

# دانشور

پزشکی

## مقایسه سطح مس ادرار ۲۴ ساعته در زنان باردار مبتلا به پراکلامپسی با زنان باردار و غیرباردار سالم

نویسندگان: دکتر سعیده ضیایی<sup>۱\*</sup>، فاطمه رنجکش<sup>۲</sup> و دکتر سقراط فقیه‌زاده<sup>۳</sup>

۱. استاد گروه مامایی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۲. مربی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

۳. استاد گروه آمار دانشگاه تربیت مدرس

Email: ziaei\_99@yahoo.com

\* نویسنده مسئول:

### چکیده

مقدمه: پراکلامپسی یکی از علل مهم مرگ و میر و بدحالی مادر و نوزاد در تمام دنیا است. این امر را به مشکلات طبی در بارداری نسبت می‌دهند، اما علت اصلی آن هنوز ناشناخته است. کاهش و افزایش املاح کم مقدار می‌تواند یک عامل زیان‌آور در بارداری باشد.

هدف: هدف این مطالعه، ارزیابی وضعیت مس در زنان باردار مبتلا به پراکلامپسی بود. با این دید که این عنصر می‌تواند در اتیولوژی پراکلامپسی دخالت داشته باشد.

مواد و روش‌ها: ۶۰ زن باردار پراکلامپسی، ۶۰ زن باردار با فشار طبیعی و ۶۰ زن غیرباردار سالم در این مطالعه مورد - شاهدهی شرکت داشتند. مس ادرار ۲۴ ساعته در بین سه گروه مقایسه شد.

نتایج: غلظت مس ادرار ۲۴ ساعته در گروه پراکلامپسی تفاوت معناداری را با گروه باردار با فشار خون طبیعی نشان داد ( $p < 0.001$ ). همچنین یافته‌ها، همبستگی بین غلظت مس و نتیجه ضعیف بارداری را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج ما مشابه نتایج گزارش‌های قبلی است. مطالعه آینده‌نگری لازم است تا مشخص شود که آیا تغییرات مس، مقدم بر پراکلامپسی است یا این‌که پراکلامپسی موجب تغییرات در متابولیسم فلزات کم مقدار، از جمله مس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مس ادرار ۲۴ ساعته، پراکلامپسی، بارداری

دوماهنامه علمی - پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال پانزدهم - شماره ۷۲

دی ۱۳۸۶

وصول: ۸۴/۱۲/۹

ارسال اصلاحات: ۸۵/۸/۲۲

دریافت اصلاحات: ۸۵/۹/۱۲

پذیرش: ۸۶/۲/۱۲

### مقدمه

پراکلامپسی از مشکلات شایع دوران بارداری است که باعث افزایش مرگ و میر و عوارض مادر و جنین می‌شود و علت بیش از ۴۰ درصد زایمان‌های پر ترم یا تروژنیک است [۳، ۲، ۱].

پراکلامپسی از علل عمده عقب‌افتادگی رشد داخل رحمی جنین و کندگی زودرس جفت است و مرگ و میر و عوارض پرناتال را تا ۵ برابر افزایش می‌دهد [۴، ۱].

پراکلامپسی، سندرم خاص بارداری است که در آن، پرفوزیون ارگان‌های ثانویه به ازواسپاسم و فعال‌شدن آندوتلیوم کاهش می‌یابد و علائم مهم آن، افزایش فشار خون و پروتئینوری بعد از هفته ۲۰ بارداری است.

