مقاله پژوهشی

بررسی سطح سرمی نیتریت، نیترات و مالون دی‌آلدئید در پره‌اکلامپسی

مراد رستمی[1]*، معصومه جرفی[2]

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پره‌اکلامپسی، یک اختلال ویژه بارداری با اتیولوژی ناشناخته است. شواهد فراوانی مبنی بر نقش مهم تغییرات عملکردی سلول‌های اندوتلیال در پاتوژنز پره‌اکلامپسی وجود دارد. هدف از این مطالعه، تعیین سطح سرمی نیتریت، نیترات و مالون دی آلدئید (MDA) در پره‌اکلامپسی و استفاده از این پارامترها در تشخیص پره‌اکلامپسی و کنترل سطح آنها به منظور کاهش عوارض این اختلال بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مشاهده‌ای- تحلیلی است و در دو گروه، شامل ۳۵ زن باردار با عارضه پره‌اکلامپسی و ۳۵ زن باردار دارای فشار خون طبیعی (گروه کنترل) از بین مراجعه کنندگان به مراکز بهداشتی- درمانی شهرستان اندیمشک به منظور دریافت مراقبت‌های دوران بارداری در سه ماهه سوم طی سال ۱۳۸۷ انجام شد و سطح سرمی نیتریت، نیترات و MDA، سن، فشار خون و سن بارداری آنها در زمان نمونه‌گیری، با یکدیگر مقایسه گردید. اندازه‌گیری نیتریت و نیترات با واکنش گریس و مالون دی آلدئید توسط روش تیوباربیتوریک اسید انجام شد.

نتایج: سطح سرمی نیتریت، نیترات و MDA در گروه دارای پره‌اکلامپسی به ترتیب ۳/۸±۱۲/۶، ۸/۶±۲۳/۸ و ۲/۸±۹/۷ میکرومول در لیتر و در گروه کنترل ۲/۵±۸/۷ ($p<0/001$)، ۵/۴±۱۶/۴ ($p<0/01$) و ۱/۶±۶/۳ ($p<0/001$) میکرومول در لیتر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش معنی‌دار سطح سرمی نیتریت، نیترات و MDA در پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل و نقش این ترکیبات در پاتوژنز پره‌اکلامپسی، به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری این ترکیبات در تشخیص زودرس پره‌اکلامپسی و کنترل سطح آنها در کاهش عوارض پره‌اکلامپسی می‌تواند مفید باشد.

کلید واژگان: پره‌اکلامپسی، زنان باردار، سه ماهه سوم بارداری، فشار خون، مالون دی آلدئید (MDA)، مراقبت‌های دوران بارداری، نیترات، نیتریت.

نحوه استناد به این مقاله: رستمی مراد، جرفی معصومه. بررسی سطح سرمی نیتریت، نیترات و مالون دی‌آلدئید در پره‌اکلامپسی. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۱ (۱۳۸۹)، شماره ۲، صفحات: ۱۱۲-۱۰۵.

* **مسئول مکاتبه:** مراد رستمی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

رایانامه: morad_r56@yahoo.com

دریافت: ۱۳۸۸/۶/۱

پذیرش: ۱۳۸۸/۹/۲۸

زمینه و هدف

پره‌اکلامپسی، اختلال ویژه بارداری با تظاهرات افزایش فشار خون، دفع ادراری پروتئین، ادم، اختلالات انعقادی و مشخصه‌های اسپاسم عروق خونی و عملکرد نامطلوب اندوتلیال است و تقریباً با وقوع ۲۳/۶ مورد در هر ۱۰۰۰ زایمان در ایالات متحده در ۷-۵٪ بارداریها رخ می‌دهد (۱). پره‌اکلامپسی، به عنوان یکی از عوامل اصلی و مسئول تولد

Downloaded from http://www.jri.ir

پیش از موعد، تأخیر رشد داخل رحمی[1] (IUGR) و مرگ و میر مادران در سراسر جهان است (۱،۲).

