

بررسی ارتباط فریتین سرم و پارامترهای آهن با پره‌اکلامپسی

دکتر ربابه طاهری پناه^{۱*}، دکتر پریا بوستانی فرکوش^۲

چکیده

سابقه و هدف: پره‌اکلامپسی یکی از مهمترین عوارض دوران بارداری است که با موربیدیتی و مرگ و میر بالای مادر و جنین همراه است. پاتوژنز این سندرم هنوز بخوبی شناخته نشده و به نظر می‌رسد که فعالیت آنتی‌اکسیدان در این بیماری کاهش چشمگیری پیدا می‌کند و آهن می‌تواند موجب تشدید واکنش استرس اکسیداتیو شود. هدف از این مطالعه یافتن ارتباط آهن، فریتین و دیگر پارامترهای آن با پره‌اکلامپسی است که در سال ۱۳۸۱ بر روی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) به مرحله اجرا در آمده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع تحلیلی با طراحی مورد - شاهدی (case-control) است. ۳۳ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۳۳ بیمار حامله طبیعی بدون مشکل خاصی وارد مطالعه شدند. بیماران دارای هموگلوبین کمتر از 11 mg/dl ، سابقه آنمی، دیابت و چندقلویی از مطالعه کنار گذاشته شدند. نمونه خون بیماران از نظر هموگلوبین، هماتوکریت، آهن و فریتین و $TIBC$ ، آنزیمهای کبدی و پلاکت قبل و یا در عرض چند ساعت اول پس از زایمان بررسی شد. بیماران مبتلا به سندرم HELLP شناسایی و پارامترهای فوق در آنها با گروه شاهد مقایسه گردید.

یافته‌ها: سن بیماران در گروه شاهد $24/5 \pm 5/5$ سال و در گروه پره‌اکلامپسی $27/7 \pm 6/3$ سال بود. میزان آهن سرم در گروه شاهد $443/4 \pm 55/0 \mu\text{mol/l}$ و در گروه پره‌اکلامپسی $383/7 \pm 63/6 \mu\text{mol/l}$ بود ($P < 0/02$). میزان فریتین سرمی در گروه شاهد $32/1 \pm 16/2 \text{ ng/dl}$ و در گروه پره‌اکلامپسی $123/8 \pm 46/1 \text{ ng/dl}$ بود ($P < 0/001$). میزان فریتین در گروه سندرم HELLP حدود ۱۰ برابر افراد نرمال و در بیماران پره‌اکلامپسی ۳/۶ برابر حاملگی نرمال است. ارتباط معنی‌داری بین هماتوکریت، فریتین و آهن یافت نشد. ارتباط معنی‌داری نیز بین آنزیمهای کبدی، ترومبوسیتوپنی، آهن و $TIBC$ وجود نداشت.

نتیجه گیری: بدون ارتباط با اختلالات کبدی و هموکانستریشن، میزان فریتین در بیماران پره‌اکلامپسی افزایش و $TIBC$ کاهش می‌یابد و شاید بتوان اظهار داشت که افزایش فریتین به عنوان یک عامل استرس اکسیداتیو آسیب عروقی را تشدید کرده و با حذف آهن از رژیم بیماران مستعد پره‌اکلامپسی و کاهش تولید فریتین، بتوان از بروز این عارضه جلوگیری نمود.

واژگان کلیدی: پره‌اکلامپسی، آهن، فریتین، $TIBC$ ، هماتوکریت، سندرم HELLP

مقدمه

یکی از نگرانی‌های زنان باردار و متخصصین زنان و زایمان، بروز پره‌اکلامپسی در حاملگی می‌باشد. یکی از عوارض دوران بارداری بروز پره‌اکلامپسی است (۱) که در حدود ۳-۵ درصد از حاملگی‌ها را شامل می‌شود (۲،۳). پره‌اکلامپسی یکی از مهمترین عوارض دوران بارداری بوده که با مرگ و میر بالای مادر و جنین همراه است و حدود ۱۸٪ مرگ مادران به دلیل این عارضه می‌باشد (۴).

