Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

ارتباط بین پلی مورفیسم ژن کاتالاز(CAT-262C/T) با بیماری پره اکلامپسی در جنوب ایران

مرضیه علیپور[۱]، سیروس نعیمی[۱*]، محمد مهدی مغنی باشی[۱]، خلیل خاشعی ورنامخواستی[۱]، زینب محمودیان[۱]

۱) گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۱۵ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۵**

چکیده

مقدمه: تاکنون علت پره اکلامپسی مشخص نشده است به همین دلیل، درصد بالایی از بستری شدن مادران را به خود اختصاص می دهد. ظاهراً پلی مورفیسم های ژن های رمزکننده آنزیم های سیستم آنتی اکسیدانی در پاتوفیزیولوژی این اختلال موثر باشند. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم CAT-262C/T ژن رمزکننده آنتی اکسیدان آنزیماتیک کاتالاز با بیماری پره اکلامپسی می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد، ۱۵۰ زن مبتلا به بیماری پره اکلامپسی به عنوان مورد و ۱۵۰ زن سالم باردار فاقد هر گونه بیماری به عنوان شاهد انتخاب شدند. پس از نمونه گیری و استخراج DNA، پلی مورفیسم اشاره شده با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری Chi-square و Yates corrected X^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته های پژوهش: نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از وجود اختلاف معنی دار در فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT (P_{CAT}=0.032) و فراوانی هر دو آلل C و T (P_{CAT}=0.042) در موقعیت پلی مورفیسم CAT-262C/T ژن رمزکننده آنزیم کاتالاز بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم می باشد. به جز پارامتر چند قلویی(P_{CAT}=0.007) در مورد سایر فاکتورهایی دیگر مورد سنجش نظیر شدت پره اکلامپسی (P_{CAT}=0.272)، میزان دفع پروتئین در ادرار(P_{CAT}=0.130)، ورم بیمار(P_{CAT}=0.739)، سن شروع(P_{CAT}=0.412)، نخست زایی(P_{CAT}=0.322)، چندزایی(P_{CAT}=0.074)، سابقه ابتلا قبلی(P_{CAT}=0.630)، سابقه سقط(P_{CAT}=0.287)، دیابت(P_{CAT}=0.75) و کم کاری تیروئید(P_{CAT}=0.941) اختلاف معنی داری بین گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، پلی مورفسیم CAT-262C/T را می توان به عنوان فاکتور خطر مستعدکننده افراد به پره اکلامپسی در جنوب ایران در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: کاتالاز، پره اکلامپسی، پلی مورفیسم، CAT-262 C/T

