ORIGINAL ARTICLE

Association of HLA-G Null Allele Polymorphism in Women with Threatened Abortion in Comparison with Control

Ebrahim Naghavian[1],
Saeid Abediankenari[2],
Zahra Rahmani[3],
Zeinab Nazari[3],
Mina Chabaki[4]
Ahad Alizadeh[5],
Faramarz Farzad[1],
Hadi Nataj[6]

[1] MSc Student in Immunology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Obstetrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Laboratory Science Student Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] PhD Student in Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] MSc in Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 24, 2013 ; Accepted Jan 25, 2014)

Abstract

Background and purpose: Abortion has several types, and different reasons are associated with pregnancy loss. Immunological mechanism is one of the abortion causes. HLA-G is a non-classical molecule of type Ib MHC that has limited polymorphism and mainly express on fetal trophoblastic cell, therefore, it has been suggested that this has a potential role in maintaining fetal–maternal relationship. The aim of this study was to assess the HLA-G null allele polymorphism in women with threatened abortion (TA) in comparison with controls.

Material and Methods: In a case-control study, five milliliters of peripheral blood was taken from 101 women who had experienced TA and control group too. All subjects gave informed consent and agreed to give blood sample for HLA-G polymorphism analaysis.DNA was extracted from the samples and using restriction enzyme, polymerase chain reaction (RFLP PCR) had been done. Data was analyzed with SPSS 18.

Results: In this study, 202 women with TA and normal pregnant women ages 17-37 were assessed. 59% of TA women show heterozygotes and 25% functional homozygote genotypes that have significant difference in comparison with the control group ($P<0.001$). There was not any significant difference in another genotype and allele among groups.

Conclusion: The outcome of this study shows that the frequency of heterozygote and functional homozygote genotypes has a significant relation with TA women and so this suggests that null allele screening could be an index in disease indication and treatment in recurrent and threatened abortion patients.

Keywords: HLA-G, threatened abortion, genotype, functional homozygote

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(Supple 1): 2-7 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۲ (۷-۲)

بررسی ارتباط ژنوتیپ آلل NULL ژن HLA-G در زنان تهدید به سقط در مقایسه با گروه کنترل

ابراهیم نقویان[۱]
سعید عابدیان کناری[۲]
زهرا رحمانی[۳]
زینب نظری[۳]
مینا چباکی[۴]
احد علیزاده[۵]
فرامرز فرزاد[۱]
هادی نتاج[۶]

چکیده

سابقه و هدف: سقط جنین انواع مختلفی دارد که علل متفاوتی در ایجاد آن دخیل می‌باشند. یکی از دلایل سقط، مکانیسم‌های ایمونولوژیک می‌باشد. مولکول HLA-G، یک مولکول غیر کلاسیک آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی کلاس یک با پلی‌مورفیسم محدود می‌باشد که عمدتاً برروی سلول‌های تروفوبلاست جنینی ظاهر شده و از این رو گمان می‌رود تغییرات در این ژن درتولرانس بین مادر و جنین نقش داشته باشد. هدف از این مطالعه، بررسی نقش ژنوتیپ آلل نول (Null) ژن HLA-G در زنان تهدید به سقط در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مورد شاهدی، نمونه خون محیطی ۱۰۱ بیمار تهدید به سقط و ۱۰۱خانم با بارداری طبیعی با کسب رضایت آگاهانه گرفته شد. پس از استخراج DNA، با استفاده از آنزیم محدودالأثر، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (RFLP PCR) انجام شد.

یافته‌ها: در این تحقیق ۲۰۲ خانم تهدید به سقط و خانم حامله با بارداری طبیعی در سنین ۱۷ تا ۳۷ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵۹ درصد بیماران تهدید به سقط، ژنوتیپ هتروزیگوت و هم‌چنین ۲۵ درصد آن‌ها ژنوتیپ هموزیگوت فانکشنال (غیر null) را نشان دادند که نسبت به افراد سالم تفاوت معنی‌داری داشت ($p <$ ۰/۰۰۱). در ژنوتیپ دیگر و هم‌چنین آلل‌ها اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p =$ ۰/۸۹).