یکی از نگرانی‌های زنان باردار و متخصصین زنان و زایمان، بروز پره‌اکلامپسی در حاملگی می‌باشد. یکی از عوارض دوران بارداری بروز پره‌اکلامپسی است (۱) که در حدود ۳-۵ درصد از حاملگی‌ها را شامل می‌شود (۲،۳). پره‌اکلامپسی یکی از مهمترین عوارض دوران بارداری بوده که با مرگ و میر بالای مادر و جنین همراه است و حدود ۱۸٪ مرگ مادران به دلیل این عارضه می‌باشد (۴).

* نویسنده مسؤول: استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، میدان امام حسین - خیابان دماوند - بیمارستان امام حسین

E-mail: Taheripanhf@yahoo.com

^۲ دستیار زنان و زایمان بیمارستان امام حسین (ع)

بدون مشکل پره‌اکلامپسی و سالم که در همان زمان به بیمارستان جهت ختم حاملگی مراجعه نموده بودند. تایید پره‌اکلامپسی با فشار خون ۱۴۰/۹۰ یا بالاتر (با استفاده از فاز ۵ صداهای کروٹوکوف) به همراه پروتئینوری (دو نوبت آلبومین ادرار تصادفی با حداقل ۱+ یا پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۳۰۰mg/۲۴hr) صورت گرفت. به منظور حذف اثر مخدوش کننده آنمی بر روی افزایش فریتین و TIBC، بیماران با سابقه آنمی و هموگلوبین کمتر از ۱۱ mg/dl از مطالعه خارج گردیدند. همچنین زنانی که حاملگی چندقلو یا دیابت داشتند از مطالعه کنار رفتند. روش نمونه گیری مبتنی بر هدف و تعداد بیماران مورد مطالعه ۳۳ مورد پره‌اکلامپسی و ۳۳ مورد شاهد بوده است. گروه شاهد شامل زنان بارداری بود که اولاً دچار پره‌اکلامپسی نبوده و ثانیاً از نظر سن، سن حاملگی، وضعیت اقتصادی و اجتماعی مشابه گروه مورد بودند. نمونه خون بیماران که شامل ۳۳ بیمار دچار پره‌اکلامپسی بودند، جهت بررسی آهن، فریتین و TIBC قبل از زایمان یا حداکثر طی ۲۴ ساعت اول بعد از زایمان گرفته شد. نمونه خون تعداد ۳۳ زن حامله نرمال نیز با گروه اول مقایسه گردید. روش اندازه‌گیری فریتین با روش IRMA و مقدار طبیعی آن ۷۴-۷۳ ng/dl بوده و بالاتر از آن غیرطبیعی محسوب گردید. روش اندازه‌گیری TIBC کالری‌متری و میزان نرمال آن ۲۳۰-۴۰۰ g/dl بود. پس از آماده شدن داده‌ها، از تست آماری کای دو و تست دقیق فیشر برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید و odd ratio فریتین غیرطبیعی (بالا) و TIBC نرمال با بروز پره‌اکلامپسی در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵٪ در جامعه برآورد گردید. در این مطالعه $p < 0/05$ معنی‌دار به حساب آمد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۳۳ بیمار در گروه کنترل ۲۸ مورد دارای آنزیم‌های کبدی و پلاکت نرمال و ۵ مورد دچار سندرم HELLP بودند. سن بیماران در گروه شاهد ۲۴/۵±۵/۵ سال و در گروه پره‌اکلامپسی ۲۷/۷±۶/۳ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p < 0/06$). پارامترهای مورد نظر یعنی آهن سرم، فریتین، TIBC در دو گروه شاهد و پره‌اکلامپسی اندازه‌گیری و در جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که میزان آهن، هموگلوبین و هماتوکریت در دو گروه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p < 0/4$).

همچنین به علت وجود عوارض مادری، مواردی چون ختم حاملگی زودرس، تولد نوزادان نارس و نیاز به بستری شدن در NICU افزایش می‌یابد.

گرچه التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیالی گسترده عروق، اصلی‌ترین مکانیسم پره‌اکلامپسی است (۵) ولی پاتوژنز این سندرم هنوز به خوبی شناخته نشده است (۳). در واقع پره‌اکلامپسی یک حالت پاتوفیزیولوژیک در حاملگی بوده و اعتقاد بر آن است که این روند پاتولوژیک از مدتها قبل شروع می‌شود و در نهایت این روند پاتولوژیک نهفته که احتمالاً ۳-۲ ماه قبل از بروز فشار خون بالا آغاز شده است، از نظر بالینی با پره‌اکلامپسی نمایان می‌گردد. مطالعات متعددی در مورد اتیولوژی پره‌اکلامپسی انجام گرفته است، ولی در حال حاضر هنوز هیچ تست غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای تشخیص پره‌اکلامپسی بر اساس اتیولوژی آن مطرح نگردیده است (۶،۷).