* نویسنده مسئول: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

Email: Naeimis@kau.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

مقدمه

پره اکلامپسی، اختلال چند سیستمی مخصوص دوران بارداری و جدی ترین مورد مـــخاطره آمیز بارداری های پرخطر، تهدیدکننده سلامت زنان در سطح جهان به خصوص در کشورهای در حـــال توســـعه می باشد(۱،۲). پره اکلامپسی باعث صدمه به ارگان های حیاتی بدن مثل مغز، کبد و کلیه می شود و شامل انعقاد داخل عروقی، خون ریزی داخل مغزی، نارسایی کلیه و ادم ریوی است(۳). هم چنین پره اکلامپسی با میزان شیوع ۱۴-۷ درصد، یکی از سه علت اصلی مرگ زنان باردار می باشد(۱،۲،۴). در ایران نیز پره اکلامپسی با اختصاص دادن ۱۴ درصد از موارد مرگ و میر مادران به خود، دومین علت شایع مرگ زنان باردار اســـت(۵). پره اکلامپسی نیز عوارض جنینی متعددی از جمله؛ محدودیت رشد داخل رحمی، مرگ جنین در داخل رحم و زایمان زودتر از موعد را ایجـــاد می کـــــند(۲،۶،۷). علی رغم تحقیقات گسترده صورت گرفته بر روی عوامل ایجادکننده این بیماری پیچیده، هنوز دانش کافی درباره علت آن وجود ندارد که بتواند زیر بنای طراحی و انجام مداخلات هدفمند جهت پیشگیری موثر در برابر این اختلال باشد، لذا شناسایی عوامل خطر بیماری قبل از بروز تظاهرات بالینی و یا قبل از تبدیل موارد خفیف به شدید برای شناسایی بیمارانی که نیاز به مراقبت و توجه ویژه دارند، حائز اهمیت است(۱،۶). برخی مطالعات به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی اشاره دارند(۸)، چرا که، تغییرات بیوشیمیایی رخ داده در بدن زن باردار در نتیجه افزایش میزان متابولیک جفت، وی را در معرض استرس اکسیداتیو قرار می دهند. این تغییرات با افزایش تقاضای انرژی، به ترتیب منجر به جذب بیشتر اکسیژن، افزایش گونه های فعال اکسیژن و مختل شدن تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی شده و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در فرد می شوند(۹). سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در سیستم های بیولوژیک هوازی به منظور مقابله با رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن طراحی شده است تا اثرات زیانبار این عوامل مهاجم را خنثی نموده، یا به حداقل برساند(۱۰). برخی از اجزای این سیستم دفاعی نظیر آنزیم کاتالاز، با مکانیسم تبدیل گونه های فعال اکسیژن به H_2O، از افزایش تولید آن ها جلوگیری می کنند(۱۱). این در حالی است که برخی پژوهش ها حضور بعضی از پلی مورفیسم ها در ژن رمزکننده آنزیم کاتالاز را با فعالیت تغییر یافته آنـــزیم مرتـــبط دانسته اند(۱۲). به عنوان مثال بررسی ارتباط بین فنوتیپ و ژنوتیپ آنزیم کاتالاز، در سال ۲۰۰۶، تایید کرد که حضور انواعی از پلی مورفیسم ها می توانند عامل کاهش عملکرد آنزیم کاتالاز باشند(۱۳). بررسی دیگری در سال ۲۰۱۲، بیان داشت که ارتباط محـــتملی بین حضـــور پلی مورفیسم در ژن رمزکننده آنزیم کاتالاز و بروز سرطان پروستات وجود دارد(۱۴). هم چنین در تحقیقی که اخیراً در سال ۲۰۱۸ انجام شده اســـت، حضـــور پلی مورفیسم CAT-21A/T به عـــنوان فـــاکتور مستعدکننده فرد به پره اکلامپسی معرفی شده است(۱۵). CAT-262 C/T (rs1001179) یـــــکـــــی از پلی مورفیسم های رایج ژن کاتالاز می باشد که با اتصال به ناحیه پروموتری این ژن از اتصال فاکتورهای رونویسی به آن جلوگیری کرده و با تحت تاثیر قرار دادن بیان این آنزیم، عملکرد آن را دچار اختلال می کند(۱۲). در مطالعه حاضر نیز CAT-262 C/T به عنـــــوان پلی مورفیسم شاخص ژن رمزکننده آنزیم کاتالاز انتخاب شد و ارتباط آن با بیماری پره اکلامپسی در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۵۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و ۱۵۰ زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت. تمامی زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر(عج) کازرون از فروردین ۹۶ لغایت شهریور ۹۶ که دارای شاخص های پره اکلامپسی(فشارخون سیستولی $\geq$ ۱۴۰ میلی متر جیوه یا فشارخون دیاستولی $\geq$۹۰ میلی متر جیوه با دو بار تکرار و حداقل ۶ ساعت فاصله زمانی و هم چنین پروتئینوری $\geq$ ۰/۳ گرم در ادرار ۲۴ ساعته با $\geq$ ۱+ در تست نواری ادرار) بودند با مـــــحدوده سنی ۴۸-۱۶ سال و میانگین سنی(۶/۸۷±۳۰/۰۹) وارد گروه بیمار و زنان باردار سالم با محدوده سنی ۳۸-۱۶ سال و میانگین سنی(۴/۸۶±۲۷/۲۳) که به لحاظ سن بارداری مشابه گروه بیمار بودند، وارد گروه کنترل گردیدند. زنان

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

نخست زا، چندزا، زنان دارای بارداری چندقلویی، دارای سابقه ابتلاء قبلی به پره اکلامپسی، دارای سابقه سقط و دارای بیماری هایی نظیر دیابت و کم کاری تیروئید نیز در مطالعه جای داده شدند. پس از اخذ رضایت نامه از افراد مورد مطالعه و پر کردن پرسش نامه، ۵ میلی لیتر خون محیطی در لوله های حاوی EDTA جمع آوری گردید. پس از جمع آوری کلیه نمونه ها، DNA به روش Salting out توسط کیت شرکت GeNet (Bio, Korea) استخراج گردید. جهت تعیین پلی مورفیسم از روش PCR-RFLP استفاده شد و واکنش PCR در حضور پرایمرهای زیر انجام گرفت.

جدول شماره ۱. مشخصات پرایمرهای مورد مطالعه

ژن ها	نام آغازگر	توالی آغازگر ′3 -′5
CAT-262 C/T	Forward	5′- AGA GCC TCG CCC CGC CGG ACC G -3′
	Reverse	5′- TAA GAG CTG AGA AAG CAT AGC T -3′

مخلوط واکنش PCR در حجم نهایی ۱۹ میکرولیتر شامل؛ ۰/۷ میکرولیتر(۰/۳۹ پیکومول) از هر پرایمر، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس 2x PCR Master Mix (Ampliqon, Odense, Denmark) Red. Mg cl2، ۴/۱ میکرولیتر H_2O (آب مقطر استریل) و ۱ میکرولیتر DNA ژنومیک آماده گردید و تحت برنامه دمایی-زمانی زیر قرار گرفت:

جدول شماره ۲. برنامه دمایی-زمانی PCR جهت تکثیر قطعه CAT-262C/T

1	First denaturation	940c	5 Min
۱۵سیکل			
2	Denaturation	940c	30 sec
3	Anneling	68. 10c	45 sec
4	Extension	720c	1Min
۱۵سیکل			
5	Denaturation	940c	30 sec
6	Anneling	60. 10c	45 sec
7	Final Extention	720c	1Min

سپس محصول PCR، ۱۸۵ جفت بازی پلی مورفیسم CAT-262C/T توسط آنزیم محدودالاثر Sma_1 (Fermentas, USA)(ظرف مدت ۱۶ ساعت تحت دمای ۳۰ درجه سانتی گراد) مورد هضم قرار گرفت(شکل شماره ۱). در ادامه قطعات برش یافته بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز و از طریق رنگ آمیزی Safe Stain (CinaGen,Iran)، باندهای ظاهر شده مشاهده گردیدند(شکل شماره ۲). محصولات مربوط به هر ژنوتیپ به صورت باندهایی با اندازه های ذکر شده در جدول زیر بر روی ژل نمایان شدند:

جدول شماره ۳. قطعات حاصل از تاثیر آنزیم Sma1 بر روی محصولات PCR

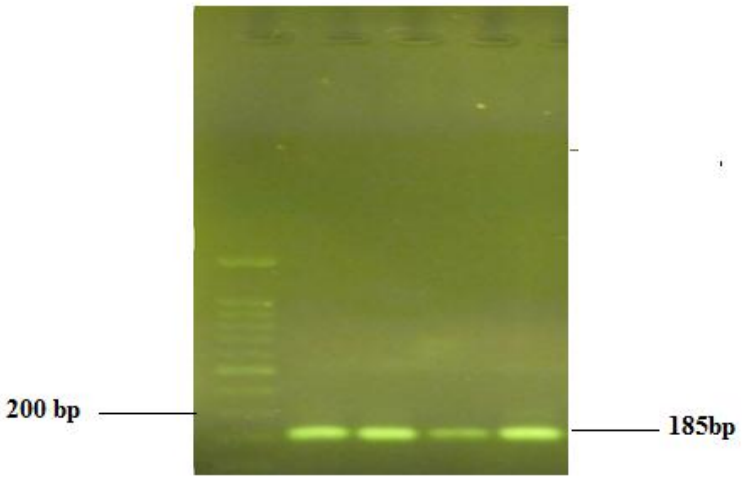
موقعیت	آنزیم محدودالاثر	اندازه قطعات حاصل از هضم آنزیمی(bp) در ژنوتیپ های مختلف
CAT-262C/T	Sma_1	Homozygous CC : 155bp and 30bp Heterozygous CT: 185, 155and 30bp Homozygous TT: 185bp

نهایتاً داده های حاصل شده با کمک نرم افزار SPSS و آزمون های آماری Chi-square و Yates corrected X^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

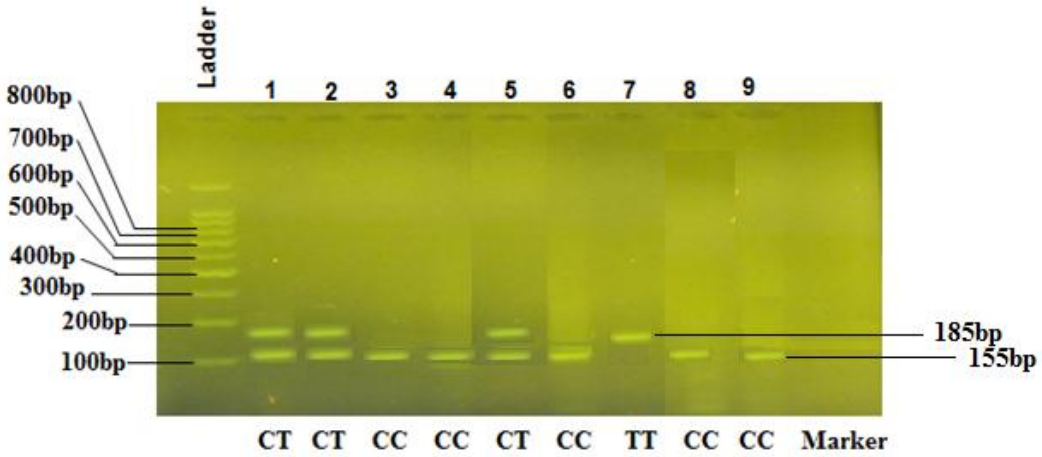
www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]
Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020



شکل شماره ۱. محصول PCR حاصل از تکثیر ژن CAT-262C/T در موقعیت(rs1001179)؛ اندازه باند ۱۸۵ جفت باز



شکل شماره ۲. محصول RFLP بر روی ژل آگارز نشان دهنده ژنوتیپ های ژن CAT-262C/T

یافته های پژوهش

مقایسه فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT پلی مورفیسم CAT-262C/T در بیماران و گروه کنترل: نتایج حاصل از آزمون مربع کای ارتباط معنی داری را بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT در موقعیت پلی مورفیسمی CAT-262C/T نشان داد(P_{CAT}=0.032). شاخص HWE $_{Control}$=20.5 , HWE $_{Pationt}$= 1.14 برای CAT-262C/T بیانگر برقراری تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت بیماران مورد مطالعه، علی رغم جمعیت کنترل می باشد(جدول شماره ۴).

