

ارتباط سطح سرمی سرولوپلاسمین با پره‌اکلامپسی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۲/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۳/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: نشان داده شده است که بین سطح سرمی برخی عوامل آنتی‌اکسیدان مثل سرولوپلاسمین با وقوع پره‌اکلامپسی و شدت آن ارتباطی وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی این ارتباط می‌باشد. روش بررسی: در یک مطالعه تحلیلی Case-Control، در درمانگاه و بخش زایمان بیمارستان میرزاکوچک خان تهران ۹۰ زن حامله ۱۹-۳۸ ساله با سن حاملگی بیشتر از ۲۰ w در دو گروه مورد (پره‌اکلامپسی) و کنترل (مادر سالم) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه Case مشتمل از دو گروه ۳۰ نفری مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید بود. این گروه بر اساس سن حاملگی به دو گروه پره‌اکلامپسی زودرس با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته (n=۴۱) و پره‌اکلامپسی دیررس با سن حاملگی مساوی یا بیشتر از ۳۷ هفته (n=۱۹) تقسیم شدند. گروه کنترل شامل ۳۰ زن حامله با فشارخون نرمال بود. در افراد تحت مطالعه، سطح سرمی سرولوپلاسمین اندازه‌گیری شد و ارتباط این فاکتور با پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید (۳۹۰/۸۳ mg/dl) و پره‌اکلامپسی خفیف (۳۱۹/۲۲ mg/dl) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل (۲۱۲/۷ mg/dl) بود. (p<0.001) میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در پره‌اکلامپسی شدید (۳۹۰/۸۳ mg/dl) به طور معنی داری بیشتر از پره‌اکلامپسی خفیف (۳۱۹/۲۲ mg/dl) بود. (p<0.001) و در پره‌اکلامپسی زودرس (۳۷۳/۲۸ mg/dl) بیشتر از پره‌اکلامپسی دیررس (۲۹۸/۳۴ mg/dl) بود. (p<0.01). **نتیجه‌گیری:** در زنان در معرض خطر بالای پره‌اکلامپسی، با اندازه‌گیری سطح سرمی برخی فاکتورهای بیوشیمیایی از جمله سرولوپلاسمین می‌توان وقوع پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کرد و احتمال ابتلا به آن را کاهش داد.

کلمات کلیدی: پره‌اکلامپسی، سرولوپلاسمین، آنتی‌اکسیدان

عزیزه قاسمی نژاد^۱، نسرین خدادادی^{۲*}

کرامت‌آمیزی^۳، نوری جلیانی^۴، مامک

شریعت^۵، الهام هاشمیان^۶

۱- گروه نازاری

۲- گروه زنان

۳- گروه اپامیولوزی و آمارزیستی - دانشکده بهداشت

۴- گروه بهداشت مادر و کودک، مرکز تحقیقات سلامت جنین، مادر و نوزاد

انتهایی خود نزدیک شده است.^۱ در پاتوفیزیولوژی این بیماری، استرس اکسیداتیو مطرح شده است.^۱ که حاصل آن ایجاد رادیکال‌های آزاد به شدت توکسیکی است که منجر به آسیب سلول‌های اندوتیال و ایجاد عالیم پره‌اکلامپسی می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها گروه متنوعی از ترکیبات هستند که در جهت جلوگیری از تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد سمی، به صورت جبرانی افزایش می‌یابند. یکی از این عوامل آنتی‌اکسیدان سرولوپلاسمین است. مطالعات بسیار اندکی در زمینه ارتباط سطح سرمی سرولوپلاسمین با پره‌اکلامپسی انجام شده است. در این مطالعات نشان داد شده است که سطح سرمی سرولوپلاسمین در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از زنان حامله نرموتانسیو است.^{۲-۴} همچنین در برخی مطالعات

پره‌اکلامپسی Pre-eclampsia، یک بیماری زمان حاملگی است که باعث افزایش مرگ و میر و عوارض مادری و پرمناتال می‌شود.^۵ حداقل معیارهای لازم جهت تشخیص پره‌اکلامپسی، هیپرتانسیون و پروتئینوری است. منظور از هیپرتانسیون، فشار خون که ۱۴۰/۹۰ mmHg می‌باشد. منظور از پروتئینوری، پروتئین ادرار مساوی یا بیش از ۳۰۰ mg در ۲۴ ساعت یا مساوی یا بیش از ۱+ در تست ادراری نواری (Dipstick) می‌باشد.^۱ میزان بروز این بیماری حدود ۵٪ است. از ریسک فاکتورهای آن می‌توان سن بالای ۳۵ سال مادر، چاقی و هیپرتانسیون مزمن را نام برد. این بیماری زمانی از نظر بالینی آشکار می‌شود که پاتوفیزیولوژی آن به مراحل