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت و هموزیگوت فانکشنال ارتباط معنی‌داری با بیماران تهدید به سقط دارد و بنابراین پیشنهاد می‌شود غربالگری الل null در بیماران با سقط مکرر و تهدید به سقط به عنوان شاخصی برای پیش‌آگهی بیماری، مورد بررسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: HLA-G، تهدید به سقط، ژنوتیپ، هموزیگوت فانکشنال

مقدمه

سقط به معنی پایان یافتن حاملگی چه به صورت خودبه خودی و چه عمدی قبل از رسیدن جنین به تکامل کافی برای ادامه حیات است. به طورقراردادی سقط معمولاً به عنوان پایان یافتن حاملگی قبل از هفته

مولف مسئول: سعید عابدیان کناری- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک E-mail:abedianlab@yahoo.co.uk
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی، کمسیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشجوی دکترای آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۶/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۲/۱۰/۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۲/۱۱/۵

۲۰ حاملگی و یا در وزن کم‌تر از ۵۰۰ گرم هنگام تولد، تعریف می‌شود. یکی از انواع مشکلات زنان باردار، تهدید به سقط است. تظاهرات بالینی بیمار تهدید به سقط به صورت خون‌ریزی واژینال، با و یا بدون درد شکمی وسرویکس بسته در نیمه اول حاملگی بوده و جنین در داخل حفره رحمی زنده می‌باشد.

تهدید به سقط از جمله موارد بسیار شایع بوده که در ۳۰ تا ۴۰ درصد خانم‌های باردار رخ می‌دهد به طوری‌که تقریباً نیمی از این زنان دچار سقط جنین می‌شوند(۳- ۱). مطالعات گذشته نشان می‌دهد که حدود ۵ درصد از زوجین از سقط‌های ایمونولوژیک رنج می‌برند که این مقدار از حاملگی چهارم به بعد به حدود ۴۰ درصد می‌رسد(۴). با این وجود اطلاعات کافی در مورد میزان شیوع سقط به واسطه HLA-G در دسترس نیست.

در طی حاملگی، سیستم ایمنی مادر در تماس نزدیک با بافت‌ها و سلول‌های جنین نیمه آلوژن قرار می‌گیرد بنابراین باید مکانیسم‌هایی اختصاصی برای تعدیل سیستم ایمنی مادر وجود داشته باشد(۵). مولکول HLA-G مولکولی غیرکلاسیک از کلاس 1b است که در کروموزوم شماره ۶ در مکان 6p21.3 قرار دارد که عمدتاً روی سلول‌های تروفوبلاست جفتی تظاهر پیدا می‌کنند. این مولکول چهار ایزوفرم متصل به غشا (G1، G3،G2 و G4) و سه ایزوفرم ترشحی (G5 ،G6 و G7) دارد(۷،۶). پیشنهاد شده است که این مولکول نقش مهمی در حفاظت جنین از حملات سیستم ایمنی مادر ایفا می‌کند. این حملات عمدتاً از طریق سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cell) مادری انجام می‌شود(۱۱- ۸). اثرات مهاری مولکول HLA-G از طریق اتصال مستقیم به گیرنده‌های مهاری شبه ایمونوگلوبولینی نسخه ۲ (ILT2/CD85j/LILRB1) و ۴ (ILT4/CD85d/LILRB2) و هم‌چنین گیرنده شبه ایمونوگلوبولینی کشنده (KIR)2DL4(CD158d)، که به طور جداگانه روی سلول‌های متفاوت سیستم ایمنی بروز می‌یابند، انجام می‌پذیرد(۱۱،۷). امروزه ۵۰ الل برای این مولکول شناسایی شده است که ۱۵ پروتئین با ساختاری متفاوت را کد می‌نماید که شامل همه ایزوفرم‌ها می باشند(۱۳،۱۲). الل null در اثر نوعی حذف سیتوزین در موقعیت ۱۳۰ و در اگزون ۳ به وجود می‌آید که باعث ایجاد یک کدون پایان در اگزون ۴ شده و منجر به عدم بیان مولکول‌های G1، G5 و G4 شده و در نتیجه مولکول به صورت کاهش یافته بیان می‌شود(۱۱).