پراکلامپسی دو نوع خفیف و شدید دارد که در فرم خفیف، افزایش فشار ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و بالاتر و پروتئینوری ۳۰۰ میلی‌گرم و بیش‌تر در ادرار ۲۴ ساعته قابل مشاهده است؛ اما در نوع شدید، میزان افزایش فشار خون ۱۶۰/۱۱۰ و بالاتر و پروتئینوری ۲ گرم و

در پراکلامپسی منتشر شده است [۱۸-۱۱]. با توجه به این که مطالعات قبلی، میزان مس سرم یا اریتروسیت را بررسی کرده بودند، ما برای حذف نوسانات احتمالی مس در طول روز، مطالعه حاضر را در خصوص اندازه‌گیری مس ادرار ۲۴ ساعته در زنان مبتلا به پراکلامپسی و مقایسه آن با زنان باردار سالم و غیرباردار سالم انجام دادیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه تحلیلی مورد - شاهدی در بیمارستان کوثر قزوین از بهمن ۱۳۸۳ تا مهر ۱۳۸۴ انجام شد. جامعه آماری ما کلیه زنان باردار (سه ماهه سوم ۲۸-۴۰ هفته بارداری) و غیرباردار مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان کوثر بودند که مشخصات واحد نمونه را داشتند.

تعداد نمونه بر اساس مطالعات قبلی ۶۰ نفر در هر گروه محاسبه شده بود و روش نمونه‌گیری، تصادفی ساده بود.

پس از مصاحبه و گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی و پر کردن پرسشنامه اول از واحدهای پژوهش، ادرار ۲۴ ساعته در ظروف اسیدواش شده در ۶۳ زن پراکلامپتیک (گروه مورد)، ۶۳ زن باردار سالم (گروه کنترل ۱) و ۶۳ زن غیرباردار سالم (گروه کنترل ۲) جمع‌آوری و میزان پروتئین و مس آن اندازه‌گیری شد. روش اندازه‌گیری مس، اسپکتروفتومتری جذب اتمی بود. زنان باردار تا سه ماه پس از بارداری از نظر فشار خون و وجود بیماری‌های ناشناخته کنترل شدند. ۹ زن از سه گروه به علت داشتن فشار خون مزمن و بیماری‌های ناشناخته از مطالعه خارج شدند و در نهایت داده‌های به دست آمده از ۱۸۰ زن (۶ نفر در هر گروه) جمع‌آوری و آنالیز و غلظت مس و نتیجه بارداری ارزیابی شد.

زنان در سه گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی، وضعیت اقتصادی - اجتماعی، تحصیلات، شغل، تعداد بارداری و همچنین سن بارداری در دو گروه پراکلامپتیک و باردار سالم با هم همگن شدند.

بیش‌تر در ادرار ۲۴ ساعته، با علائمی چون سر درد، تاری دید، درد بالای اپی‌گاستر، افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش پلاکت همراه است [۱].

علت اصلی پراکلامپسی هنوز نامشخص است، اما فرضیه غالب در مورد آن، صدمه به آندوتلیوم، وازواسپاسم، خروج پلازما از رگ، ایسکمی و ترومبوز است [۱]. خطرهای عمده‌ای که بیمار مبتلا به پراکلامپسی را تهدید می‌کنند عبارتند از: فشار خون شدید و اورژانس‌های آن، مانند خونریزی داخل مغزی، آنسفالوپاتی هیپرتانسو، نارسایی حاد کلیه، نارسایی احتقانی قلب، جدا شدن زودرس جفت و در موارد شدید، سندرم هلمپ، شامل همولیز، ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی و در نهایت انعقاد داخل عروقی منتشر [۵۱].

با وجود شناخت پراکلامپسی از قدیم، هنوز درمانی برای آن وجود ندارد و ختم بارداری، بدون توجه به سن بارداری، برای به حداقل رساندن مرگ و میر پری‌ناتال تنها راه بهبود آن است [۶۱].

مطالعات متعدد، عوامل آنتی‌اکسیدان را در پراکلامپسی دخیل می‌دانند. در پراکلامپسی، میزان فاکتورهای اکسیداتیو استرس افزایش می‌یابد و در عوض، از میزان آنتی‌اکسیدانت‌ها کاسته می‌شود [۷،۶،۱]. از آن‌جا که مس در ترکیب تعداد زیادی از متالوآنزیم‌ها وجود دارد و به صورت کوفاکتوری برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، مثل سوپراکسیداز دیسموتاز ایفای نقش می‌کند، و مطالعات، کاهش این آنزیم را در پراکلامپسی گزارش می‌کنند، و همچنین مس در موارد افزایش فشار خون و لیپیدها نقش دارد، به عنوان یک فلز کم مقدار در پراکلامپسی مورد توجه محققین قرار گرفته و تحقیقات متعددی بر روی آن انجام شده است [۷،۹،۱۰].