تظاهرات کلینیکی کلاسیک پره‌اکلامپسی شامل افزایش فشار خون (>۱٤۰/۹۰ *mmHg*) در زنان باردار پس از هفته بیستم بارداری (بدون سابقه قبلی فشار خون شریانی) به همراه دفع ادراری پروتئین به مقدار بیش از ۳۰۰*mg* در ادرار ۲٤ ساعته است. اتیولوژی آن تاکنون ناشناخته باقی مانده است و به نظر می‌رسد که بیش از یک عامل پاتوفیزیولوژیک در افزایش فشار خون نقش داشته باشد (۱).

رادیکال‌های آزاد با پراکسیده کردن لیپیدها قادر به ایجاد آسیب در سلول‌های اندوتلیال هستند و افزایش فعالیت آنها ناشی از افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و یا کاهش در سیستم‌های حفاظتی آنتی‌اکسیدانی است (۳). با توجه به استرس ناشی از بارداری و به‌ویژه پره‌اکلامپسی و افزایش محصولات ناشی از پراکسیده شدن در موارد پره‌اکلامپسی، به نظر می‌رسد که یک عدم تعادل میان سیستم آنتی‌اکسیدانی-پراکسیدانی در این اختلال رخ می‌دهد (٤).

یکی از پرطرفدارترین فرضیه‌ها در مورد اتیولوژی پره‌اکلامپسی، عملکرد نامطلوب اندوتلیال در نتیجه پراکسیده شدن لیپیدهای غشایی (٥) و اختلال ناشی از محصولات پراکسیده شدن لیپیدها در اندوتلیوم عروق مادر می‌باشد (٤).

عوامل متعددی در مکانیسم‌های فیزیولوژیک آنژیوژنز جفت[2] و تنظیم انقباضات جدار عروق[3] دخیل هستند که ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز عملکردهای غیرطبیعی جفت بازی نمایند. یکی از این عوامل نیتریک اکسید (NO) است که توسط نیتریک اکسید سنتتاز (NOS) از L- آرژینین و اکسیژن، ساخته می‌شود (٦).

NO، عملکردهای بیولوژیک متعددی به‌ویژه در پاتوفیزیولوژی عروق بازی می‌نماید (۷). تغییر در میزان تولید NO به وسیله اندوتلیوم عروق ممکن است در پاتوژنز پره‌اکلامپسی دخیل باشد (۸).

تاکنون گزارش‌های مختلفی مبنی بر افزایش محصولات پراکسیداسیون از جمله MDA در سرم/ پلاسمای زنان پره‌اکلامپتیک داده شده است (۱۱-۹). مطالعات انجام شده در زمینه اندازه‌گیری NO و یا متابولیت‌های آن (نیتریت و نیترات) در سرم و ادرار زنان دچار پره‌اکلامپسی، بسیار متناقض بوده و بیانگر کاهش متابولیت‌های NO در سرم و ادرار (۱۲،۱۳)، افزایش (۱٤،۱٥) و یا عدم تغییر (۱۱) در میزان تولید NO و متابولیت‌های آن در بیماری پره‌اکلامپسی بوده است. با توجه به تناقض های موجود، انجام این مطالعه در جهت روشن شدن ابهام های موجود بوده است. از آنجا که نیمه عمر NO بسیار کوتاه است، امکان اندازه‌گیری آن با تجهیزات آزمایشگاهی معمول فراهم نمی‌باشد.

هدف از این مطالعه، تعیین سطح سرمی نیتریت، نیترات و مالون دی آلدئید به عنوان محصولات ناشی از تولید NO در موارد پره‌اکلامپسی در مقایسه با موارد بارداری طبیعی در سه ماهه سوم بارداری و مقایسه نتایج آنها به منظور استفاده از این پارامترها در تشخیص پره‌اکلامپسی و تنظیم سطح آنها در جهت کاهش عوارض این اختلال بود.