مقایسه فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل های C و T در موقعیت پلی مورفیسمی CAT-262C/T در بیماران و گروه کنترل: نتایج حاصل از آزمون مربع کای ارتباط معنی داری را بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی هر دو آلل C و T در موقعیت پلی مورفیسمی CAT-262C/T گزارش نمود(P_{CAT}=0.042)(جدول شماره ۴)

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]
Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

جدول شماره ۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و CC و فراوانی آلل های C و T در موقعیت پلی مورفیسم CAT-262C/T در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل

مقایسه فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT در موقعیت پلی مورفیسم CAT-262C/T						
مقایسه ژنوتیپ(CAT-262C/T) در گروه های بیمار و کنترل	ژنوتیپ(CAT-262C/T)			جمع کل نمونه ها	HWE P	P Chi-square Test
	CC	CT	TT			
نمونه های کنترل	۹۴	۳۶	۲۰	۱۵۰	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۳۲
درصد	۶۲/۶۷	۲۴	۱۳/۳۳	۱۰۰		
نمونه های بیمار	۱۰۲	۴۱	۷	۱۵۰	۰/۲۸۵۶۵۲	
درصد	۶۸	۲۷/۳۳	۴/۶۷	۱۰۰		
تعداد کل نمونه ها	۱۹۶	۷۷	۲۷	۳۰۰		
درصد	۶۵/۳۳	۲۵/۶۷	۹	۱۰۰		
	مقایسه C/T با CC		مقایسه TT با CC			
CC Refrence , P-vlue	۰/۹۲		۰/۰۱۰			
(Odds Ratio (OR	۰/۹۷۳		۰/۳۲۳			
CI 95%	۱/۰-۶۶۷/۵۷۰		۰/۰-۷۹۷/۱۳۰			

مقایسه فراوانی آلل های C و T در موقعیت پلی مورفیسم CAT-262C/T						
مقایسه فراوانی آلل های C و T در گروه های بیمار و کنترل	ژنوتیپ(CAT-262C/T)		جمع کل نمونه ها	P Chi-square Test	Odds (OR)Ratio	CI 95%
	C	T				
نمونه های کنترل	۲۲۴	۷۶	۳۰۰	۰،۰۴۲	۰/۶۶۷	۰-/۴۵۱ ۰/۹۸۷
درصد	۷۴/۶۷	۲۵/۳۳	۱۰۰			
نمونه های بیمار	۲۴۵	۵۵	۳۰۰			
درصد	۸۱/۶۷	۱۸/۳۳	۱۰۰			
تعداد کل نمونه ها	۴۶۹	۱۳۱	۶۰۰			
درصد	۷۸/۱۷	۲۱/۸۳	۱۰۰			
P Chi-square	۰/۰۲۸	۰/۱۰۱				

بررسی ارتباط پلی مورفیسم CAT-262C/T با پارامترهای پاراکلینیکالی: نتایج بررسی ارتباط پلی مورفیسم CAT-262C/T با فاکتورهای پاراکلینیکالی مورد نظر تحقیق از جمله؛ شدت پره اکلامپسی، میزان دفع پروتئین در ادرار، ورم بیمار، سن شروع، نخست زایی، چندزایی، چندقلویی، سابقه ابتلا قبلی، سابقه سقط، دیابت و کم کاری تیروئید نشان داد که رابطه معنی داری بین واریانت CAT-262C/T با بروز پره اکلامپسی در بارداری های چند قلویی نسبت به بارداری های تک قلویی وجود دارد (P_{CAT}=0.007، OR=14.028, $CI_{95\%}$=(0.934-0.207), P=0.002)). این در حالی است که میان سایر پارامترهای مورد بررسی هم چون شدت پره اکلامپسی (P_{CAT}=0.272)، میزان دفع پروتئین در ادرار (P_{CAT}=0.130)، ورم بیمار(P_{CAT}=0.739)، سن شروع (P_{CAT}=0.412)، نخست زایی(P_{CAT}=0.322)، چندزایی (P_{CAT}=0.074)، سابقه ابتلا قبلی(P_{CAT}=0.630)، سابقه سقط(P_{CAT}=0.287)، دیابت(P_{CAT}=0.75) و کم کاری تیروئید(P_{CAT}=0.941) با پلی مورفیسم مذکور ارتباط معنی داری در گروه بیمار و کنترل دیده نشد(جدول شماره ۵).