با توجه به این که گزارش‌های متعددی در زمینه ارتباط متابولیک و تغییرات سطح مینرال‌ها با باروری‌های غیرطبیعی انجام شده، هنوز وضعیت مس در سندرم پراکلامپسی کاملاً مشخص نشده و گزارش‌های ضد و نقیضی در خصوص تغییرات مس

سه گروه و سن بارداری در زمان نمونه‌گیری بین دو گروه باردار سالم و زنان پراکلامپتیک وجود نداشت. غلظت مس ادرار ۲۴ ساعته در گروه پراکلامپتیک نسبت به گروه باردار و غیرباردار سالم افزایش معناداری را نشان می‌دهد (جدول ۲).

تفاوت آماری معناداری بین سن بارداری در هنگام زایمان، نوع زایمان، وزن زمان تولد و آپگار نوزاد بین دو گروه پراکلامپسی و باردار سالم وجود داشت (جدول ۲).

هیچ ارتباط معناداری بین غلظت مس و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در پراکلامپسی خفیف و شدید وجود نداشت (نمودار ۱ و ۲).



نمودار ۱ میانگین و انحراف معیار پروتئینوری در پراکلامپسی خفیف و شدید

زنانی که از لوله‌کشی آب مسی، ظروف مسی، رژیم غذایی با میزان مس بالا، قرص ضدبارداری و یا وسیله داخل رحمی مسی، یک سال قبل از بارداری استفاده کرده بودند از مطالعه خارج می‌شدند.

زنان با داشتن بیماری‌های دیابت، قلبی، کلیوی، کبدی، تیروئید، پاراتیروئید، ویلسون، سابقه فشار خون و هیپرلیپیدمی، و نیز اپی‌لپسی از مطالعه خارج می‌شدند.

پراکلامپسی، با فشار خون پایدار ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و بالاتر و پروتئینوری ۳۰۰ میلی‌گرم و بیش‌تر در ادرار ۲۴ ساعته شناخته می‌شد.

برای تجزیه تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS با ویرایش ۱۱ استفاده کردیم. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون‌های آماری «تی»، مجذور کای و آنالیز واریانس، و برای بررسی ارتباط مس با نتیجه بارداری از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد.

### نتایج

همچنان که در جدول ۱ نشان داده شده، هیچ تفاوت آماری معناداری بین اطلاعات دموگرافیکی (سن، شغل، شاخص توده بدنی، تحصیلات و تعداد بارداری) بین

جدول ۱ مقایسه پارامترهای دموگرافیک و مامایی در سه گروه

متغیر	نمونه (n=60)	کنترل ۱ (n=60)	کنترل ۲ (n=60)	p
سن*	۲۵/۴۲±۳/۷۰	۲۵/۱۳±۳/۹۱	۲۵/۵۷±۳/۴۳	N.S
شغل**				
خانه‌دار (تعداد، درصد)	۵۷(۹۵٪)	۵۶(۹۲٪)	۵۶(۹۲٪)	N.S
کارمند (تعداد، درصد)	۳(۵٪)	۴(۸٪)	۴(۸٪)	
تحصیلات**				
دیپلم (تعداد، درصد)	۴۰(۶۶٪)	۴۴(۷۳٪)	۴۵(۷۵٪)	NS
دانشگاهی (تعداد، درصد)	۲۰(۳۴٪)	۱۶(۲۷٪)	۱۵(۲۵٪)	
شاخص توده بدنی* (BMI)	۲۳/۵±۰/۱۸	۲۳/۴۵±۰/۱۷	۲۳/۴۷±۰/۱۶	N.S
گراویدیتی* (Gravidity)	۱/۶±۰/۷۱	۱/۵۷±۰/۶۷	۱/۶۸±۰/۵۶	N.S
سن حاملگی (هفته)*** (Gestational)	۳۴/۷۰±۰/۵۰	۳۴/۲۷±۱/۹۰	-	N.S