روش بررسی

این مطالعه مشاهده‌ای- تحلیلی روی زنان باردار نخست‌زای مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی- درمانی شهرستان اندیمشک طی سال ۱۳۸۷ انجام گردید. از بین زنان بارداری که برای دریافت مراقبت‌های زمان بارداری در سه ماهه سوم به مراکز بهداشتی- درمانی مراجعه می‌نمودند، زنان باردار دارای فشار خون طبیعی (گروه کنترل) و زنانی که دارای فشار خون بالا (>۱٤۰/۹۰ *mmHg*) و دفع ادراری پروتئین به مقدار بیش از ۳۰۰*mg* در ادرار ۲٤ ساعته بودند انتخاب و سطح سرمی نیتریت، نیترات و MDA هر دو گروه مذکور بررسی شد. در این مطالعه تعداد ۷۰ زن باردار در دو گروه پره‌اکلامپسی (n=۳٥) و دارای فشار خون طبیعی (n=۳٥) به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران گروه کنترل، از نظر سن با بیماران پره اکلامپسی، همسان‌سازی گردیدند. بیمارانی که دارای سابقه بیماری زمینه‌ای مانند افزایش فشار خون مزمن (CAH)[4]، بیماری قلبی عروقی، دیابت، اختلالات تیروئیدی و

1- Intrauterine Growth Retardation
2- Placental angiogenesis
3- Vascular tone

4- Chronic Arterial Hypertension

Downloaded from http://www.jri.ir

بیماری های کلیوی بودند از گروه مطالعه حذف گردیدند و تنها خانم‌های باردار دارای فشار خون بارداری به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند.

نمونه‌ها به روش غیر احتمالی آسان از میان جامعه مورد نظر انتخاب شدند. از افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی (دارای فشار خون ۱۴۰/۹۰ *mmHg*< و دفع ادراری پروتئین به مقدار بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعته) و افراد دارای فشار خون طبیعی در سه ماهه سوم بارداری، به میزان ۴-۵*ml* نمونه خون وریدی گرفته شد و در طی کمتر از دو ساعت، نمونه خون بیماران، سانتریفوژ و سرم آنها پس از جدا سازی، در فریزر در دمای ۲۰- ℃ نگهداری شد. پس از جمع‌آوری نمونه‌ها، آزمایش‌های اندازه‌گیری نیتریت، نیترات و MDA روی نمونه‌ها انجام شد.

برای اندازه‌گیری نیتریت و نیترات، ابتدا با استفاده از غلظت‌های متفاوت نیتریت سدیم، منحنی استاندارد نیتریت سدیم رسم گردید. سپس پروتئین نمونه‌های سرم با استفاده از سولفات روی و هیدروکسید سدیم، رسوب داده شد (۱۶). برای اندازه‌گیری نیتریت، به ۱*ml* از نمونه سرم فاقد پروتئین، ۱۰۵*µl* معرف رنگزا (مخلوط سولفانیل آمید و نفتیل اتیلن دی آمین به نسبت ۱ به ۱) افزوده شد. نمونه‌ها به شدت مخلوط شدند و پس از ۱۵ دقیقه انکوبه شدن در دمای اتاق، میزان جذب نوری آنها در طول موج ۵۴۳*nm* قرائت و با استفاده از منحنی استاندارد نیتریت، غلظت نیتریت نمونه‌ها محاسبه گردید (۱۷).

برای اندازه‌گیری نیترات، به ۱*ml* از سرم، ۸*ml* آب مقطر، ۰/۵*ml* سولفات روی ۱۰٪ و ۰/۵*ml* هیدروکسید سدیم ۰/۵ نرمال، افزوده شد. نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در ۴۰۰۰×*g* سانتریفوژ شدند (۱۸). سپس از گرانول‌های کادمیوم پوشیده شده با مس، برای تبدیل نیترات به نیتریت استفاده شد. برای این منظور، گرانول‌های کادمیوم ذخیره شده در اسید سولفوریک ۰/۱ نرمال با استفاده از آب مقطر، شستشو داده و سپس از محلول سولفات مس ۱۵ میلی مولار (در بافر گلیسین اسید ۰/۲ مولار، pH =۹/۷) برای پوشاندن این گرانولها با مس، استفاده شد؛ بدین صورت که این گرانولها به مدت ۲ دقیقه در محلول فوق، غوطه‌ور شدند. سپس این گرانولها با استفاده از کاغذ رطوبت‌گیر، خشک شده و طی ۵ دقیقه مورد استفاده قرار گرفتند. به ۰/۵*ml* از نمونه سرم فاقد پروتئین، ۰/۵*ml* از بافر گلیسین (۰/۲*M*، pH=۹/۷) و ۳-۲ گرانول کادمیوم آغشته به مس، اضافه گردید. نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با استفاده از ورتکس مخلوط شدند. پس از احیا نیترات به نیتریت، میزان ۰/۵*ml* از نمونه احیا شده را به لوله دیگری منتقل نموده و میزان ۰/۵*ml* معرف رنگزا به آن افزوده شد. بقیه مراحل، همانند مراحل طی شده برای اندازه‌گیری نیتریت، انجام شد (۱۷).