یکی از عوامل مربوط به بروز پره‌اکلامپسی میزان فریتین و پارامترهای آهن است که در مورد آن نیز بحث است. متابولیسم آهن سرم، فریتین و ترانسفرین در زنان پره‌اکلامپتیک غیر طبیعی است (۸-۱۱). برخی مطالعه‌ها افزایش سطح لیپید پراکسیدازها و نیز انواع پرواکسیدانها مثل آهن را به عنوان یک شاخص در تشخیص و پیشگیری مطرح کرده‌اند (۱۲،۱۳). البته در برخی از بررسی‌ها نتایج حاصل متفاوت است (۱۶-۱۱، ۱۴).

با توجه به بحث مورد نظر و مطالب ناشناخته در این بیماری و عدم بررسی تجربی آن در کشور ایران و اهمیت اتیولوژی پره‌اکلامپسی و به منظور تعیین سطح آهن، فریتین و TIBC سرمی بیماران پره‌اکلامپسی و مقایسه آن با پارامترهای فوق در خانم‌های حامله طبیعی، این مطالعه بر روی مراجعه کنندگانی که جهت ختم حاملگی از تاریخ ۱۳۸۱/۹/۱ به مدت شش ماه به بیمارستان امام حسین (ع) ارجاع شده‌اند صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه تحلیلی و از نوع مورد - شاهدی (case-control) است. جهت جمع‌آوری و ثبت اطلاعات، پرسشنامه‌ای تهیه شده و سوالات مورد نظر توسط پزشک مطرح و در پرسشنامه تکمیل می‌گردید. جامعه مورد مطالعه کلیه خانم‌های باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی بودند که به بخش زنان بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه و بستری گردیدند. گروه شاهد شامل زنان باردار

اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است ($p < 0.00000$) و مبتلایان به پره اکلامپسی ده‌ها برابر بیشتر از افراد شاهد در مواجهه با فریتین غیرطبیعی قرار دارند.

جدول ۳- توزیع مبتلایان به پره اکلامپسی و گروه شاهد آنها بر

مسب وضعیت TIBC

| مورد (%) | شاهد (%) | گروه میزان TIBC |
|-----------|-----------|--------------------|
| ۱۳ (۳۹/۴) | ۲۸ (۸۴/۸) | طبیعی |
| ۲۰ (۶۰/۶) | ۵ (۱۵/۲) | غیرطبیعی |
| ۳۳ (۱۰۰) | ۳۳ (۱۰۰) | جمع |

توزیع مبتلایان به پره اکلامپسی و گروه شاهد آنها بر حسب وضعیت نرمال TIBC در جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که TIBC غیر طبیعی در زنان حامله نرمال و زنان مبتلا به پره اکلامپسی به ترتیب ۸/۸٪ و ۳۹/۴٪ بوده یعنی TIBC نرمال در مبتلایان به پره اکلامپسی بیشتر از شاهد بوده است ($p < 0.00005$) و مبتلایان به پره اکلامپسی ۸/۶ برابر بیشتر از افراد شاهد در مواجهه با TIBC طبیعی قرار داشتند ($O.R = ۸/۶$) و با احتمال ۹۵٪ میزان واقعی O.R در جامعه حداقل ۲/۶ تا ۲۸ برابر برآورد می‌گردد.

در گروه پره اکلامپسی بر اساس افزایش آنزیمهای کبدی یا کاهش تعداد پلاکتها، از ۳۳ بیمار، ۵ مورد سندرم HELLP وجود داشت که میزان فریتین آنها با حاملگی طبیعی مقایسه گردید. آمار نشان میدهد که میزان فریتین با شدت عارضه و وقوع سندرم HELLP ارتباط مستقیم دارد.

