با افزایش احتمال سقط مکرر، در مطالعه حاضر ارتباط پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 با سقط مکرر بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۳۰ زن با سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی با علت نامشخص، به عنوان گروه بیماران و ۱۰ زن بدون سابقه سقط و دارای حداقل دو باروری موفق، به عنوان گروه شاهد از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌ا...(عج) و مرکز ناباروری ابن‌سینا در ماه‌های شهریور تا اسفند سال ۱۳۸۸ با توجه به پرونده پزشکی بیماران و نظر متخصص زنان، انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سایر علل مطرح در سقط از جمله وجود ناهنجاری‌های کروموزومی در جنین، مشکلات آناتومیکی در رحم، اختلالات هورمونی و عفونت‌های مرتبط با سقط بود. جهت ورود به مطالعه و انجام خون‌گیری، از تمامی افراد مورد مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه گرفته شد.

بررسی ژنوتیپ‌ها:

DNA ژنومی از نمونه خون‌هایی که در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شده بود، به روش استاندارد رسوب نمکی استخراج گردید. تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش PCR-RFLP صورت گرفت. آغازگرهای مناسب برای هر پلی‌مورفیسم طراحی شد و سپس واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز(PCR) برای هر جفت آغازگر، بهینه‌سازی شد(جدول ۱). مواد لازم برای واکنش PCR در حجم ۲۰ میکرولیتر، شامل ۴۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲ میلی‌مول $MgCl_2$ ، ۰/۲۵ میلی‌مول dNTPs ، ۰/۴ میلی‌مول از هر جفت آغازگر و ۱ واحد آنزیم Taq پلی‌مراز بود. مراحل انجام روش PCR به ترتیب زیر بر روی نمونه‌های DNA از دو گروه بیمار و شاهد انجام شد. پس از دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه، قطعات DNA برای پلی‌مورفیسم(4G/5G) PAI-1 در ۳۵ سیکل(۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه) تکثیر یافتند و به دنبال آن، مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه انجام شد. صحت انجام PCR با انجام الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۲ درصد تایید شد. RFLP بر روی محصولات PCR برای پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 توسط آنزیم‌های محدودالاثر BseRI مطابق دستورالعمل شرکت تولیدکننده آنزیم انجام شد. سپس قطعات حاصل از RFLP بر روی ژل آگاروز ۳ درصد الکتروفورز شد و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی مشاهده گردید. محصول PCR برای پلی‌مورفیسم PAI-1 (4G/5G) ، ۱۴۸ bp طول دارد(شکل ۱). آلل نرمال برای آنزیم BseR I هیچ توالی قابل شناسایی ندارد، اما در آلل جهش یافته، به علت جهش رخ داده، یک جایگاه شناسایی برای آنزیم ایجاد می‌شود. حاصل این تغییر، ایجاد دو قطعه ۱۱۰ bp و ۳۸ bp پس از هضم آنزیمی است. باند ۳۸ bp به علت کوچکی اندازه در ژل آگاروز ۳ درصد مشاهده نمی‌شود؛ بنابراین، ملاک بررسی برای تعیین ژنوتیپ 4G/5G ، باند ۱۱۰ bp است (شکل۲).

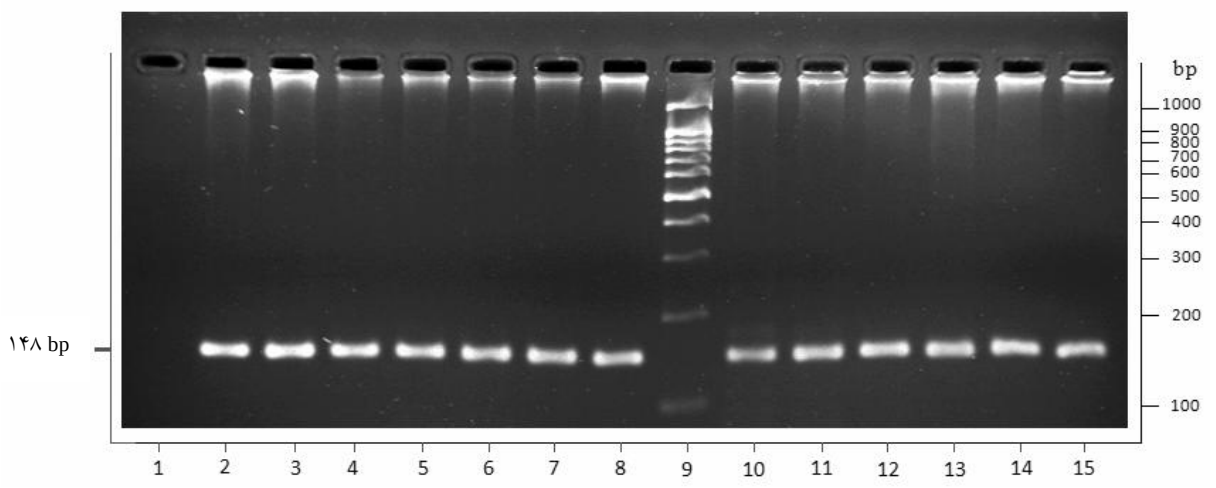
جدول ۱: توالی آغازگرها، آنزیم‌های محدودالاثر و محصولات PCR و RFLP پلی‌مورفیسم(4G/5G) در پروموتر ژن PAI-1