برای اندازه‌گیری MDA، از روش Rao و همکاران استفاده شد. در این روش، میزان MDA توسط روش تیوباربیتوریک اسید (TBA) بررسی شد. برای انجام آزمایش، ۱۰۰*µl* از نمونه سرم به ۹۰۰*µl* آب مقطر اضافه گردید. سپس ۵۰۰*µl* از معرف TBA (به ۱۰۰*ml* آب مقطر محتوی ۰/۵*gr* NaOH، ۰/۶۷*gr* تیوباربیتوریک اسید و ۱۰۰*ml* اسید استیک گلاسیال اضافه شد) به نمونه رقیق شده، افزوده شد و به مدت ۱ ساعت در دمای ۱۰۰ ℃ قرار گرفتند. پس از سرد شدن نمونه‌ها، به مدت ۱۰ دقیقه در ۴۰۰۰×*g* سانتریفوژ شدند. در نهایت مایع رویی جدا گردید و میزان جذب نوری نمونه‌ها، با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۴ نانومتر، قرائت گردید (۱۹). با استفاده از ضریب خاموشی[1] $10^{5}\ M^{-1}.l.cm^{-1}$ × ۱/۵۶ (۲۰)، غلظت MDA نمونه‌ها محاسبه شده و نتایج بر حسب میکرومول در لیتر گزارش گردید.

هر آزمایش روی هر نمونه، سه مرتبه تکرار شد و مقادیر آنها یادداشت گردید. سپس برای هر آزمایش، میانگین نتایج سه تکرار محاسبه و نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار (M±SD) بیان شدند. نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون t بررسی شدند و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

متوسط سن بیماران در گروه کنترل ۲۵/۷±۵/۲ و در گروه پره‌اکلامپسی، ۲۶/۴±۵/۵ سال و سن بارداری در زمان

1- Extinction coefficient

Downloaded from http://www.jri.ir

نمونه‌گیری در گروه پره‌اکلامپسی ۱۱±۲۲۷ روز و در گروه کنترل ۱۴±۲۲۱ روز بود که با توجه به همسان سازی دو گروه از نظر سن و انتخاب نمونه ها از بین زنان باردار سه ماهه سوم، همانطور که انتظار می رفت اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه دارای پره اکلامپسی به ترتیب ۱۵±۱۶۰ و ۱۱±۱۰۴ و در گروه کنترل ۲۸±۱۰۹ و ۲۱±۷۳ میلی‌متر جیوه بود (p<۰/۰۱). سطح سرمی نیتریت و نیترات در گروه پره‌اکلامپسی به ترتیب ۳/۸±۱۲/۶ *µmol/l* و ۸/۶±۲۳/۸ *µmol/l* و در گروه کنترل ۲/۵±۸/۷ *µmol/l* (p<۰/۰۰۱) و ۵/۴±۱۶/۴ *µmol/l* (p<۰/۰۱) بود.

سطح سرمی نیتریت و نیترات در گروه پره‌اکلامپسی، بالاتر از زنان باردار طبیعی در سه ماهه سوم بارداری بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. همچنین سطح سرمی MDA در گروه پره‌اکلامپسی ۲/۸±۹/۷ و در گروه کنترل ۱/۶±۶/۳ میکرومول در لیتر می‌باشد. سطح سرمی MDA در گروه پره‌اکلامپسی، بالاتر از زنان باردار طبیعی در سه ماهه سوم بارداری بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار محاسبه شده است (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه پارامترهای مختلف در گروه زنان باردار با فشار خون طبیعی و زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی مراجعه کننده به مراکز بهداشتی-درمانی شهرستان اندیمشک، ۱۳۸۷