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

جدول شماره ۵. بررسی ارتباط پلی مورفیسم CAT-262C/T با فاکتورهای پاراکلینیکالی شدت پره اکلامپسی، میزان دفع پروتئین، ورم، سن شروع، نخست زایی، چندزایی، چندقلویی، سابقه ابتلا قبلی، سابقه سقط، دیابت و کم کاری تیروئید در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل

ویژگی ها		ژنوتیپ ها(تعداد–درصد)			جمع کل نمونه ها(تعداد–درصد)	p
		CC	CT	TT		
شدت بیماری	فشارخون خفیف	۸۱– ۶۹/۸	۲۸– ۲۴/۱	۷ – ۶	۱۱۶– ۱۰۰	
	فشارخون متوسط	۱۵– ۵۷/۷	۱۱– ۴۲/۳	۰– ۰	۲۶– ۱۰۰	۰/۲۷۲
	فشارخون شدید	۶– ۷۵	۲ – ۲۵	۰ – ۰	۸ – ۱۰۰	
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۴۱– ۲۷/۳۳	۷– ۴/۶۷	۱۵۰– ۱۰۰	
دفع پروتئین در ادرار	ندارد	۴۲-۷۹/۲۴	۱۰-۱۸/۸۶	۱-۱/۸۶	۵۳– ۱۰۰	
	تریس	۱۲-۶۶/۶۷	۶-۳۳/۳۳	۰-٪۰	۱۸– ۱۰۰	
	۱+	۳۲-۶۹/۵۶	۱۰-۲۱/۷۴	۴ -۸/۷	۴۶– ۱۰۰	
	۲+	۷ -۴۶/۶۷	۷ -۴۶/۶۷	۶۷– ۶/۱	۱۵– ۱۰۰	۰/۱۳۰
	۳+	۸-۵۷/۱۴	۵ -۳۵/۷۲	۱۴–۷/۱	۱۴– ۱۰۰	
	۴+	۱– ۲۵	۳ -۷۵	۰ –۰	۴– ۱۰۰	
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۷–۴٪/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
میزان ورم بیمار	ندارد	۲۶–۷۸/۱۸	۳۹–۱۷/۴	۳۵–۴/۱	۲۳– ۱۰۰	
	۱+	۹۳–۶۵/۶۰	۵۷–۲۸/۲۶	۴۹–۵/۵	۹۱– ۱۰۰	
	۲+	۶۰–۱۵	۳۶–۹	۴–۱	۲۵– ۱۰۰	۰/۷۳۹
	۳+	۸۲–۸۱/۹	۱۸–۱۸/۲	۰–۰	۱۱– ۱۰۰	
	تعداد کل نمونه ها	۶۸–۱۰۲	۳۳–۲۷/۴۱	۶۷–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
سن شروع بیماری	<۲۰سال	۸۰–۸	۲۰–۲	٪۰–۰	۱۰– ۱۰۰	
	۲۰– ۳۵ سال	۸۹–۶۷/۷۴	۶۹–۲۵/۲۸	۴۲–۶/۷	۱۰۹– ۱۰۰	۰/۴۱۲
	> ۳۵ سال	۵۲–۶۴/۲۰	۴۸–۳۵/۱۱	۰–۰	۳۱– ۱۰۰	
	تعداد کل نمونه ها	۶۸–۱۰۲	۳۳–۲۷/۴۱	۶۷–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
نخست‌زایی	زنان نخست زای کنترل	۷۶–۵۶/۴۲	۰۳–۲۷/۲۰	۲۱–۱۶/۱۲	۷۴– ۱۰۰	
	زنان نخست زای بیمار	۴۱– ۶۵/۰۸	۹۸–۲۶/۱۷	۹۴–۷/۵	۶۳– ۱۰۰	۰/۳۲۲
	تعداد کل نمونه ها	۸۳– ۶۰/۵۸	۰۱–۲۷/۳۷	۴۱–۱۲/۱۷	۱۳۷– ۱۰۰	
چندزایی	زنان چندزای کنترل	۴۲–۶۸/۵۲	۰۵–۲۱/۱۶	۵۲–۱۰/۸	۷۶– ۱۰۰	
	زنان چندزای بیمار	۶۱– ۷۰/۱۱	۵۸–۲۷/۲۴	۲۹–۲/۲	۸۷– ۱۰۰	۰/۰۷۴
	تعداد کل نمونه ها	۱۱۳ – ۶۹/۳۲	۵۳–۲۴/۴۰	۱۳–۶/۱۰	۱۶۳– ۱۰۰	
چندقلویی	یک قلو	۱۳–۷۰/۱۰۱	۲۵–۳۶	۸۶–۴/۷	۱۴۴– ۱۰۰	
	چندقلو	۱– ۱۶/۶۶	۳۳–۸۳/۵	۰–۰	۶– ۱۰۰	۰/۰۰۷
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۶–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
سابقه قبلی ابتلا	دارد	۹۲–۷۶/۱۰	۰۷–۲۳/۳	۰–۰	۱۳– ۱۰۰	
	ندارد	۹۲– ۶۷/۱۵	۷۳–۲۷/۳۸	۱۰–۵/۷	۱۳۷– ۱۰۰	۰/۶۳۰
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۶–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
سابقه سقط	دارد	۲۴– ۸۰	۶۶–۱۶/۵	۳۳–۳/۱	۳۰– ۱۰۰	
	ندارد	۷۸ –۶۵	۳۰–۳۶	۵–۶	۱۲۰– ۱۰۰	۰/۲۸۷
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۶–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
دیابت	دارد	۰۱–۶۸/۹۶	۹۵–۲۶/۳۸	۹۶–۴/۷	۱۴۱– ۱۰۰	
	ندارد	۶– ۶۶/۶۶	۳۳–۳۳/۳	۰–۰	۹– ۱۰۰	۰/۷۵
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۶–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	
کم کاری تیروئید	دارد	۷۰–۶۴/۱۱	۴۱–۲۹/۵	۸۸–۵/۱	۱۷– ۱۰۰	
	ندارد	۹۱– ۶۸/۴۲	۰۶–۲۷/۳۶	۵۱–۴/۶	۱۳۳– ۱۰۰	۰/۹۴۱
	تعداد کل نمونه ها	۱۰۲ – ۶۸	۳۳–۲۷/۴۱	۶۶–۴/۷	۱۵۰– ۱۰۰	