پلی‌مورفیسم	توالی آغازگرها	محصول PCR (bp)	آنزیم محدودالاثر	محصول RELP (bp)
PAI-1-675 4G/5G	F: 5'-CAC AGA GAG AGTCTG GAC ACG TGA-3' R: 5'-TGC AGC CAG CCA CGT GAT TGT CTA G-3'	۱۴۸	BseR I	(۱۴۸)* (۱۱۰ ،۳۸)**

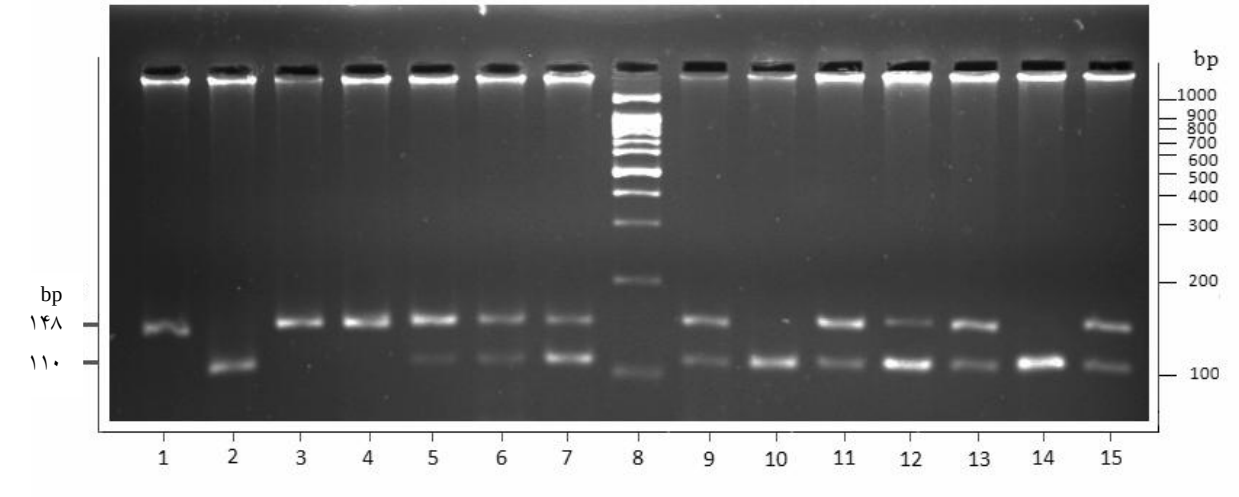
* آلل نرمال

** آلل موتانت

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]



شکل ۱: نتایج الکتروفورز محصول PCR برای جفت آغازگر(4G/5G) PAI-1. ۱ : کنترل منفی، ۸ – ۲ و ۱۵– ۱۰: باند 148 bp محصول PCR ، ۹ : DNA Ladder (۱۰۰ bp).



شکل ۲: نتایج الکتروفورز محصولات PCR پس از RFLP برای پلی‌مورفیسم(4G/5G) PAI-1 . ۱: نمونه محصولات PCR قبل از RFLP ، ۴، ۳ : نرمال ، ۱۵، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۹، ۷، ۶، ۵ : هتروزیگوت، ۱۴، ۱۰، ۲: هموزیگوت، ۸ : DNA Ladder (۱۰۰ bp).

آنالیز آماری:

نتایج به دست آمده از تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 برای سه حالت نرمال، هتروزیگوت و هموزیگوت در دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۶ و آزمون کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج برای این آزمون با $p< ۰/۰۵$ معنادار تلقی گردیدند.