پارامترها	گروه پره‌اکلامپسی	گروه کنترل	p-value
سن (*سال*)	۵/۵±۲۶/۴	۵/۲±۲۵/۷	p>۰/۰۵
سن بارداری (*روز*)	۱۱±۲۲۷	۱۴±۲۲۱	p>۰/۰۵
فشار خون سیستولیک (*mmHg*)	۱۵±۱۶۰	۲۸±۱۰۹	p<۰/۰۱
فشار خون دیاستولیک (*mmHg*)	۱۱±۱۰۴	۲۱±۷۳	p<۰/۰۱
نیتریت (*µmol/l*)	۳/۸±۱۲/۶	۲/۵±۸/۷	p<۰/۰۰۱
نیترات (*µmol/l*)	۸/۶±۲۳/۸	۵/۴±۱۶/۴	p<۰/۰۱
مالون دی آلدئید (*µmol/l*)	۲/۸±۹/۷	۱/۶±۶/۳	p<۰/۰۰۱

بحث

پره‌اکلامپسی، یک بیماری سیستمیک با مشخصه‌های عملکرد نامطلوب اندوتلیال، اسپاسم عروق خونی، افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش آنتی‌اکسیدانها، هیپرلیپیدمی و فعال شدن سیستم انعقادی است (۱). در طی سالها، تئوری‌های مختلفی به منظور روشن شدن پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی شامل آسیب اندوتلیال عروقی، عدم هماهنگی و تطبیق عملکرد قلبی ـ عروقی[1]، پدیده ایمونولوژیک[2]، تهاجم تروفوبلاست غیرطبیعی[3]، التهاب، تولید سیتوکاین، دیس لیپیدمی، افزایش سطح هموسیستئین، کاهش دریافت و دفع کلسیم، عدم تعادل بین ترومبوکسان و پروستاسیکلین و اختلال در سیستم انعقادی مطرح شده است. علیرغم مطالعات فراوان، اتیولوژی پره‌اکلامپسی تاکنون ناشناخته باقی مانده است (۲۱،۲۲).

در مطالعه حاضر، سطح سرمی MDA در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی ۲/۸±۹/۷ *µmol/l* و در گروه کنترل ۱/۶±۶/۳ *µmol/l* میکرومول در لیتر بود که به‌طور معنی‌داری در گروه دارای پره‌اکلامپسی بالاتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۰۱). نتایج حاصل از این مطالعه با اغلب مطالعات صورت گرفته، هماهنگی داشته و تنها در برخی مطالعات معدود، تناقضاتی یافت شد که در زیر به بررسی آنها و دلایل احتمالی این تناقضات می‌پردازیم.

نتایج حاصل از مطالعه Adiga و همکاران، نشان دهنده افزایش سطح MDA و کلسترول و کاهش میزان HDL، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و سطح آلبومین در زنان گروه پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل است (۹).

در مطالعه Tug و همکاران، غلظت پلاسمایی MDA و هموسیستئین در بیماران پره‌اکلامپتیک در مقایسه با گروه کنترل، بالاتر بود و بین غلظت پلاسمایی MDA و هموسیستئین در این بیماران، یک ارتباط مستقیم دیده شد؛ درحالیکه در گروه کنترل (سالم)، بین دو پارامتر مذکور ارتباطی مشاهده نشده است (۲۳). یافته‌های ناشی از مطالعه Takacs و همکاران، بیانگر افزایشی به میزان ۴/۵ برابر در

1- Cardiovascular maladaptation
2- Immunologic phenomena
3- Abnormal trophoblast invasion

Downloaded from http://www.jri.ir

سطح پراکسیدهای لیپیدی در زنان پره‌اکلامپتیک در مقایسه با زنان باردار طبیعی است (۲٤).