در مقابل الل نول که طبق مطالعات گذشته به صورت فاقد عملکرد ذکر گردیده است، الل فانکشنال وجود دارد که در حقیقت جهش در آن رخ نداده و توانایی بروز پروتئین کامل را دارد. بر این اساس ژنوتیپ‌ها نیز به سه دسته هموزیگوت نول (فاقد عملکرد)، هتروزیگوت و هموزیگوت فانکشنال (دارای عملکرد) تعریف می‌شوند. از آن‌جایی‌که نقش احتمالی الل null در حفظ حاملگی و یا رد آن به درستی مشخص نشده است لذا با توجه به تناقض های موجود و هم‌چنین در نظر گرفتن این مسأله که الل null، تنها ایزوفرم‌های G4،G1 وG5 را ایجاد نمی‌کند و سایر ایزوفرم‌ها را نیز به وجود می‌آورد بنابراین انجام تحقیقات بیش‌تر ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین در این مطالعه، چند شکلی الل null در خانم‌های باردار تهدید به سقط در مقایسه با خانم‌های باردار سالم مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد- شاهدی و بر روی زنان باردار سقط کرده و یا تهدید به سقط که توسط فوق تخصص زنان و زایمان تشخیص داده شده، در مقابل گروه شاهد که زنانی هستند که بارداری و وضع حمل طبیعی داشته و هیچ سابقه‌ای از سقط در آن‌ها دیده نمی‌شود، انجام پذیرفت. معیار ورود به مطالعه داشتن سابقه سقط با علت ناشناخته بوده و معیارهای

خروج نیز سقط‌های با علت شناخته شده‌ای مانند فاکتورهای اندوکرینی مثل دیابت، اختلالات غدد مثل هیپر و هیپوتیروئیدیسم، ناهنجاری‌های آناتومیک مثل رحم دو شاخ، اختلالات ایمیون دیگر مثل آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی، سقط‌های ناشی از عوامل میکروبی مثل سرخجه، توکسوپلاسما و غیره و هم‌چنین ناهنجاری‌های کروموزومی نظیر آناپلوییدی‌ها می‌باشند. متغیرهای مورد مطالعه ازنظر سن و مدت حاملگی همسان‌سازی شده‌اند. با توجه به این‌که ۸۰ درصد از سقط‌ها در شش ماهه نخست حاملگی اتفاق می‌افتد، نمونه‌گیری از همه خانم‌های باردار تهدید به سقط و نیز گروه کنترل قبل از هفته ۲۰ حاملگی انجام می‌شود. در این مطالعه تعداد ۱۰۱ خانم تهدید به سقط در مقابل ۱۰۱ خانم کنترل با بارداری طبیعی مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵ سی سی نمونه خون محیطی از افراد تهدید به سقط و سقط کرده (حداکثر تا ۴۸ ساعت پس از سقط) و هم‌چنین از گروه شاهد گرفته و سریعاً به آزمایشگاه تحقیقاتی ارسال شد.

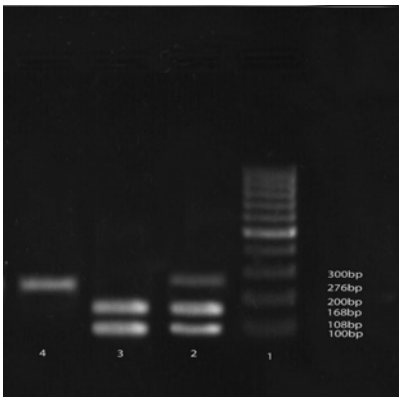
جداسازی DNA

جداسازی DNA با استفاده از کیت تجاری (کیت استخراج DNG PLUS شرکت سیناژن، تهران، ایران) و طبق دستورالعمل آن صورت گرفت و غلظت و خلوص DNA از طریق دستگاه بیوفتومتر و سپس آگارز ۱ درصد چک شد. پس از جداسازی DNA از نمونه‌ها، تا زمان انجام آزمایشات در یخچال ۷۰- نگه داری شدند.

PCR-RFLP

برای بررسی پلی‌مورفیسم الل null، ابتدا قطعه ژنی حاوی این الل یعنی اگزون ۳ به کمک روش PCR و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (جدول شماره ۱) تکثیر یافته و سپس به منظور اطمینان از تکثیر ژن مورد نظر، نمونه‌ها برروی آگارز ۱ درصد برده شد. ۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومیک استخراج شده در مخلوطی شامل ۰/۵ پیکومول از هر جفت آغازگر، ۲/۵ میکرولیتر بافر 10X، ۲ میلی‌مول mgcl2، ۱/۵ میکرومول dNTP، ۰/۲ میکرولیتر (۵ واحد) آنزیم Taq DNA Polymerase (فرمنتاز) در نهایت با آب مقطراستریل به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانده شد. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز با پروتکل دمایی (دناتوراسیون دمایی اولیه در ۹۴ درجه به مدت ۲ دقیقه، ۱۰سیکل با پروتکل ۹۴ درجه با مدت ۱۵ ثانیه، ۶۳ درجه ۳۰ ثانیه و ۶۸ درجه ۱ دقیقه ۲۹ سیکل بعدی با پروتکل زیر انجام می‌شود:

۹۴ درجه با مدت ۱۵ ثانیه، ۵۴/۷ درجه به مدت ۳۰ ثانیه و ۶۸ درجه به مدت ۱ دقیقه و در نهایت مرحله extension در۷۲ درجه و به مدت ۸ دقیقه) در دستگاه ترموسایکلر اپندروف (آلمان) صورت گرفت(۱۴). بعداز انجام PCR و استحصال محصول، به منظور آگاهی از وجود و یا عدم وجود جایگاه برش در DNA مورد نظر، ۷ لاندا DNA به مدت ۲۴ ساعت با ۰/۵ میکرولیتر (۲ واحد) آنزیم PpuM-I (فرمنتاز)، ۱/۵ لاندا بافر تانگو و ۶ لاندا آب مقطراستریل، انکوبه شده و پس از این مدت محصول مجاور شده با آنزیم روی ژل ۲ درصد آگارز حاوی اتیدیوم بروماید،آنالیز شد. اگر جایگاه برش برای آنزیم PpuM-I در اگزون ۳،ژن HLA-G وجود نداشته باشد، محصول به همان صورت ۲۷۶bp باقی می‌ماند و الل، null به شمار می‌آید، اما در صورت وجود جایگاه برش، آنزیم DNA را با دو قطعه ۱۶۸ و ۱۰۸ جفت بازی می‌شکند و الل، null محسوب نمی‌شود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره۱: پلی مورفیسم الل null ژن HLA-G که در فرم هتروزیگوت در یک والد الل Null بوده و در والد دیگرالل Null

وجود ندارد. یعنی یک باند ۲۷۶ روی یک کروموزوم و وجود دو باند ۱۶۸ و ۱۰۸ روی کروموزوم دیگر وجود دارد

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر DNA الگو

پرایمر	Tm (°C)	آنزیم محدودلأثر	طول قطعات ایجادشده	طول قطعات اولیه
F:5´-CAC ACC CTC CAG TGG ATG AT-3´ R:5´- GGT ACC CGC GCG CTG CAG CA -3´	۶۱	PpuM-I	۱۶۸+۱۰۸	۲۷۶

تحلیل‌های آماری به کار رفته شامل روش‌های مبتنی بر جداول پیشایندی برای بررسی وجود ارتباط در متغیرهای کیفی و آزمون‌های پارامتری t test و آنالیز واریانس جهت مقایسه شاخص‌های مرکزی در دو یا چند گروه می‌باشد. رگرسیون لجستیک برای محاسبه اثر ژنوتایپ و آلل‌ها در بروز بیماری در شرایطی که اثر متغیرهای مداخله گر کنترل شده است، استفاده شد. نرم‌افزار به کار رفته، SPSS18 می‌باشد.

یافته ها

در این مطالعه، پلی‌مورفیسم آلل null ژن HLA-G در خانم‌های تهدید به سقط در مقابل گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت. ۱۰۱ خانم با سابقه تهدید به سقط به عنوان مورد و ۱۰۱ خانم حامله بدون سابقه سقط به عنوان شاهد بررسی شدند. طیف سنی افراد در گروه مورد ۱۷ تا ۳۷ سال با میانگین و انحراف معیار ۴/۴ ±۲۵/۱ و در گروه شاهد نیز ۱۸ تا ۳۷ سال با میانگین و انحراف معیار ۴/۳±۲۶ بود. مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲: مشخصات دموگرافیک افراد تهدید به سقط (مورد) و افراد با بارداری طبیعی (کنترل)

متغیر	گروه ها		سطح معنی داری
	گروه مورد (n=۱۰۱)	گروه شاهد (n=۱۰۱)	
سن(سال)	۴/۴ ±۲۵/۱	۹/۴±۲۶	۰/۲۰۳
مدت حاملگی(ماه)	۱۳/۹ ±۳/۱	۱۴/۵±۳/۳	۰/۴۴

آنالیز آماری اختلاف معنی‌داری را در نسبت سن و مدت حاملگی در دوگروه بیمار و کنترل نشان نداد که این مسأله نشان دهنده همسان‌سازی در این مطالعه می‌باشد (p=۰/۲). در مجموع از ۱۰۱ بیمار تهدید به سقط ۱۷ نفر (۱۶/۸ درصد) هموزیگوت null، ۵۹ نفر (۵۸/۴ درصد) هتروزیگوت و ۲۵ نفر (۲۴/۸ درصد) هموزیگوت فانکشنال می‌باشند. این میزان برای گروه کنترل به ترتیب ۲۷ (۲۶/۷ درصد)، ۳۰ (۲۹/۷ درصد) و ۴۴ (۴۳/۶ درصد) بود. توزیع فراوانی ژنوتیپی وآللی در دو گروه بیماران تهدید به سقط و گروه کنترل در جدول شماره ۳ خلاصه شده است.