\*ANOVA test with LSD

\*\* X<sup>2</sup> test

\*\*\* T student test

جدول ۲ مقایسه سرانجام بارداری و مس ادرار ۲۴ ساعته در سه گروه

متغیر	نمونه (n=60)	کنترل ۱ (n=60)	کنترل ۲ (n=60)	p
مس در ادرار ۲۴ ساعته* Urine (µg/lit) Mean ± S D	۱۲/۱۹±۳/۷۱	۵/۶۹±۲/۰۵	۵/۶۹±۲/۰۵	<۰/۰۰۰۱
وزن موقع تولد (گرم)** Mean ± SD	۳۴۰۰±۷۴۲	۳۴۰۰±۲۹۲	-	<۰/۰۰۱
آپگار ۵***< (تعداد، درصد)	۱۳(۲۱/۵٪)	۱(۱/۶٪)	-	<۰/۰۰۱
سن حاملگی زمان تولد (هفته)**	۳۵/۲۰±۲/۳۴	۳۹/۳۰±۱/۱۲	-	<۰/۰۰۱
روش زایمان*** طبیعی (تعداد، درصد) سزارین (تعداد، درصد)	۳۱(۵۲٪) ۲۹(۴۸)	۵۰(۸۳٪) ۱۰(۱۷٪)	-	<۰/۰۰۱

\*ANOVA test with LSD

\*\*T student test

\*\*\* X<sup>2</sup> test

جدول ۳ ارتباط بین میزان سن ادرار و سرانجام بارداری

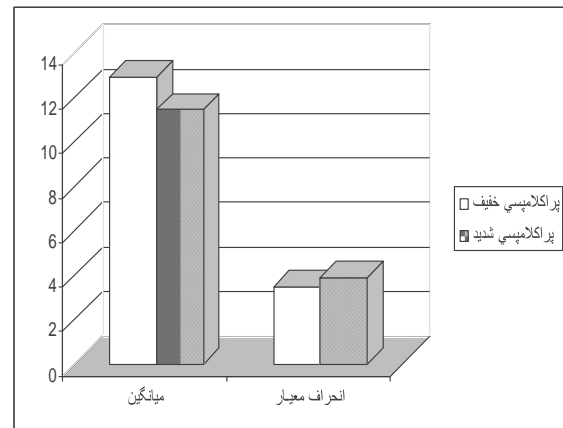
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	سن حاملگی زمان زایمان	میزان سزارین	آپگار	وزن موقع تولد
r: -۰/۱۶۷	r: -۰/۵۳۷	r: ۰/۲۷۱	r: -۰/۴۰۴	r: -۰/۵۵۸
p	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

\* Spearman's correlation coefficient

### بحث

مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی، پراکلامپسی از علل اصلی مورتالیتی و موربیدیتی مادر و نوزاد است. اگرچه اتیولوژی پراکلامپسی هنوز ناشناخته و در دست تحقیق است، اما ارتباط معناداری بین پراکلامپسی و افزایش لیپید پراکسیدازها و کاهش آنتی اکسیدانها مشخص شده است [۱۹ و ۲۰].

سرولوپلاسمین با مهار کردن لیپید پراکسیدازهای وابسته به مس به وسیله باندشدن به یون مس و اکسیداسیون آمینهای آروماتیک و فنلها و همچنین از طریق فعالیت فرواکسیداز، مثل یک آنتی اکسیدان عمل می کند [۱۷ و ۲۱]. اگرچه ما رادیکالهای آزاد را اندازه گیری نکردیم، اما در مطالعات، افزایش لیپید پراکسیدازها و کاهش آنزیمهای آنتی اکسیدان در پراکلامپسی گزارش شده است [۱۵ و ۱۹]. همچنین کاهش آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز در سلولهای تروفوبلاست زنان پراکلامپسی گزارش گردیده است [۱۶].