بحث و نتیجه گیری

تغییرات بیوشیمیایی ناشی از بارداری در بدن با افزایش تقاضای همه بافت ها به خصوص جفت و جنین برای مقادیر زیاد اکسیژن همراه است که در نتیجه آن تمایل به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق رادیکال های آزاد نیز افزایش می یابد(۱۶،۱۷). اگر چه گونه های آزاد اکسیژن تولید شده توسط مادر و جنین به رشد، تکامل و تمایز جنین کمک می کنند، اما در عین حال افزایش و

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]
Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

عدم تعادل آن موجب تغییر در ساختار سلول ها شده و با اعمال اثرات مضر بر سلول های جنین و مادر منجر به بروز آسیب می شود(۱۸،۱۹). رادیکال های آزاد، اتم یا ملکول هایی هستند که به خاطر داشتن یک یا چند الکترون جفت نشده بسیار واکنش پذیرند. سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، سیستمی خاصی شامل آنتی اکسیدان های آنزیمی مثل کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز است که وظیفه آن مقابله با آسیب های ناشی از رادیکال های آزاد در بدن می باشد(۲۰،۲۱). نتایج پژوهشی در سال ۲۰۰۴، نشان می دهد در دوران بارداری در نتیجه لیپید پراکسیداز شدن جفت و پرزهای جفتی، مالون دی آلدئید تولید می شود که با بروز بیماری های مادر نظیر پره اکلامپسی همراه است(۲۲). مطالعات صورت گرفته در سال های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۹، نیز بیانگر نقش استرس اکسیداتیو بارداری در ایجاد پره اکلامپسی در مادر و تاخیر رشد داخل رحمی جنین می باشند(۲۳،۲۴). مجدداً در سال های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴، بررسی ها افزایش میزان استرس اکسیداتیو را به عنوان عاملی برای بروز پره اکلامپسی معرفی کرده اند(۲۵،۲۶). هم چنین بروز پره اکلامپسی در پی کاهش عملکرد آنزیم های سیستم آنتی اکسیدانی مشاهده شده است(۲۷). برخی از مطالعات حضور پلی مورفیسم ها در ژن های رمزکننده آنتی اکسیدان های آنزیمی این سیستم را عامل نقص عملکرد آن ها می دانند(۲۴). به عنوان مثال نتایج حاصل از دو مطالعه جداگانه در سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ ارتباط بین حضور پلی مورفیسم را با کاهش عملکرد آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ به ترتیب در مبتلایان به سرطان مثانه و پستان اثبات نمودند(۲۸،۲۹). محققان نیز حضور برخی از پلی مورفیسم های رایج در ژن رمزکننده آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ را با فعالیت تغییر یافته آنزیم طی مطالعاتی در سال های ۲۰۰۸ و ۲۰۱۴ اثبات نمودند(۳۰،۳۱). اخیراً در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای نشان داد که حضور پلی مورفیسم CAT-21A/T در ژن آنزیم کاتالاز خطر ابتلا به پره اکلامپسی را ۱/۶ برابر افزایش می دهد(۱۵). در این مطالعه نیز ارتباط حضور پلی مورفیسم CAT-262C/T در ژن آنزیم کاتالاز با بیماری پره اکلامپسی در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصله نشان داد که فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT و فراوانی هر دو آلل C و T در موقعیت پلی مورفیسم CAT-262C/T ژن رمزکننده آنزیم کاتالاز بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم اختلاف معنی داری دارد. هم چنین در مطالعه حاضر ارتباط این پلی مورفیسم با فاکتورهایی نظیر؛ شدت پره اکلامپسی، میزان دفع پروتئین در ادرار، میزان ورم بیمار، سن شروع بیماری، نخست زایی، چندزایی، بارداری چندقلویی، سابقه ابتلاء قبلی به پره اکلامپسی، سابقه سقط و بیماری های دیابت و کم کاری تیروئید بررسی شد. در مورد سایر موارد به جز پارامتر چندقلویی ارتباط معنی داری با پلی مورفیسم CAT-262C/T دیده نشد. اما از آن جائی که وجود سایر پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در ژن کاتالاز ممکن است در بروز پره اکلامپسی نقش ایفا کنند، مطالعات بیشتری در خصوص دیگر پلی مورفیسم های ژن کاتالاز و ارتباط آن ها با پره اکلامپسی نیاز است.