جدول شماره ۳:

	متغیر	بیماران (درصد)	کنترل (درصد)	OR(CI 95%)	سطح معنی‌داری
ژنوتیپ	هموزیگوت null	(۱۶/۸)۱۷	(۲۶/۷)۲۷	۱/۰۵۷ (۰/۴۸–۲/۰۳)	۰/۸۹
	هتروزیگوت	(۵۸/۴)۵۹	(۲۹/۷)۳۰	۳/۷۸ (۱/۸–۶/۷۱)	p < ۰/۰۰۱
	هموزیگوت فانکشنال	(۲۴/۸)۲۵	(۴۳/۶)۴۴	–	p < ۰/۰۰۱
الل	null	(۴۶)۹۳	(۴۱/۶)۸۴	۱/۱۹ (۰/۸۹–۱/۷۷)	۰/۴۲
	فانکشنال	(۵۴)۱۰۹	(۵۸/۴)۱۱۸		

آزمون نیکویی برازش Hosmer and Lemeshow (Chi-square=4.4, df=8, p=0.82)

بحث

در این مطالعه، پلی‌مورفیسم الل null ژن HLA-G در زنان تهدید به سقط در مقایسه با زنان باردار سالم مورد بررسی قرار گرفت که در آن ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های هتروزیگوت الل null و هموزیگوت فانکشنال و بیماری تهدید به سقط مشاهده گردید (p <۰/۰۰۱). علاوه بر این بین ژنوتیپ های دیگر و هم‌چنین الل‌ها ارتباط معنی‌داری با بیماری یافت نشد (p =۰/۸۹).

Yan و همکاران با مطالعه بر روی ۶۹ خانم سقط کرده در مقایسه با ۱۴۶ خانم باردار طبیعی نشان دادند که توزیع الل null در گروه مورد و گروه شاهد به ترتیب ۰/۷ درصد و ۱/۴ درصد بوده است و فردی با ژنوتیپ هموزیگوت null در مطالعه آن‌ها دیده نشده

است(۱۵). در مطالعه Pfeiffer و همکاران که بر روی ۷۸ زوج مبتلا به سقط و۵۲ زن بار دار سالم انجام دادند، نشان داده شد که الل null ،به طور چشم‌گیری در زنان دچار RSA افزایش دارد(۱۶). Aldrich و همکاران با تعیین ژنوتیپ ۱۱۳ زوج دچار RSA نشان دادند که وجود الل null، در هر یک از زوجین با افزایش ریسک سقط بعدی مرتبط می‌باشد(۱۷). مطالعه Castro و همکاران نشان داده است که افراد دارای الل هموزیگوت null، به طور طبیعی قادر به بیان مولکول HLAG-1 بوده و هیچ مشکلی برای به دنیا آوردن نوزاد ندارند و هیچ شواهدی مبنی بر نقص ایمنی در آن‌ها یافت نشد(۱۸). تحقیقات Discorde و همکاران نشان داد که الل null ژن HLA-G ایزوفرم‌های HLA-G1 و HLAG5 را ایجاد نمی‌کنند اما هیچ‌گونه مشکلی در ایجاد ایزوفرم‌های دیگر ندارند، بنابراین ایزوفرم‌های دیگر نقش محافظتی خود را ایجاد می‌نمایند(۱۹). بنابراین همان‌طور که گفته شد، سقط به معنی پایان یافتن حاملگی چه به صورت خودبه‌خودی و چه عمدی قبل از رسیدن جنین به تکامل کافی برای ادامه حیات است و مولکول HLA-G یکی از مولکول‌های مؤثر درحاملگی با حفظ تولرانس ایمنی است.

به علاوه مطالعات نشان داده‌اند که توزیع الل null ژن HLA-G در نقاط مختلف دنیا یکسان نمی‌باشد(۲۰). در مطالعات صورت گرفته در ایران بر روی این جایگاه، شیوع آن در جمعیت نرمال ۲۰ درصد و در برخی منابع دیگر ۱۸ درصد ذکر گردیده است. البته قابل ذکر است که این درصد در جمعیت نرمال بوده که متفاوت از جمعیت مورد مطالعه حاضر می‌باشد(۱۴،۲۱).