همانطور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، میزان آهن و TIBC سرم بیماران در هیچ یک از افراد پره اکلامپسی و سندرم HELLP و حتی با افراد نرمال اختلاف معنی داری نداشته است. در حالی که فریتین افراد مبتلا به HELLP تقریباً ۳/۶ برابر افراد پره اکلامپسی و ۱۰ برابر افراد سالم است ($p < 0.00001$). در مواردی از پره اکلامپسی که اختلالات پلاکتی و یا افزایش آنزیمهای کبدی وجود داشت به مراتب بیشتر از بیماران دچار پره اکلامپسی بدون اختلالات آنزیمی و ترومبوسیتوپنی بود. در ضمن اختلاف معنی داری در آهن، TIBC و هماتوکریست مشاهده نمی‌شود (NS) و مویید آن است که هموکانتستریشن سرم در این مورد نقشی ایفا نمی‌کند.

میزان فریتین سرم بیماران با توجه به سن حاملگی مورد مقایسه قرار گرفت. هر چند میزان سرمی با افزایش سن حاملگی کاهش می‌یابد

جدول ۱- میزان فریتین سرم و پارامترهای آهن بر حسب گروه های

مورد مطالعه

| Pvalue | شاهد | پره اکلامپسی | گروه متغییر |
|-------------|------------------|------------------|------------------------------|
| $P < 0.06$ | 79.9 ± 32.4 | 88.6 ± 40.8 | آهن ($\mu\text{g/dl}$) |
| $P < 0.002$ | 383.7 ± 63.6 | 443.1 ± 55.0 | TIBC ($\mu\text{mol/l}$) |
| $P < 0.001$ | 383.7 ± 63.6 | 32.1 ± 16.2 | فریتین (ng/dl) |
| $P < 0.04$ | 14.2 ± 1.3 | 13.5 ± 2.9 | هموگلوبین (md/dl) |
| $P < 0.05$ | 39.8 ± 2.8 | 41.8 ± 4.3 | هماتوکریت (mg/dl) |

میزان ظرفیت کلی باند به آهن (TIBC) در گروه شاهد $\mu\text{mol/l}$ 383.7 ± 63.6 و در گروه پره اکلامپسی $\mu\text{mol/l}$ 443.1 ± 55.0 بوده است که به میزان $\mu\text{mol/l}$ 55.7 واحد و یا حدود ۱۳٪ از گروه شاهد کمتر بود ($p < 0.002$). سطح سرمی فریتین در گروه پره اکلامپسی ng/dl 32.1 ± 16.2 و در گروه حامله نرمال ng/dl 32.1 ± 16.2 می‌باشد که در افراد گروه مورد ۳/۷ برابر گروه شاهد بود ($p < 0.001$).

جدول ۲- توزیع مبتلایان به پره اکلامپسی و گروه شاهد آنها بر حسب

وضعیت فریتین

| مورد (%) | شاهد (%) | گروه میزان فریتین |
|-----------|----------|----------------------|
| ۱۸ (۵۴/۵) | ۳۳ (۱۰۰) | طبیعی |
| ۱۵ (۴۵/۵) | ۰ (-) | غیرطبیعی |
| ۳۳ (۱۰۰) | ۳۳ (۱۰۰) | جمع |

از آنجا که احتمال می‌رود افزایش فریتین بیماران پره اکلامپسی با هموکانتستریشن، یکی از تغییرات خونی شایع در این بیماران باشد، ارتباط فریتین با هموگلوبین و هماتوکریت نیز مورد بررسی قرار گرفت که ارتباط معنی داری بین آنها یافت نشد. هموگلوبین (mg/dl 14.2 ± 1.3 در گروه شاهد در مقابل 13.5 ± 2.9 گروه مورد) و هماتوکریت (mg/dl 41.8 ± 4.3 در مقابل 39.8 ± 2.8) در دو گروه تقریباً مشابه یکدیگر بود ($p < 0.1$).

توزیع مبتلایان به پره اکلامپسی و گروه شاهد آنها بر حسب وضعیت فریتین در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که در زنان غیرمبتلا به پره اکلامپسی (شاهد) هیچ فردی فریتین غیرطبیعی نداشته و در مبتلایان به پره اکلامپسی ۴۵/۵٪ در مواجهه با فریتین غیرطبیعی قرار داشته اند و آنالیز آماری با تست دقیق فیشر نشان می‌دهد که این