(زودرس یا دیررس) نیز پرداخته شده است. شاید مسئولین نظام بهداشتی بر بنای نتایج این طرح بتوانند به راهکارهای عملی جهت پیشگیری از بروز این عارضه بارداری دست یابند.

روش بررسی

مطالعه به صورت تحلیلی Case-control می‌باشد که در آن ۹۰ زن حامله ۱۹–۳۸ ساله با سن حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته که از فروردین ماه سال ۱۳۸۵ تا آذر ۱۳۸۶ به بیمارستان میرزا کوچک خان مراجعه کرده بودند (اعم از بستری و سرپایی) مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه، زنان حامله با سن حاملگی بیشتر از

دیده شده که هر قدر پره‌اکلامپسی شدیدتر باشد یا در سنین حاملگی پایین‌تری بروز کند، سرولوپلاسمین بالاتر خواهد بود.^۴ همچنین در برخی مطالعات نشان داده شده است که با استفاده از برخی داروهای آنتی‌اکسیدان مثل ویتامین E در زنان دارای ریسک خطر بالای پره‌اکلامپسی، می‌توان از این بیماری پیشگیری کرد یا وقوع آن را به تأخیر انداخت.^{۹-۱۱} با توجه به آنکه در ایران مطالعه‌ای تا کنون صورت نگرفته است لذا بر آن شدیدم تا طی این مطالعه به بررسی ارتباط سطح سرمی سرولوپلاسمین با پره‌اکلامپسی و نیز ارتباط آن با شدت پره‌اکلامپسی بپردازیم. در ضمن در این مطالعه به بررسی ارتباط میزان سرولوپلاسمین با سن حاملگی بروز پره‌اکلامپسی

جدول-۱: برخی ویژگی‌های کلینیکی در گروه‌های تحت مطالعه

p*	پره‌اکلامپسی		کنترل	گروه‌ها	ویژگی‌ها
	شدید	خفیف			
۰/۸۱	۲۵±۴/۴۶	۲۴/۴±۴/۴۹	۲۴/۲۶±۵/۱۱		سن مادر (y)
۰/۲۹	۲۶(٪۸۶/۷)	۲۸(٪۹۳/۳)	۲۳(٪۷۶/۷)	.	پاریته
	۴(٪۱۳/۳)	۶/۷(٪۴)	۵(٪۱۶/۷)	۱	
	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۲(٪۶/۷)	۲≤	
۰/۹۷	۲۳(٪۷۶/۷)	۲۴(٪۸۰)	۲۱(٪۷۰)	۱	گروایدیته
	۴(٪۱۳/۳)	۳(٪۱۰)	۵(٪۱۶/۷)	۲	
	۲(٪۶/۷)	۲(٪۶/۷)	۳(٪۱۰)	۳	
	۱(٪۳/۳)	۱(٪۳/۳)	۱(٪۳/۳)	۴≤	
۰/۰۹	۳۴(٪۸۰)	۱۶(٪۵۳/۷)	۲۰(٪۶۷)	۲۰-۳۷w	سن حاملگی
	۶(٪۲۰)	۱۴(٪۴۶)	۱۰(٪۳۳)	۳۷w≤	
۰/۰۱۳	۶(٪۲۰)	۱۳(٪۴۳/۳)	۱۹(٪۶۳/۳)	نرمال	BMI
	۱۸(٪۶۰)	۱۵(٪۵۰)	۱۰(٪۳۲/۳)	اضافه وزن	
	۶(٪۲۰)	۲(٪۶۰)	۱(٪۳/۳)	چاق	

*آزمون آماری $p < 0.05$ معنی دار می‌باشد.