یافته‌ها

با توجه به نتایج مشاهده شده در الکتروفورز محصول RFLP، ژنوتیپ هر فرد برای پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 مشخص شد. فراوانی آلل موتانت 4G در زنان دچار سقط مکرر۴۶/۷ درصد و در زنان گروه شاهد ۴۰ درصد بود؛ اما این اختلاف به لحاظ آماری معنادار نبود. فراوانی پلی‌مورفیسم 4G/5G در میان زنان دچار سقط مکرر و زنان گروه شاهد به ترتیب ۷۶/۷ و ۸۰ درصد بود. ۱۸ نفر از زنان دچار سقط مکرر (۶۰٪) و ۸ نفر از زنان گروه شاهد(۸۰٪) برای این پلی مورفیسم هتروزیگوت بودند. ۵ نفر از زنان دچار سقط مکرر برای این پلی‌مورفیسم هموزیگوت بودند؛ اما هیچ هموزیگوتی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

در بین زنان گروه شاهد مشاهده نشد. ۷ نفر از ۳۰ زن دچار سقط مکرر (۲۳/۳ ٪) و ۲ نفر از ۱۰ زن گروه شاهد(۲۰ ٪) فاقد پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 بودند(جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم 4G/5G در پروموتر ژن PAI-1 در زنان دچار سقط مکرر و زنان نرمال

	نمونه (n= ۳۰)	شاهد(n= ۱۰)
ژنوتیپ		
4G/4G + 4G/5G	(۷۶/۷) ۲۳	(۸۰) ۸
4G/4G	(۱۶/۷) ۵	(۰) ۰
4G/5G	(۶۰) ۱۸	(۸۰) ۸
5G/5G	(۲۳/۳) ۷	(۲۰) ۲
آلل		
4G	(۴۶/۷) ۲۸	(۴۰) ۸
5G	(۵۳/۳) ۳۲	(۶۰)۱۲

در مقایسه بین دو گروه، در هیچ یک از ژنوتیپ‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد.

بحث

برای لانه گزینی موفق، تهاجم سیتوتروفوبلاست به عمق مناسب آندومتر رحم حیاتی است. این پدیده، لنگری برای جنین ایجاد می‌کند و سازگاری چرخه جفتی- رحمی را پیش می‌برد. به نظر می‌رسد، u-PA ، گیرنده u-PA و PAI-1 ، پروتئولیز و بازسازی بافت مادر را طی تهاجم تروفوبلاستی بر عهده دارند. در بارداری‌های موفق، این سیستم شدیداً برای ایجاد تعادل مناسب بین تشکیل ماتریکس خارج سلولی و فیبرین، تحت کنترل و تنظیم است. به علاوه، لخته‌های خونی درون وریدی و افزایش فیبرین فضای بین پرزهای جفت، از جمله یافته‌های مورفولوژیک رایج در بافت‌های سقط خود به‌خودی هستند که اختلال در هموستاز را نشان می‌دهند(۱۵). ارتباط بین پلی‌مورفیسم(4G/5G) ۶۷۵- و سقط مکرر همیشه مورد سؤال بوده است.

گریس و همکاران در فرانسه، غلظت بالاتر PAI-1 را در زنان دچار سقط مکرر اولیه گزارش کرده و نشان دادند که پروتئولیز وابسته به پلاسمین ناقص از طریق محدود کردن رشد و نمو تروفوبلاست، افزایش جذب فیبرین در چرخه اولیه جفتی و یا هر دو، می‌تواند باعث سقط مکرر شود. غلظت پلاسمایی PAI-1 به پلی‌مورفیسم (4G/5G) ۶۷۵- مربوط است. هموزیگوت بودن برای ژنوتیپ حذف(4G/5G) با غلظت بالاتر PAI-1 نسبت به ژنوتیپ اضافه شدن(5G/5G) ارتباط دارد و بنابراین باعث کاهش فعالیت فیبرینولیتیک می‌شود(۱۵). هم‌چنین، گوان و همکاران در چین در یک مطالعه گسترده پس از بررسی ۱۲۷ زن با حداقل سه سقط مکرر نامشخص در سه ماهه اول حاملگی و ۱۱۷ زن دارای حداقل یک بارداری بدون سابقه سقط یا دیگر عوارض شدید حاملگی(تشنج حاملگی، تولد نوزاد مرده)، در سال ۲۰۰۵ گزارش دادند که فراوانی ژنوتیپ 4G/4G و آلل 4G در زنان دچار سقط مکرر، بیشتر از گروه کنترل است و نتیجه گرفتند که رابطه معناداری بین ژنوتیپ 4G/4G و سقط مکرر اولیه وجود دارد(۱۶). ورا و همکاران در هند نیز پس از بررسی ۸ زن با سابقه سقط با علت نامشخص در سال ۲۰۰۹ گزارش کردند که سه زن برای آلل 4G هموزیگوت بودند. بررسی هیستومورفولوژی بافت جفت در این سه زن، وجود لخته در رگ و نکروز ناشی از وقفه در گردش خون به علت ایجاد لخته را در بافت پرزها نشان می‌دهد(۱۷).