جدول ۴- میزان پارامترهای آهن در دو گروه و ارتباط آن با آنزیمهای کبدی و پلاکت فون

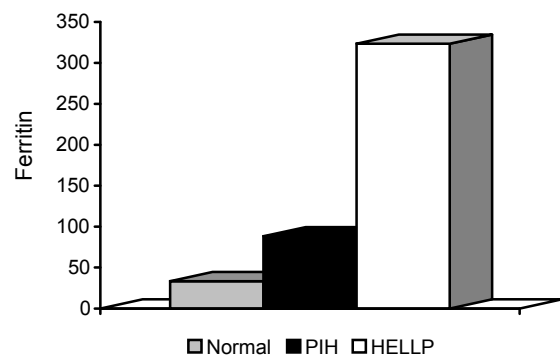
| Pvalue | پره اکلامپسی | | پره اکلامپسی | | نرمال | گروههای درمانی | متغیر |
|--------|--------------|------------|---------------|-----------|-------|----------------|-------------------|
| | آنزیم کبدی | آنزیم کبدی | پلاکت کمتر از | پلاکت بیش | | | |
| | بالا | نرمال | ۱۰۵ | از ۱۰۵ | | | |
| NS | ۸۰/۳ | ۷۹/۶ | ۷۸/۸ | ۸۰ | ۷۹/۹ | ۸۴/۹ | آهن (μg/dl) |
| ۰/۰۰۱ | ۲۰۹/۴ | ۶۰/۹ | ۳۲۳/۴ | ۸۸/۲ | ۱۲۳/۸ | ۳۳/۴ | فریتین (ng/dl) |
| NS | ۳۶۵/۵ | ۳۹۷/۱ | ۳۵۹/۰ | ۳۸۸/۱ | ۳۸۲/۷ | ۴۳۹/۴ | TIBC (μmol/l) |
| NS | ۴۳/۴ | ۴۰/۷ | ۴۱/۸ | ۴۱/۷ | ۴۱/۸ | ۳۹/۹ | هماتوکریت (mg/dl) |

اندوتلیال در پاتوژنز پره اکلامپسی نقش داشته باشد (۱۲،۱۳). در نتیجه، مصرف آهن تکمیلی در بیماران پرخطر از نظر پره اکلامپسی و در غیاب شواهدی دال بر کمبود آهن توصیه نمی‌شود (۸). پروتئین داخل سلولی فریتین می‌تواند تا ۴۰۰ اتم آهن را در خود نگاه دارد. غلظت کم فریتین را می‌توان در سرم پیدا کرد که علت آن ترشح از سیستم رتیکولاندوتلیال و سلولهای پارانشیمال می‌باشد (۱۷،۱۸). فریتین یکی از پروتئین‌های بسیار مهم و ذخیره‌ای آهن است که در بسیاری از سلولهای بدن ساخته می‌شود (۱۹،۲۰). در طی حاملگی نرمال فریتین سرم با پیشرفت سن حاملگی کاهش می‌یابد و در سه ماهه سوم به حداقل خود می‌رسد (۲۱). در افراد سالم تقریباً تمام فریتین موجود در پلاسما، توسط سلولهای دخیل در چرخه و ذخیره آهن مثل هیاتوسیت‌های اولیه و سلولهای رتیکولاندوتلیال تولید می‌شود (۱۹،۲۰،۲۲). در افراد سالم غلظت سرمی فریتین منعکس کننده ذخیره آهن قابل تعویض می‌باشد که در کبد، طحال و مغز استخوان قرار دارد (۱۹،۲۰،۲۳،۲۴). مارکرهای وضعیت آهن در بدن مثل آهن و فریتین سرم به عنوان یک *acute phase reactant* عمل می‌کند (۲۵-۲۷). با وجود این، هنوز در مورد این که آیا فریتین سرم در بیماریهای التهابی مزمن به عنوان یک *acute phase reactant* هست یا نه، اختلاف نظراتی وجود دارد (۲۶-۲۸).

Cook در سال ۱۹۸۹ نشان داد که میزان فریتین سرم زنان حامله در سه ماهه دوم و سوم تا حدود زیادی افت پیدا کرده و گاهی به ۲۰ ng/dl می‌رسد (۳۰). Cavil معتقد بود که افزایش فریتین سرم در بیماریهای مزمن متعاقب افزایش ذخیره آهن رتیکولاندوتلیال ایجاد می‌شود (۲۸).