نمودار ۲ میانگین و انحراف معیار مس ادرار ۲۴ ساعته در پراکلامپسی خفیف و شدید

آزمون همبستگی ارتباط معناداری بین غلظت مس و نتیجه بارداری (سن بارداری در زمان زایمان، نوع زایمان، وزن زمان تولد و نمره آپگار نوزاد) نشان داد (جدول ۳).

ما یک مطالعه گذشته‌نگر بود، نمی‌توانیم مشخص کنیم که مشاهده ما در مورد مس، مقدم بر پراکلامپسی بوده یا در اثر ابتلا به پراکلامپسی، متابولیسم مس تحت تأثیر قرار گرفته است. به هر حال، هر اتفاقی که در فرایند پراکلامپسی می‌افتد، می‌تواند روی املاح و ویتامین‌ها به خصوص آن‌ها که در فرایند اکسیداسیون دخالت دارند اثر بگذارد. اکنون در تمام دنیا مطالعات متعددی روی املاح و ویتامین‌ها و تغییرات آن‌ها در سندرم پراکلامپسی انجام می‌شود تا ارتباط بین آن‌ها به دست آید تا با توجه به این که هنوز پراکلامپسی را بیماری تئوری‌ها می‌دانند، بتوانند یک فاکتور شناسایی کننده در ماه‌های پایین بارداری برای آن به دست آورند که این امر، نیازمند تحقیقات بیش‌تر است.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بالا می‌توان نتیجه گرفت که میزان دفع مس در زنان باردار مبتلا به پراکلامپسی، افزایش می‌یابد و این امر بر نتیجه بارداری نیز تأثیر می‌گذارد. برای این که مشخص کنیم تغییرات مس مقدم بر پراکلامپسی است یا خیر، انجام یک مطالعه کوهورت را توصیه می‌کنیم.

#### تشکر و قدردانی

از سرکار خانم افشار (همکار واحد بیوشیمی دانشگاه تربیت مدرس) و سرکار خانم ملیحه آقایی (همکار واحد درمانگاه بیمارستان کوثر قزوین) و کلیه کسانی که در اجرای این طرح ما را یاری دادند تشکر و سپاسگزاری می‌کنیم.

بورلا و همکارانش (۱۹۹۰) در مطالعه‌ای، ارتباط بین غلظت مس و عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی جنین، سقط و افزایش فشار خون دوران بارداری را نشان دادند [۱۴].

در مطالعات اخیر، ایل‌هان (۲۰۰۳)، آکسوی (۲۰۰۲) و کومرو (۲۰۰۳) افزایش غلظت مس را در سرم زنان مبتلا به پراکلامپسی گزارش کردند [۱۶، ۱۷، ۱۸].

اگرچه گزارش‌هایی نیز وجود دارد که کاهش مس سرم را در گروه پراکلامپسی نسبت به گروه کنترل سالم نشان داده‌اند [۱۴ و ۲۱]، اما اختلاف در این مطالعات را می‌توان با محدودیت در قدرت آماری (برای مطالعات با میزان نمونه کم)، اختلاف در بافت و تکنیک تجزیه‌ای استفاده شده در وضعیت اندازه‌گیری مس مادران، و همچنین تفاوت در میزان مس محیط زندگی و میزان رژیم غذایی دریافتی مادران توضیح داد. اختلاف در افزایش حجم پلاسما در سنین بارداری، کاهش حجم پلاسما به عنوان یک کاراکتر مشخص در زنان مبتلا به پراکلامپسی نسبت به باردار با فشار خون طبیعی و بعضی تغییرات در میزان غلظت مس سرم در طول شبانه روز، مثل استرادیول، را می‌توان علت اختلاف در میزان مس سرم و پلاسما در مطالعات قبلی دانست. ما در این مطالعه، هرگونه تماس غیرطبیعی با مس در محیط را حذف کردیم. به‌علاوه ما یک تست معتبر با یک نتیجه ثابت در طول روز را انتخاب کردیم. رژیم غذایی، موقعیت اقتصادی و اجتماعی و بیماری‌های عفونی و مزمن مادر را نیز مد نظر قرار دادیم.