این مطالعه نتیجه گیری می کند که با توجه به معنی دار بودن ارتباط بین پلی مورفیسم CAT-262C/T با بروز پره اکلامپسی، به نظر می رسد غربالگری مادران بر اساس حضور این پلی مورفیسم می تواند به پیش بینی و تشخیص زود هنگام آن و در نتیجه کاهش مرگ و میر مادری، کمک کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد واحد کازرون و کلیه عزیزانی که نهایت همکاری را در اجرای این پژوهش داشتند، کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.IAU.KAU.REC.1398.005

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]
Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

References

1. Muchemi OM, Gichogo AW. Maternal mortality in central province, Kenya, 2009-2010. Pan Af Med J2014; 17: 201. doi. 10.11604/pamj.2014.17.201.3694

2. Sharemi SH, Milani F, Zahiri Z, Zendedel M, Salamat F, Rafipour B, et al. [Comparison of Pre-eclampsia risk factors regarding to its severity in pregnant women referred to Alzahra hospital of Rasht. Iranian J Obste Gynecol Infert 2013; 16: 1-8. (Persion)

3. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I. Danforths obstetrics and gynecology. 10th ed Philadelphia Lippincott Wiliams Wilkins Publication; 2008.

4. Hinton L, Tucker KL, Greenfield SM, Hodgkinson JA, Mackillop L, Mccourt C, et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy feasibility study a qualitative analysis of womens experiences of self-monitoring. Bio Med Cent Preg Child 2017; 17: 427. doi. 10.1186/s12884-017-1592-1

5. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: Report of the fourth working party of the British hypertension society 2004-BHS IV. Journal of Human Hypertension 2004; 18: 139-85. doi. 10.1038/sj.jhh.1001683

6. Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in Pre eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. Pharmacogenom Personal Med2012; 5: 37–51. doi.10.2147/PGPM.S23141

7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre eclampsia at antenatal booking systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 656. doi.10.1136/bmj.38380.674340.E0

8. Serdar Z, Gur E, Colakogullari M, Develioglu O, Sarandol E. Lipid and protein oxidation and antioxidant function in women with mildand severe preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2003; 268:19-25. doi. 10.1007/s00404-002-0302-y

9. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. J Physiol2006; 572:25-30. doi.10.1113/jphysiol.2006.104968

10. Halliwell B. Oxidative stress and cancer have we moved forward? Biochem J 2007 1;401:1-1. doi. 10.1042/BJ20061131

11. Halliwell B. Free radicals reactive oxygen species and human disease a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Br J Exp Pathol 1989; 70: 737-57.

12. Costa A, Scholerdahirel A, Mechtagrigoriou F. The role of reactive oxygen species and metabolism on cancer cells and their microenvironment. Sem Cancer Biol 2014; 25: 23-32. doi.10.1016/j.semcancer.2013.12.007

13. Ahn J, Nowell S, McCann SE, et al. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1217-22. doi.10.1158/1055-9965.EPI-06-0104

14. Ding G, Liu F, Shen B, Feng C, Xu J, Ding Q. The association between polymorphisms in prooxidant or antioxidant enzymes myeloperoxidase SOD2 and CAT and genes and prostate cancer risk in the Chinese population of Han nationality. Clin Gen cancer 2012; 10 : 251-5. doi..org/10.1016/j.clgc.2012.08.001

15. Yassaee F, Salimi S, Etemadi S, Yaghmaei M. Comparison of CAT-21A/T Gene Polymorphism in Women with Preeclampsia and Control Group. Adv Biomed Res 2018; 7.133. doi.10.4103/abr.abr_36_18

16. Upadhyaya C, Mishra S, Singh P, Sharma P. Antioxidant status and peroxidative stress in mother and newborn. Indian J Clin Biochem 2005; 20: 30-34. doi. 10.1007/BF02893038

17. Little R E, Gladen B C. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy a review of the literature. Rep Toxicol 1999; 13: 34752. doi.10.1016/s0890-6238(99)00033-7

18. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress a possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol 2000; 157: 2111-22. doi. 10.1016/S0002-9440(10)64849-3

19. Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M, Campanile D, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress during pregnancy In the