ولف و همکاران در آلمان، ارتباط بین عوامل دخیل در هیپوفیبرینولیز را با سقط مکرر مورد بررسی قرار دادند و در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که ۵۱٪ زنان دچار سقط مکرر و ۴۹٪ زنان گروه کنترل، برای موتاسیون 4G در ژن PAI-1 هتروزیگوت و ۳۵٪ زنان دچار سقط مکرر و ۳۱٪ زنان گروه کنترل برای این موتاسیون هموزیگوت هستند. با توجه به این نتایج، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم 4G/5G در ژن PAI-1 و سقط مکرر وجود ندارد و سقط جنین با آلل 4G مرتبط نیست(۱۸). سوتیریادیس و همکاران در یونان، شیوع نقص‌های فیبرینولیتیک را در میان زنان دچار سقط مکرر و زنان گروه کنترل مقایسه کرده و در سال ۲۰۰۷ گزارش کردند که پلی‌مورفیسم PAI-1(4G/5G) و افزایش فعالیت مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن، ارتباط معناداری با سقط مکرر ندارند(۱۹).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

چنک و همکاران در آلمان، پلی‌مورفیسم(PAI-1(4G/5G را در میان ۶۹ زن حامله دچار ترومبوز وریدی و ۳۹ زن حامله دچار سقط خودبه‌خودی مورد بررسی قرار دادند و در سال ۲۰۰۸ گزارش کردند که در مقایسه با گروه کنترل، فراوانی آلل‌های 4G (ژنوتیپ 4G/4G یا 4G/5G) در زنان حامله دچار ترومبوز وریدی به طور معناداری بالاتر است. در حالی که این فراوانی در زنان حامله دچار سقط با وجود این که بیشتر از گروه کنترل بود، به لحاظ آماری معنادار نبود. آن‌ها از این یافته‌ها نتیجه می‌گیرند که این ژنوتیپ‌ها در حاملگی فقط با ترومبوز وریدی و نه با سقط ارتباط دارند(۲۰). در مطالعه حاضر نیز، از ۳۰ زن دچار سقط مکرر، ۱۸ نفر (۶۰٪) هتروزیگوت و ۵ نفر(۱۶/۷٪) هموزیگوت برای پلی‌مورفیسم 4G/5G بودند. در حالی که هیچ هموزیگوتی در میان زنان گروه کنترل مشاهده نشد. فراوانی آلل 4G در زنان دچار سقط مکرر ۴۶/۷٪ و در زنان گروه کنترل۶۰٪ بود. با توجه به نسبت افراد واجد موتاسیون 4G در ژن PAI-1 در دو گروه از زنان ایرانی مورد بررسی(۷۶/۷٪ در زنان دچار سقط مکرر و ۸۰٪ در زنان گروه کنترل)، ارتباطی بین این موتاسیون و سقط مکرر وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه با وجود این که شیوع پلی‌مورفیسم PAI-1 (4G/5G) در زنان دچار سقط مکرر، بیشتر از گروه کنترل است، این اختلاف به لحاظ آماری معنادار نیست. نتایج به دست آمده در این پژوهش نتوانست بین این پلی‌مورفیسم و سقط مکرر، رابطه معناداری نشان دهد.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر مهران آزاده و رضا پایون در بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌ا...(عج) و کارشناسان مرکز تحقیقات بیولوژی ـ مولکولی ـ دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...(عج) به ویژه خانم‌ها زهرا سفیری، فاطمه پورعلی و عذرا باقری که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند و نیز از هم فکری آقایان دکتر محمود جدی تهرانی و فخرالدین ریحانی ثابت در پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی ـ ابن سینا، کمال تشکر و امتنان را داریم.