در پره اکلامپسی استرس اکسیداتیو (عدم تعادل نیروهای اکسیدان و آنتی اکسیدانها به نفع اکسیدانها) ایجاد شده و اکسیژن آزاد و

ولی افزایش فریتین در افراد پره اکلامپسی ارتباطی به سن حاملگی نداشته و در هر صورت اختلاف معنی‌داری بین افراد سالم و پره اکلامپسی مشاهده می‌شود ($p < 0/001$) (نمودار شماره ۱).



نمودار ۱- اختلاف فریتین سرم بر اساس سن حاملگی در دو گروه

نرمال و PIH

بحث

این مطالعه نشان داد که اختلاف محسوسی بین فریتین و شاخصهای آن در گروه پره اکلامپسی در مقایسه با افراد نرمال وجود دارد. به نظر می‌رسد که فعالیت آنتی‌اکسیدان در این بیماری کاهش چشمگیری پیدا می‌کند و احتمالاً درمان زنان حامله با آنتی‌اکسیدانها سبب کاهش سلولهای اندوتلیالی مرتبط با پره اکلامپسی و در نتیجه کاهش میزان بروز پره اکلامپسی می‌شود. شواهدی دال بر بالاتر بودن سطح آهن سرمی بیماران مبتلا به پره اکلامپسی وجود دارد و شاید همین مقدار بالای آهن از طریق پراکسیداسیون لیپید و صدمه سلول

متابولیت‌های آن در نهایت منجر به از بین رفتن مکانیسم‌های واژودیلاتوری و اثر ضد تجمع در اندوتلیوم عروق می‌شود. به نظر می‌رسد که واکنش بین اجزاء مادری به خصوص نوتروفیلها و لیپیدهای اکسیداتیو با سلولها و فاکتورهای جفتی منجر به فعال شدن واکنش استرس اکسیداتیو و در نهایت آسیب سلولهای اندوتلیال و تظاهرات کلینیکی آن می‌شود (۱۴). سرم انسان بواسطه فعالیت آنتی اکسیدانی خود، یکی از مهارکننده‌های موثر در پراکسیداسیون لیپید بوده و اهمیت کلینیکی قابل ملاحظه‌ای دارد (۳۲-۳۰). یکی از مهمترین اثرات آنتی‌اکسیداسیون سرم جلوگیری از انتقال یونهای فلز بخصوص آهن و جلوگیری از تشدید راکسیون حاد رادیکال استگ (۳۳-۳۰).

به نظر می‌رسد که حتی در پره‌اکلامپسی خفیف نیز به علت کاتابولیسم و تخریب گلبول‌های قرمز، آهن آزاد سرمی بیش از حاملگی طبیعی باشد و آهن آزاد موجب تشدید پراکسیداسیون لیپید و صدمه به سلول اندوتلیال گردد (۱۰). غلظت فریتین در طول حاملگی متغیر است. هر چند که فریتین سرم معیار قابل قبولی از وضعیت کلی آهن در بدن محسوب می‌گردد و مفادیر کم آن مشخصه آنمی فقر آهن است، ولی افزایش فریتین سرم نشان دهنده آهن بیش از حد در بدن نمی‌باشد. به نظر می‌رسد افزایش فریتین سرم در حاملگی موجب افزایش فشار خون و اکلامپسی می‌شود. بدین منظور تحقیقاتی در زمینه چگونگی ارتباط آهن و فریتین با پره‌اکلامپسی انجام گرفته که نشان می‌دهد آهن، فریتین و درصد اشباع ترانسفرین در پره‌اکلامپسی بطور قابل توجهی بالاتر و TIBC پایین‌تر از افراد نرمال است (۱۴، ۱۵، ۳۴). در مطالعه دیگری در موارد پره‌اکلامپسی سطح سرمی آهن ۴۶٪ بیشتر بوده و TIBC حدود ۱۴٪ کمتر بوده است (۱۱، ۱۵). در تحقیق موجود نیز ثابت شد که میزان فریتین در پره‌اکلامپسی ۳/۶ برابر و در سندرم HELLP تا حدود ۱۰ برابر حاملگی نرمال افزایش می‌یابد و رابطه مستقیمی بین غلظت فریتین و شدت پره‌اکلامپسی برقرار است. همچنین با بررسی تاثیر مصرف آهن تکمیلی در دوره بارداری مشخص شد، در مواردی که غلظت فریتین در هفته ۲۸-۳۰ حاملگی پایین‌تر است، شیوع پره‌اکلامپسی نیز کمتر خواهد بود (۲۱). پس افزایش سطح فریتین همانطور که در این مطالعه نشان داده شد با عوارض ناخوشایندی همراه است و بر اساس آن فلسفه تجویز روتین آهن به خانم‌های غیر آنمیک زیر سوال می‌رود و نیاز به بررسی بیشتری خواهد داشت (۲۱). این مطالعه نیز با تایید یافته‌های