ما غلظت مس ادرار را در گروه پراکلامپسی به طور معنادار بیش‌تر از باردار و غیرباردار سالم یافتیم. میزان دفع مس ادرار ۲۴ ساعته با شدت پراکلامپسی و میزان پروتئینوری، ارتباط معناداری را نشان نداد که این امر نشان می‌دهد میزان مس ادرار ۲۴ ساعته به علت تغییراتی است که در زمینه پراکلامپسی به وجود می‌آید و ارتباطی با میزان دفع پروتئین ندارد. غلظت مس با نتیجه ضعیف بارداری، ارتباط معنادار داشت که با مطالعات قبلی همسو بود. البته با توجه به این که مطالعه

## منابع

- 1- Cunningham G, Norman F, et al. Williams obstetrics. 22th Edition; U.S.A: 2005; 2:570-620.
- 2- McArdle MJ. The metabolism of copper during pregnancy review. Food Chemistry 1995; 54:79-84.
- 3- Ariede A. Serial copper and ceruloplasmin levels in the newborns with emphasis on the sick and stable preterm infant, and their antioxidant capacities. Early Human Development. 1998; 52:199-210.
- 4- Katlin M, Sylvia E S. Food, nutrition and diet therapy. 10th Edition; U.S.A: Saunders company. 2000; pp:110-178.
- 5- Tietz N, Bhagavan N V, et al. Text book of clinical chemistry. 4th Edition; U.S.A: Saunders Company. 1999. p.975-981.
- 6- Lindheimer MD. Diagnosis and management of preeclampsia. Am Cal Obstet Gyn. 2002; 99: 159-167.
- 7- Garrow JS, Ralph A. Human nutrition and dietetics. 6th Edition; UK; 2000. p. 200, 725-726.
- 8- Shils M, Shike M, Ross A. Modern nutrition in health and diet. 9th Edition; USA: Saunders company; 1999. p. 241-251, 500.
- 9- Ricardouaury. Manual olivers and mauricio gonzalez of copper in human. Am J Clin Nutr 1998; 67: 952s-9s.
- 10- Carl A, Edward R. Fundamental of clinical chemistry. 5th Edition. U.S.A: 2000. p. 571-574.
- 11- Hauth JC, Cunningham FC, et al. Hypertensive disorder in pregnancy. 2th Edition, USA. 1999. p.169-199.
- 12- Wachnik A. The physiological role of copper and the problems copper nutritional deficien. J Chem Clin Bioch. 1989; 27:511-30.
- 13- Cromik MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. N Engl J Med. 1995; 312:82-90.
- 14- Boerlla P, Szilagyi A, Than G, Csaba I, Giardino A. Maternal plasma concentration of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies. Sci Toal Eniron. 1990; 99:67-79.
- 15- Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden Ac. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 119(1): 60-6.
- 16- Ilhan N, Simsek M. The change of trace elements, malondialdehyde levels and super oxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. Clin Biochem 2002; 35(5):393-7.
- 17- Aksoy H, Taysi S, Kumtepe Y. Antioxidant potential and transferring ceruloplasmin, and lip peroxidation levels in women with preeclampsia. J Investig Med 2003; 51(5):284-7.
- 18- Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K. Comparison of serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in preeclampsia and healthy pregnant women. Biol Trace Elem Res 2003; 94:105-112.
- 19- Ziaei S, Khayyati Motlagh Bonab. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. Hypertens Preg in press 2006. 314-319.
- 20- Roberts JM, Radman CWG. Preeclampsia. Lancet, 1999; 1447-1451.
- 21- Orhan HG, Ozgunes H, Beksac MS. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in preeclampsia pregnancies, ClinBiochem 2000; 34: 505-6.