یافته‌های حاصل از مطالعه Krishna Mohan و همکاران، بر افزایش معنی‌دار سطح MDA در گلبول‌های قرمز زنان باردار دارای فشار خون القا شده (PIH)[1] در مقایسه با گروه کنترل، دلالت دارد. همچنین در مطالعه آنها، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گلبول‌های قرمز مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، در بیماران PIH، در مقایسه با گروه کنترل، به طور معنی‌داری بالاتر بوده است (۱۰). نتایج این مطالعات با نتایج حاصل از مطالعه ما در مورد افزایش محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها کاملاً همخوانی داشته و همگی بر افزایش این محصولات در طی پره‌اکلامپسی تاکید دارند.

یکی از عوامل مهم دخیل در عملکرد نامطلوب سلول‌های اندوتلیال، افزایش سطح لیپید پراکسیدازها است (۲۱،۲۵). شواهدی در دست است که نشان دهنده افزایش سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن و لیپید پراکسیدازها و از طرفی کاهش سطح آنتی‌اکسیدانها در زنان دارای پره‌اکلامپسی می‌باشد (۲٦). افزایش غلظت MDA می‌تواند در نتیجه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، ناشی از افزایش آسیب اکسیداتیو ایجاد شده در این بیماران باشد. این گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[2]، قادر به اکسیده نمودن بیوملکول‌های مهمی از جمله، لیپیدهای غشا می‌باشند. پراکسیدهای لیپیدی و رادیکال‌های آزاد، ممکن است که در پاتوژنز پره‌اکلامپسی، نقش داشته باشند. بررسی‌های Sharma و همکاران، بیانگر افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آنتی‌اکسیدانها در گروه PIH می‌باشد (۲۷). در حالیکه در بررسی‌های Regan و همکاران، شواهدی از پراکسیداسیون لیپیدها در گروه PIH مشاهده نشده است (۲۸). این مورد از جمله موارد معدودی می‌باشد که بر عدم بالاتر بودن پراکسیداسیون لیپیدها در گروه PIH تاکید دارد و با نتایج حاصل از مطالعه ما در تناقض می‌باشد. به نظر می‌رسد که این تناقض ناشی از تفاوت در روش اندازه‌گیری، اختلاف در نوع نمونه مورد اندازه‌گیری (مثلاً در پلاسما و یا گلبول‌های قرمز)، تغییر در میزان حساسیت دستگاهها و وسایل، مطالعه در تعداد ناکافی افراد از نظر آماری و یا در برخی موارد ناشی از عدم یکسان بودن متابولیت مورد بررسی (مثلاً MDA و 8-iso-prostaglandin که هر دو از مارکرهای پراکسیداسیون لیپیدها به شمار می‌روند) باشد.

با توجه به استرس ناشی از بارداری و به‌ویژه پره‌اکلامپسی و افزایش محصولات ناشی از پراکسیده شدن در موارد پره‌اکلامپسی، به نظر می‌رسد که یک عدم تعادل میان سیستم آنتی‌اکسیدانی- پراکسیدانی در این اختلال روی می‌دهد و نقش احتمالی تغییرات غلظت MDA را در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی، نشان می‌دهد (٤).

NO، بسته به شرایط، دارای هر دو ویژگی پراکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی بر روی پراکسیده شدن لیپیدها است (۲۹). از طرفی، استرس اکسیداتیو موجب عملکرد نامطلوب اندوتلیال شده که آن هم به نوبه خود با کاهش آزاد سازی عوامل گشادکننده عروقی از قبیل NO، موجب افزایش فشار خون می‌گردد (۳۰). تغییر در میزان تولید NO به وسیله اندوتلیوم عروق ممکن است در پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد (۳۱). اهمیت بیولوژیک افزایش تولید NO در پره‌اکلامپسی کاملاً شناخته نشده است؛ اما ممکن است یک پاسخ جبرانی برای انقباض عروق خونی در این بیماری باشد (۱۱). Nishikawa و همکاران، وجود ارتباط معنی‌دار بین سطح نیتریت و نیترات با سطح Endothelin-1 در زنان پره‌اکلامپتیک را گزارش و این افزایش در سطح نیتریت و نیترات را مقابله با اثر انقباضی Endothelin-1 عنوان نمودند (۳۲). همچنین در یک بررسی دیگر، دلیل افزایش سطح نیتریت و نیترات، غلبه بر مقاومت عروقی جفت و کاهش اتصال پلاکتها و لکوسیتها به سطح و یا فواصل بین پرزهای جفت عنوان شده است (۳۳).