References :

1- Aruna M, Reddy BM. Recurrent spontaneous abortions: An overview of the genetic and non-genetic backgrounds. Int J Hum Genet 2006; 6(2): 109-117.
2- James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(3): 326-31.
3- Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 111.
4- Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24(1): 17-24.
5- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, *et al*. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132(2): 171-96.
6- Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet Gynecol 2001; 98(6): 1041- 4.
7- Southern D, Ens GE. Normal Hemostasis. In: Rodak BF. Dignostic Hematology. Philadelphia: W.B.Sanders Company; 1995. p. 466-80.
8- Lawrence DA, Strandberg L, Ericson J, Ny T. Structure-function studies of the SERPIN plasminogen activator inhibitor type 1. Analysis of chimeric strained loop mutants. J Biol Chem 1990; 265(33): 20293-301.
9- Festa A, D'Agostino R, Rich SS, Jenny NS, Tracy RP, Haffner SM. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics, and non-Hispanic whites. Circulation 2003; 107(19): 2422-7.
10- Bosma PJ, van den Berg EA, Kooistra T, Siemieniak DR, Slightom JL. Human plasminogen activator inhibitor-1 gene. Promoter and structural gene nucleotide sequences. J Biol Chem 1988; 263(19): 9129-41.
11- Dupont DM, Madsen JB, Kristensen T, Bodker JS, Blouse GE, Wind T, *et al*. Biochemical properties of plasminogen activator inhibitor-1. Front Biosci 2009; 14: 1337-61.
12- Healy AM, Gelehrter TD. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 in HepG2 human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. J Biol Chem 1994; 269(29): 19095-100.
13- Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG, Brummel-Ziedins, Katheleen. Blood cuagulation and fibrnolysis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe s Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2004. p. 679-740.[Vol 1]

14- Dupont DM, Madsen JB, Kristensen T, Bodker JS, Blouse GE, Wind T, *et al*. Biochemical properties of plasminogen activator inhibitor-1. Front Biosci 2009; 14: 1337-61.

15- Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, *et al*. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. Clin Chem 2003; 49(7): 1081-6.

16- Guan LX, Du XY, Wang JX, Gao L, Wang RL, Li HB, *et al*. Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous abortion. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2005; 22(3): 330-3.[Article in Chinese]

17- Vora S, Shetty S, Khare M, Ghosh K. Placental histomorphology in unexplained foetal loss with thrombophilia. Indian J Med Res 2009; 129(2): 144-9.

18- Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, *et al*. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33(3): 134-7.

19- Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2007; 109(5): 1146-55.

20- Schenk JF, Stephan B, Zewinger S, Speer T, Pindur G. Comparison of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in females with venous thromboembolism during pregnancy or spontaneous abortion. Clin Hemorheol Microcirc 2008; 39(1-4): 329-32.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 9(3): 273-280

Original Article

Association between the PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and recurrent miscarriage

Khaleghparast A.[1], Morovvati S.[2]

[1]Science and Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Research Center of Human Genetic of Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

One of the factors known to cause thrombophilia in women with unexplained recurrent spontaneous abortion (RSA) is the 4G/5G polymorphisms in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1). This study aimed to determine the association between RSA and this polymorphism in Iranian patients.

Materials and Methods

In this case-control study, 30 patients with the background of two or more consecutive unexplained abortions and 10 women with at least two live births without a miscarriage who referred to Baqiyatallah hospital and Avicenna Infertility Clinic were analyzed for the PAI-1 4G/5G promoter polymorphism by the PCR-RFLP method. Results achieved from estimating the genotype of this polymorphism were analyzed by the SPSS16 and Chi Square.

Results

4G allele frequency was 46.7 % in the patient group and 40% in the control group. Frequency of the PAI-1 4G/5G promoter polymorphism was 76.7% in patients and 80% in controls. For PAI-1 4G/5G promoter polymorphism, 60% of patients and 80% of controls were heterozygote. Furthermore, 16.7% of patients were homozygote, though there were not any homozygote in controls.

Conclusions

These findings failed to support the relationship between PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and the increasing risk of RSA in evaluated Iranian women.

Key words: Spontaneous Abortion, Thrombophilia, Polymorphism(Genetic), Plasminogen Activator Inhibitor 1

Received: 8 Oct 2011
Accepted: 9 Apr 2012

Correspondence: Khaleghparast A., MSc of Biology-Genetics. Faculty of Sciences, Tehran Science and Research Branch, Islamic Azad University.
P.O.Box: 157774918, Tehran, Iran. Tel: (+9821)88506576; Fax : (+9821) 88679546
E-mail: *keyvan_1878@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-01]