تحقیقات قبلی نشان داد که بر خلاف فریتین، اندازه‌گیری آهن سرم ارزشی در پیشگویی پره‌اکلامپسی ندارد (۳۴). البته در برخی از بررسی‌ها نتایج حاصل متفاوت است (۱۱، ۱۴، ۱۵، ۱۶). عدم تغییر واضح در آنزیم‌های کبدی و هموکانستریشن در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی موید آن است که آسیب کبدی و تغییر همودینامیک نقش نسبی و کمی در هیپرپریتنمی دارد (۱۵). البته در این مطالعه نیز نشان داده شد که حتی بدون افزایش آنزیم‌های کبدی یا کاهش پلاکت، میزان فریتین چند برابر افراد طبیعی است. به هرحال تایید نقش احتمالی فریتین پلاسما در بیماران پره‌اکلامپسی که بدنال آسیب جفتی آزاد می‌شود، نیازمند اقدامات تشخیصی متعددی می‌باشند.

علت افزایش فریتین سرم در پره‌اکلامپسی معلوم نیست. البته بر خلاف فریتین داخل سلولی که از نوع غیر گلیکوزیله و غنی از آهن است، ۸۰-۶۰ درصد فریتین موجود در سرم از نوع گلیکوزیله و دارای آهن کم می‌باشد و معمولاً ناشی از ترشح فعال بافتی بوده و ارتباطی با تخریب بافت‌های سلولی ندارد (۳۵). میزان فریتین گلیکوزیله ۲ برابر و میزان فریتین غیر گلیکوزیله ناشی از تخریب بافتی ۵ برابر افراد نرمال بوده است. به همین علت گاهی فریتین سرم در پره‌اکلامپسی معمولاً تا ۵ برابر حاملگی های نرمال هم افزایش می‌یابد (۳۵)، در حالی که در مطالعه اخیر تقریباً ۳/۶ برابر و در سندرم HELLP حدود ۱۰ برابر افراد نرمال افزایش یافته بود که شاید به علت آزاد شدن فریتین غیر گلیکوزیله باشد. البته درصد گلیکوزیلاسیون مستقل از غلظت کلی فریتین است (۳۵). در حالی که در گروه نرمال رابطه‌ای بین TIBC و فریتین وجود ندارد ولی در پره‌اکلامپسی یک ارتباط منفی حاکم است که در این مطالعه هم این یافته به تایید رسید. این در حالی است که هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی آهن با بیماران پره‌اکلامپسی یا سندرم HELLP وجود نداشته و تغییرات فریتین سرمی ارتباطی با آنمی بیمار ندارد. پس می‌توان با کمک مارکرهایی چون آهن موجب شناسایی افراد پر خطر شد و تشخیص پره‌اکلامپسی را قبل از بروز تظاهرات کلینیکی بارز مطرح نمود. البته این فرضیه نیاز به تحقیقات بیشتر دارد (۱۲). به طور خلاصه می‌توان گفت که طبق مطالعه حاضر، بین میزان فریتین و TIBC با پره‌اکلامپسی ارتباط معنی‌داری وجود دارد و حتی فریتین با شدت پره‌اکلامپسی ارتباط مستقیم داشته ولی چنین ارتباطی بین آهن سرم و پره‌اکلامپسی یافت نشد.