مقادیر گزارش شده از NO در ارتباط با پره‌اکلامپسی، در مقایسه با میزان کمتر تناقضات گزارش شده در مورد MDA، با یکدیگر بسیار متناقض است که احتمالاً ناشی از تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری و (یا) متابولیت‌های مورد بررسی است (٦،۳٤).

1- Pregnancy-Induced Hypertension
2- Reactive Oxygen Species (ROS)

Downloaded from http://www.jri.ir

در این مطالعه، سطح سرمی نیتریت و نیترات در گروه پره‌اکلامپسی به ترتیب ۱۲/٦±۳/۸μmol/l و ۲۳/۸±۸/٦μmol/l و در گروه کنترل ۸/۷±۲/۵ (p<۰/۰۰۱) و ۱٦/٤±٥/٤ میکرومول در لیتر بود که به‌طور معنی‌داری در گروه پره‌اکلامپسی بالاتر از گروه کنترل می‌باشد.

در مطالعه Pasaoglu و همکاران، میزان نیتریت و نیترات پلاسما در بیماران اکلامپتیک، در مقایسه با گروه کنترل، بالاتر بوده است. همچنین در مطالعه آنها، بیماران اکلامپتیک دارای سطح پلاسمایی بالاتری از MDA بوده‌اند (۱٥).

در مطالعه Teran و همکاران، سطح پلاسمایی NO در زنان گروه پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان گروه کنترل، به طور معنی‌داری، بالاتر بوده است (٦) که با یافته‌های آنها در مطالعات قبلی نیز مطابقت دارد (۳٥،۳٦). Shaamash و همکاران نیز غلظت سرمی نیتریت و نیترات را در موارد اکلامپسی و پره‌اکلامپسی بالاتر از گروه کنترل سالم گزارش نمودند. آنها همچنین میزان فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و تولید NO را در جفت، در زنان گروه پره‌اکلامپسی، بالاتر از گروه کنترل گزارش نمودند و این تغییرات با شدت بیماری ارتباط مستقیمی داشته است (۳۳). یافته‌های حاصل از بررسی ما نیز بر افزایش سطح سرمی نیتریت و نیترات در زنان گروه پره‌اکلامپسی تاکید دارند که با مطالعات ذکر شده در این زمینه کاملاً هماهنگی دارد. در برخی موارد از جمله مطالعه Ranta و همکاران بر عدم اختلاف غلظت NO در زنان گروه پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل سالم تاکید شده است (۱٤). به نظر می‌رسد که تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری و یا متابولیت‌های مورد بررسی، از جمله علل اختلاف در این نتایج باشد (٦،۳٤).

نتیجه‌گیری

افزایش سطح سرمی نیتریت، نیترات و MDA در پره‌اکلامپسی در مقایسه با موارد بارداری طبیعی در سه ماهه سوم بارداری، بیانگر ارتباط نقش این عوامل در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و عوارض حاصل از آن می‌باشد. اندازه‌گیری این ترکیبات ممکن است به عنوان تست‌های کمکی در تشخیص پره‌اکلامپسی و یا حتی در ارزیابی و تعیین شدت آن مفید باشند. از طرفی با اندازه‌گیری این ترکیبات در زمان‌های زودتر از سه ماهه سوم بارداری نیز ممکن است بتوان به تشخیص و یا افزایش احتمال ابتلا به پره‌اکلامپسی جهت عملکردهای پیشگیرانه و درمان اقدام نمود. همچنین ممکن است بتوان با کنترل سطح پارامترهای NO و MDA در بدن، به کمک رژیم‌های غذایی و یا با مصرف داروهای موثر در کاهش تولید این ترکیبات، به کاهش خطر ناشی از پره‌اکلامپسی کمک نمود. رژیم‌های غذایی و داروهای با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و دوری و یا کاستن از عوامل اکسیدان و همچنین مصرف مواد غذایی و یا داروهایی جهت مهار و یا کاهش تولید NO از جمله راهکارهای مفید به شمار می روند.