جدول-۲: معرفه‌های شدت پره‌اکلامپسی براساس معیارهای کالج متخصصان زنان و مامایی امریکا

شدید	خفیف	اختلال یا وضعیت
مساوی یا بیش از ۱۶۰/۱۱۰	کمتر از ۱۶۰/۱۱۰	فشارخون (mmHg)
+ مداوم یا بیشتر	+ Trace	بروتئینوری
وجود	فقدان	سردرد
وجود	فقدان	اختلالات بینایی
وجود	فقدان	درد قسمت فوقانی شکم
وجود	فقدان	الیگوری
وجود	فقدان	تشنج (اکلامپسی)
افزایش	طبیعی	کراتینین سرم
وجود	فقدان	تروموبیوتیپنی
چشمگیر	ناچیز	افراش آنزیمهای کبدی
آشکار	فقدان	محدودیت رشد جنین
وجود	فقدان	adem ریه

پره‌اکلامپسی خفیف ($p < 0.001$) و در نوع زودرس ($373/28 \text{ mg/dl}$) بود (جدول ۳). سطح مس سرم در سه گروه اختلاف معنی‌داری با هم داشت ($p < 0.001$). میانگین سطح مس در گروه کنترل نسبت به گروه‌های مورد کمتر بود. همینطور میانگین مس در پره‌اکلامپسی خفیف به طور معنی‌داری از پره‌اکلامپسی شدید کمتر بود ($p < 0.001$) (جدول ۳). در این مطالعه BMI گروه‌ها اختلاف معنی‌داری با هم داشت. به گونه‌ای که گروه‌های پره‌اکلامپسی خفیف و شدید به طور معنی‌داری چاق‌تر از گروه کنترل بودند. ($p = 0.013$) (جدول ۱).

بحث

پره‌اکلامپسی یک بیماری مهم دوران بارداری است چون باعث افزایش مورتالیتی و موربیدیتی مادری و پرنهاتال می‌شود.^{۱۰} لذا شناخت پاتوفیزیولوژی آن و بررسی تغییرات سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی ناشی از این بیماری، ممکن است در تشخیص زود هنگام بیماری نقش کمک‌کننده‌ای داشته باشد. زیرا اعتقاد بر این است که پره‌اکلامپسی از نظر بالینی زمانی آشکار می‌شود که با تووفیزیولوژی آن به مراحل انتهایی خود تزدیک شده است.^{۱۱} تاکنون هیچ تست قابل اعتمادی که پره‌اکلامپسی را در مراحل ابتدایی شناسایی کند در دسترس نبود تا امکان درمان‌های پیشگیرانه وجود داشته باشد.^{۱۲} چنین فرض می‌شود که اولین اختلال پاتولوژیک در پره‌اکلامپسی ایجاد نقصان در جفت در اثر ناتوانی تروفوبلاست در تهاجم و سیدوا و تراوش دیواره شریانچه‌ها باشد.^{۱۳-۱۵} در پاتوفیزیولوژی این بیماری استرس اکسیداتیو مطرح شده است که منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. بدین به طور جبرانی، عوامل آنتی‌اکسیدان خود را افزایش می‌دهد تا آسیب ناشی از این رادیکال‌های آزاد را محدود کند. از این عوامل آنتی‌اکسیدان می‌توان به سرولوپلاسمین اشاره کرد. طبق مطالعه Engin-Ustun و همکاران سرولوپلاسمین در پره‌اکلامپسی نسبت به فرد حامله نرموتانسیو افزایش می‌یابد. این افزایش در پره‌اکلامپسی شدید بالاتر از خفیف و در نوع زودرس بالاتر از نوع دیررس است.^۴ Aksoy و همکاران و نیز Khetsuriani و همکاران طی مطالعات جداگانه‌ای به این نتیجه رسیدند که سرولوپلاسمین سرم در پره‌اکلامپسی افزایش می‌یابد.^۵ در مطالعه ما نیز سرولوپلاسمین در گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه

۲۰ هفته و تک قلو بود. زنان حامله مبتلا به بیماری سیستمیک یا مبتلا به هیپرتانسیون مزمن از مطالعه خارج شدند. گروه مورد، متشکل از دو گروه ۳۰ نفری مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید بود (n=۶۰) و بر اساس سن حاملگی به دو گروه پره‌اکلامپسی زودرس با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته (n=۴۱) و پره‌اکلامپسی دیررس با سن حاملگی مساوی یا بیشتر از ۳۷ هفته (n=۱۹) تقسیم شدند. گروه کنترل شامل ۳۰ زن حامله نرموتانسیو بود دو گروه مورد و کنترل از نظر سن مادر و سن حاملگی (۲±۰ هفته) همسان شدند. به طوری که به ازای هر مادر در گروه مورد با توجه به سن و سن حاملگی در همان رده، فرد مشابهی از گروه کنترل انتخاب شد. از طرفی با آزمون‌های آماری همگن بودن دو گروه تایید شد. (جدول ۱). اطلاعات زمینه‌ای در قالب پرسشنامه‌ای شامل نام بیمار، سن بیمار، سن حاملگی، پاریته، گروایدیتی، Body Mass Index (BMI) وجود یا عدم وجود تظاهرات Severity بر اساس معیارهای کالج متخصصان زنان و مامایی امریکا (ACOG) and Gynecologists تنظیم شد (جدول ۲). پس از تهیه نمونه‌های وریدی از افراد تحت مطالعه، سطح سرمی سرولوپلاسمین و مس در یک آزمایشگاه واحد اندازه‌گیری شد. جهت اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین از کیت‌های مینی نوف انگلستان و در مورد مس از کیت‌های گرینر آلمان استفاده شد. مطالعه حاضر با تایید شورای پژوهشی گروه زنان و با اخذ رضایت‌نامه کتبی و آکاها نه بیمار انجام شد. اطلاعات مربوط هر بیمار به برنامه SPSS ویراست ۱۳ بررسی شد. به منظور مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های تحت مطالعه از روش آنالیز واریانس (ANOVA) و آنالیز آماری^۶ و به منظور مقایسه دو به دوی گروه‌ها از روش Bonferroni استفاده شد. مقادیر $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار و توان مطالعه نیز $> 80\%$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه میانگین سن مادر، سن بارداری، پاریته و گروایدیتی در بین گروه‌ها، اختلاف معنی‌داری با هم نداشت (جدول ۱). میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0.001$) همچنین در میان مادران پره‌اکلامپسیک نیز میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در پره‌اکلامپسی شدید به طور معنی‌داری بیشتر از

جدول-۳: سطح سرمی سرولوپلاسمین و مس در گروههای تحت مطالعه

گروهها	سرولوپلاسمین سرم * (mg/dl)	n=۳۰	کنترل	پره‌اکلامپسی	p**
ویژگی‌ها					
مس سرم * (μ/dl)	۹۸/۵۳±۱۳/۷۹		۲۱۲/۷±۱۶/۶۶	۳۱۹/۴۳±۴۹/۳۷	۳۹۰/۸۳±۱۹/۹۷
شدید (n=۳۰)				خفیف (n=۳۰)	
<۰/۰۰۱					
۱۵۳/۴۳±۱۲/۳۶			۱۲۷/۹۰±۲۰/۸۲		

* انحراف معیار ± میانگین ** آزمون آماری آنالیز واریانس می‌باشد و $p<0/05$ معنی دار می‌باشد.

دادند که سرولوپلاسمین سرم در پره‌اکلامپسی افزایش می‌یابد.^۷ در مطالعه ما نیز سطح سرولوپلاسمین در گروه به طور معنی داری کمتر از دو گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید بود ($p<0/001$). همچنین سطح این فاکتور در پره‌اکلامپسی خفیف به طور معنی داری از پره‌اکلامپسی شدید کمتر بود ($p<0/001$). در بررسی‌های Serdar و همکارانش سطح سرمی مس در پره‌اکلامپسی زودرس بیشتر از پره‌اکلامپسی خفیف بود.^۸ در مطالعه ما نیز همین نتایج به دست آمد. به طوری که میزان این ماده در پره‌اکلامپسی خفیف و شدید به طور واضحی افزایش یافته بود.^۹ در مطالعه ما نیز سرولوپلاسمین، ترانسفرین و دیفودکسامین اشاره کرد.^{۱۰} بر همین اساس Chappell نشان داد که مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در زنان در معرض خطر پره‌اکلامپسی، با بهبودی شاخص‌های استرس اکسیداتیو و بهبودی عملکرد بد جفتی همراه است.^{۱۱} به نظر می‌رسد که استفاده از این مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مثل ویتامین E و ویتامین C باعث کاهش ۷۶٪ در میزان پره‌اکلامپسی در بیماران در معرض خطر پره‌اکلامپسی شود.^{۱۲} با توجه به مطالب فوق‌الذکر چنین پیشنهاد می‌شود که در زنان در معرض خطر بالای پره‌اکلامپسی، با اندازه‌گیری سطح سرمی برخی فاکتورهای بیوشیمیایی از جمله سرولوپلاسمین یا مس، وقوع پره‌اکلامپسی را قبل از اینکه از نظر بالینی علامت‌دار شود و نیز شدت آن را پیش‌بینی کنیم. تا در صورت امکان، با به کار بردن تمهیدات ویژه، از مورتالیتی و موربیدیتی مادری و پرمناتال جلوگیری کنیم. همینطور با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین E یا ویتامین C، از پره‌اکلامپسی پیشگیری کنیم یا سیر آن را به تعویق اندازیم.