به طوری‌که در این مطالعه توزیع الل null، در خانم‌های باردار ۴۱/۶ درصد می‌باشد که متفاوت از سایر مطالعات انجام شده می‌باشد. بنابراین با در نظر گرفتن درصد قابل توجه‌ای از توزیع این الل در خانم‌های حامله، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که وجود فرم‌های هتروزیگوت الل null وهموزیگوت فانکشنال در زنان باردار، احتمال تهدید به سقط را در آنان افزایش می‌دهد، لذا پیشنهاد می‌شود که غربالگری این فرم از HLA-G در آزمایشات پیش از بارداری انجام شده تا بتواند گامی مؤثر در پیش‌آگهی بیماران تهدید به سقط و پیشگیری از عواقب ناشی از این بیماری برداشته شود.

سپاسگزاری

این مقاله بخشی از پایان نامه دانشجویی بوده است که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

References

1. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's Gynecology. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007; p 1232-1237.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2010.
3. Wahabi H, Althagafi NA, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 2(3): 1-16.
4. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune Etiology of Recurrent Pregnancy Loss and Its Diagnosis. Am J Reprod Immunol 2012; 67(4): 319-325.
5. Hviid FTV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. Human Reproduction Update 2006; 12(3): 209-232.
6. Eduardo ADEC, Antonio A-V, Michel R, Diego R, Philippe M. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cell Mol Life Sci 2011; 68(3): 369-395.

7. Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, LeMaoult1 J. Beyond the increasing complexity of the immun omodulatory HLA-G molecule. Blood 2008; 111(10): 4862-4870.
8. Farzad FAS, Abediankenari S, Rahmani Z, Hashemi-Soteh M, Hosseinikhah Z, Naghavian E. The Role of HLA-G4 and G5 in Threatened-Abortion Women. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(106): 2-10.
9. Carosella EMP, LeMaoult J, Rouas-Freiss N. HLA-G: from biology to clinical benefits. Trends Immunol 2008; 29(3): 125-132.
10. David RJ. Bainbridge SAEaILS. Little Evidence of HLA-G mRNA Polymorphism in Caucasian or Afro-Caribbean Populations. The Journal of Immunology 1999; 163: 2023-2027.
11. Donad EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cellular and Molecular Life Sciences 2011; 68(3): 369-395.
12. Durmanova VHM, Drobny J, Shawkatova I, Buc M. Role of HLA-G and other immune mechanisms in pregnancy. Central European Journal of Biology 2013; 8(3): 226-239.
13. Roger JFM-C, Roger M. Identification of a new HLA-G allele, HLA-G*01:18, in a Canadian Caucasian individual. Tissue Antigens 2012; 80(5): 472-473.
14. Rahimi R, ZavaranHosseini A, Yari F. Null Allele Frequencies at HLA-G Locus in Iranian Healthy Subjects. Iran J Immunol 2008; 5(4): 207-211.
15. Yan WHFL, Yang JQ, Xu LD, Ge Y, Yao FJ. HLA-G polymorphism in a Chinese Han population with recurrent spontaneous abortion. International Journal of Immunogenetics 2005; 33(1): 55-58.
16. Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, Ven Hvd, Ven Kvd. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. Molecular Human Reproduction 2001; 7(4): 373-378.
17. Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, et al. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. Molecular Human Reproduction 2001; 7(12): 1167.
18. Castro MJ, Morales P, Rojo-Amigo R, Martinez-Laso J, Allende L, Varela P, et al. Homozygous HLA-G*0105N healthy individuals indicate thatmembrane-anchored HLA-G1 molecule is not necessary for survival. Tissue Antigens 2000; 56(3): 232-239.
19. Discorde ML, Danff CL, Moreau P, Rouas-Freiss N, Carosella ED. HLA-G*0105N Null Allele Encodes Functional HLA-G Isoforms. Biology of Reproduction 2005; 73(2): 280-288.
20. Arnaiz-Villena A, Enriquez-de-Salamanca M, Areces C, Alonso-Rubio J, Abd-El-Fatah-Khalil S, Fernandez-Honrado M, et al. HLA-G*01:05N null allele in Mayans (Guatemala) and Uros (Titikaka Lake, Peru): Evolution and population genetics. Human Immunology 2013; 74(4): 478-482.
21. Rahimi R, ZavaranHosseini A, Yari F. The polymorphism of human leucocyte antigen-G gene in a healthy population of Iran. International Journal of Immunogenetics 2010; 37(4): 269-272.