تشکر و قدردانی

دکتر مقدم و همکاران محترم آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) و کلسیه عزیزانی که به ما در این تحقیق کمک نمودند، نهایت تشکر و تقدیر را می‌نمایم

بدین وسیله از آقای مهندس ناصر ولایی که ما را در تهیه این مقاله به خصوص مسایل آماری یاری نمودند و همچنین از جناب آقای

REFERENCES

- Hauth JC, Cunningham FG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24.
- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM: Births: Final data for 1998. National vital statistics reports; 2000, Vol 48, No. 3. Hyattsville, MD. National Center Health Statistics.
- Cunningham F, Gray, Gart NF, Leveno, Kenneth J. Williams obstetrics, medical, Publishing division. MCGRAW-HILL, 21th ed. 2001. 568-588
- Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy related mortality in the united states, 1987; 1990. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 161.
- Volhard F: Die doppelseitigen haematogenen Nierenerkran-Kungen. Berlin, spinger 1918.
- Lindhiemer M, Woodruff TK: Activin A, Inhibin A and preeclampsia *Lancet* 1997; 349: 1266.
- Stamilio DM, Sehder HM, Morgam MA, Propert K, Macones GA: Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589.
- Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(2): 412 - 8.
- Entman SS, Kambam JR, Bradley CA, Cousar JB. Increased levels of carboxyhemoglobin and serum iron as an indicator of increased red cell turnover in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5): 1169 -73
- Entman SS, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum ferritin in the altered ferrokinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 418-22.
- Hubel CA, Kozlov AV, Kagan VE, Evans RW, Davidge ST, McLaughlin MK, et al. Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3 Pt 1): 692-700.
- Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, mclaughlin MK: Lipid preoxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1025.
- Walsh SC, Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens pre* 13:1, 1994
- Hubel CA. Dyslipidemia, iron, and oxidative stress in preeclampsia: assessment of maternal and fetoplacental interactions. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16(1): 75-92.
- Vitoratos N, Salamalekis E, Dalamaga N, Kassanos D, Creatsas G. Defective antioxidant mechanisms via changes in serum ceruloplasmin and total iron binding capacity of serum in women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84(1): 63-7
- Raman L, Pawashe AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. *J Postgrad Med* 1992; 38(2): 65-7.
- Finch CA, Belloti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145: 657-63.
- Worwood M, Cragg SJ, Wagstaff M, Jacobs A. Binding of human serum ferritin to concavalin. *Clin Sci* 1979; 56: 83-7.
- Munro HN, Linder MC. Ferritin: structure. Biosynthesis and metabolism. *Physiol Rev* 1978; 58: 317-396.
- Worwood M. Serum ferritin. In: Iron in biochemistry and medicine II. Jacobs and Worwood M. (editors). London: Academic Press: 1980; p204-44.

21. Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1843-8.
22. Finch CA, Huebers HA, Cazzola M, Bergamaschi G and Bellotti V. Storage Iron. Albertini A, Arosio P, Chiancone E and Drysdale J (editors). Amsterdam: Elsevier science: 1984; 3-21.
23. Walters GO, Miller FM and Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* 1973; 26: 770-2.
24. Milman N, Pedersen NS, Visfeldt J: Serum ferritin in healthy Danes: relation to bone marrow haemosiderin iron. *Dan Med Bull* 1983; 30: 115-20.
25. Milman N, Sengel V H, Dombernowsky P. Iron status markers in patients with small cell carcinoma of the lung. Relation to survival. *Br J Cancer* 1991; 64: 895-8.
26. Means RT, Krantz SB: Progress in understanding of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992, 80: 1639-43.
27. Konjin AM: Iron metabolism in inflammation. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 829-49.
28. Cavill I: Iron metabolism and erythropoiesis in chronic disease states. *Erythropoiesis*. *New Dimens Treat anemia*. 1996; 7: 98-101.
29. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226(5): 349-55.
30. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. An overview. In : Packer L, Glazer AN, (editors). *Methods in enzymology: Oxygen radicals in biological systems part b*. San Diego: Academic Press: 1990. 1860: 1-83.
31. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
32. Pepper JR, Mumby S, Gutteridge JMC. Sequential oxidative damage, and changes in iron binding and iron oxidising plasma antioxidants during cardiopulmonary bypass surgery. *Free Radical Res* 1994; 21: 377-85.
33. Gutteridge JMC, Quinlan GJ. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role of iron-binding and iron-oxidising peritonitis. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1156: 144-50.
34. Adam B, Malatyalioglu E, Alvir M, Talu C: Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia: *J Matern Fetal Med* 2001; 10(4): 246-50.
35. Hubel A, Bodnos LM, Mary A: Nonglycosylated ferritin predominates in the circulation of women with pre-eclampsia but intrauterine growth restriction: *Clin Chem* 2004; 50 (9): 648-651.