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]
Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

sheep. Rep Dom Anim2013; 48: 353–357. DOI: 10.1111/rda.12141

20. Lushchak VI. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. Aquat Toxicol 2011; 101:13-30. doi. 10.1016/j.aquatox.2010.10.006

21. Hung TH , Lo LM, Chiu TH, Li MJ, Yeh YL, Chen SF, etal . A Longitudinal Study of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Women With Uncomplicated Pregnancies Throughout Gestation. Reprod Sci 2010; 17: 401-409. doi. 10.1177/1933719109359704

22. Llurba E, Gratacos E, Martingallan P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. Free Rad Biol Med 2004; 37: 557-70.
doi. 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.035

23. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2005; 12: 807- 16. doi. 10.1097/01.ogx.0000193879.79268.59

24. Burton GJ, Yung HW, Cindrovadavies T, Charnockjones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. Placenta 2009; 30: 43-8. doi. 10.1016/j.placenta.2008.11.003

25. Shaker OG, Sadik NA. Pathogenesis of preeclampsia Implications of apoptotic markers and oxidative stress. Hum Exp Toxicol 2013; 32: 11708. doi.10.1177/0960327112472998

26. Can M, Guven B, Bektas S, Arikan I. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia. Tissue Cell 2014; 46: 477-81. doi. 10.1016/j.tice.2014.08.004

27. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton V.L, Gude N.M, Clarke F.M, Perkins A.V. Increased biological oxidation and reduced anti oxidant enzyme activity in pre eclamptic placentae. Placenta 2005; 26: 53-8. doi. 10.1016/j.placenta.2004.04.002

28. Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Wang L, Oyama C, Sato. Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. J Urol2004; 172: 728-32. doi. 10.1097/01.ju.0000130942.40597.9d

29. Ravnharen G, Olsen A, Tjonneland A, Dragsted LO, Nexo BA, Wallin H. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism erythrocyte GPX activity alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. Carcinogenesis 2005; 27 : 8205. doi. 10.1093/carcin/bgi267

30. Kodydkova J, Vávrova L, Kocik M, Zak A. Human catalase its polymorphisms regulation and changes of its activity in different diseases. Folia Biol 2014; 60: 153-67.

31. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. Am J Clin Nutr 2008;87: 1939-44. doi.10.1093/ajcn/87.6.1939

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/sjimu.28.2.11]

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 12:13 IRST on Tuesday September 22nd 2020

Association between Catalase Gene (CAT-262 C/T) Polymorphism and Preeclampsia in the South of Iran

Alipour M[1], Naeimi S[1], Moghanibashi M[1], Khasheivarnamkhasti K[1], Mahmmodian Z[1]*

(Received January 5, 2020 Accepted: February 24, 2020)

Abstarct

Introduction: The cause of preeclampsia has not been identified so far; therefore, it accounts for a high percentages of maternal hospitalization. It seems that polymorphisms of genes encoding antioxidant system enzymes are effective in the pathophysiology of this disorder. This study aimed to evaluate the relationship between CAT-262 C/T polymorphism of enzymatic antioxidant Catalase gene and preeclampsia.

Materials & Methods: This case-control study was conducted at Islamic Azad University of Kazerun, Kazerun, Iran, in 2017. In total, 150 preeclampsia patients and 150 healthy pregnant women were selected as cases and controls, respectviely. After DNA sampling and extraction, the CAT-262 C/T polymorphism was determined by Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism method. Data were analyzed in SPSS software using the Chi-square and Yates corrected X^2 statistical tests. *Ethics code:* IR.IAU.KAU.REC.1398.005

Findings: Results showed a significant difference between preeclampsia patinets and healthy preganat women regarding the frequency of CC, CT, and TT genotypes (P_{CAT}=0.32) and both C and T alleles (P_{CAT}=0.42) in the position of the CAT-262 C/T polymorphism of enzymatic antioxidant Catalase gene. Except for the multiple pregnancy parameter (P_{CAT}=0.007), no significant diffrences were observed between the case and control groups in terms of other measured factors, such as the severity of preeclampsia (P_{CAT}=0.272), urinary protein excretion (P_{CAT}=0.130), patient swelling (P_{CAT}=0.739), age at onset of disease (P_{CAT}=0.412), primipara (P_{CAT}=0.322), multipara (P_{CAT}=0.074), previous history of preeclampsia (P_{CAT}=0.630), history of miscarriage (P_{CAT}=0.287), diabetes mellitus (P_{CAT}=0.75), and hypothyroidism (P_{CAT}=0.941).

Discussion & Conclusions: According to the results of this study, the CAT-262C/T polymorphism could be considered as a risk factor for preeclampsia susceptibility in the south of Iran.

Keywords: Catalase, CAT-262 C/T polymorphism, Preeclampsia

1.Dept of Genetics, Faculty of Basic Sciences, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
** Corresponding author Email: Naeimis@kau.ac.ir*

www.SID.ir