References

- Cunningham F, Leveno J, Bloom L, Hauth C, Gilstrap C, Wenstrom D. Williams Obstetrics. 22nd ed. McGraw-Hill; 2005, P. 763, 768, 779, 910.
- Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 366-71.
- McCartney CP, Schumacher GF, Spargo BH. Serum proteins in patients with toxemic glomerular lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 580-90.
- Engin-Ustün Y, Ustün Y, Kamaci M, Sekeroğlu R. Maternal serum ceruloplasmin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 51-2.

5. Aksoy H, Taysi S, Altinkaynak K, Bakan E, Bakan N, Kumtepe Y. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin, and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia. *J Investig Med* 2003; 51: 284-7.
6. Khetsuriani T, Sanikidze T, Khugashrili R. Alterations of oxidative metabolism at the pregnancy: attended with Pre-eclampsia. *TBTLSI* 2004; 4: 34-6.
7. 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: 63-7.
8. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 209-15.
9. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 777-84.
10. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 810-6.
11. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, et al. Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology* 2002; 13: 409-16.
12. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
13. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177-91.
14. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-60.
15. CWG R. Hypertension. In: *Pregnancy*. London: Churchill Livingstone; 1995.

Archive of SID

Correlation of serum ceruloplasmin with preeclampsia

Ghaseminejad A.¹
Khodadai N.^{2*}
Nouri Jaliani K.³
Shariat M.⁴
Hoshemian E.²

1- Department of Infertility
2- Department of Gynecology and
Obstetrics
3- Department of Epidemiologist
4- Maternal Child Health
Specialist

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Received: February 25, 2008 Accepted: May 31, 2008

Background: Preeclampsia is a disorder of pregnancy with increased maternal and perinatal morbidity and mortality. An imbalance between free radical induced lipid peroxidation and antioxidant system has been suggested as possible pathogenesis of preeclampsia. It has been shown correlation of some serum antioxidant agents (for example ceruloplasmin) with preeclampsia and its severity. The purpose of this study was to evaluate of this correlation.

Methods: In a analytic case-control study, in clinic and delivery unit of Mirza Koochak Khan university hospital, Tehran, we evaluated 90 pregnant women of 19-38 years old with gestational age higher than 20 weeks in two groups, case (preeclampsia) and control (healty mother). Case group was devided into two groups; mild preeclampsia (n=30) and severe preeclampsia (n=30). Patients with preeclampsia (n=60) had either early (n=41) or late preeclampsia (n=19). Control group included 30 normotensive pregnant women. Serum Ceruropasmin level was measured. Then relationship between this factor and preeclampsia was studied.

Results: The mean level of serum ceruloplasmin in women with severe preeclampsia (390.83mg/dl) and mild preeclampsia (319.43mg/dl) was higher than control group (212.7mg/dl). Likewise it was significantly higher in severe preeclampsia than mild ($P<0.001$) and higher in early (373.28mg/dl) than late preeclampsia (298.34mg/dl) ($P<0.01$).

Conclusions: Our data suggest that serum ceruropasmin level may predict preeclampsia occurrence and its severity. Likewise antioxidant theryapy before the onset of preeclampsia in an attempt to decrease its frequency should be considered.

Keywords: Preeclampsia, ceruloplasmin, antioxidant

*Corresponding author: irzakhoochak
Khan Hospital, Njatollahi Ave., Tehran,
Iran.
Tel: +98-21-88900002
email: nasrin-khodadadi@yahoo.com