تشکر و قدردانی

از کلیه پرسنل و به‌ویژه ماماهای مراکز بهداشتی- درمانی و همکاران آزمایشگاه بیمارستان امام علی (ع) شهرستان اندیمشک و تمامی کسانی که صمیمانه ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود. تعارض منافع در این مقاله وجود ندارد. منابع مالی این طرح از بودجه شخصی نویسندگان تامین شده است.

References

1. Lana K, Wagner MD. Diagnosis and Management of Preeclampsia. Am Fam Physician. 2004;70(12): 2317-24.
2. Rukmini MS, Kowsalya R, Pai B, Das P, Perriera J, Nandini M, et al. Plasma adenosine deaminase activity and antioxidant status in preeclampsia compared to healthy pregnant and nonpregnant women. Biomed Res. 2009;20(1):15-20.
3. Rao GM, Sumita P, Roshni M, Ashtagimatt MN. Plasma antioxidant vitamins and lipid peroxidation products in pregnancy induced hypertension. Indian J Clin Biochem. 2005;20(1):198-200.
4. Chang YJ, Lee WK, Kim HG. Oxidative stress in rat model of preeclampsia and clinical correlates. Korean J Physiol Pharmacol. 2007;11(3):129-133.
5. Ozan H, Ilcol Y, Kimya Y, Cengiz C, Ediz B.

Downloaded from http://www.jri.ir

Plasma anti-oxidant status and lipid profile in non-gravida women with a history of pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2002;28(5):274-9.

6. Teran E, Chedraui P, Vivero S, Villena F, Duchicela F, Nacevilla L. Plasma and placental nitric oxide levels in women with and without pre-eclampsia living at different altitudes. Int J Gynaecol Obstet. 2009;104(2):140-2.
7. Vatish M, Randeva HS, Grammatopoulos DK. Hormonal regulation of placental nitric oxide and pathogenesis of pre-eclampsia. Trends Mol Med. 2006;12 (5):223-33.
8. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. Am J Physiol. 1997;272(2 Pt 2):R 441-63.
9. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in pre-eclampsia. J Chin Med Assoc. 2007;70(10):435-8.
10. Krishna Mohan S, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy--induced hypertension. Indian J Physiol Pharmacol. 2007;51(3):284-8.
11. Paşaoğlu H, Bulduk G, Oğüş E, Paşaoğlu A, Onalan G. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. Tohoku J Exp Med. 2004;202(2):87-92.
12. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(4):944-8.
13. Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M. The role of nitric oxide metabolites during pregnancy. Kobe J Med Sci. 1996;42(2):131-41.
14. Ranta V, Viinikka L, Halmesmäki E, Ylikorkala O. Nitric oxide production with preeclampsia. Obstet Gynecol. 1999;93(3):442-5.
15. Pasaoglu H, Bukan N, Bulduk G, Celen S. Lipid peroxidation, nitrate and nitrite levels in eclamptic and intrauterine growth retarded pregnancies. Turk J Med Sci. 2003;33(2):89-93.
16. Aksoy H, Aksoy Y, Ozbey I, Altuntas I, Akçay F. The relationship between varicocele and semen nitric oxide concentrations. Urol Res. 2000;28(6): 357-9.
17. Guevara I, Iwanejko J, Dembinska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. Clin Chim Acta. 1998; 274(2):177-88.
18. Somogyi M. A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. J Biol Chem. 1930;86(2):643-53.
19. Rao B, Soufir JC, Martin M, David G. Lipid peroxidation in human spermatozoa as related to midpiece abnormalities and motility. Gamete Res. 1989;24(2):127-34.
20. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. Diabetes. 1995;44(9):1054-8.
21. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol. 1998;16(1):33-9.
22. Scholl TO, Leskiw M, Chen X, Sims M, Stein TP. Oxidative stress, diet, and the etiology of pre-eclampsia. Am J Clin Nutr. 2005;81(6):1390-6.
23. Tug N, Celik H, Cikim G, Ozcelik O, Ayar A. The correlation between plasma homocysteine and malondialdehyde levels in preeclampsia. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24(6):445-8.
24. Takacs P, Kauma SW, Sholley MM, Walsh SW, Dinsmoor MJ, Green K. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF-kappaB and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells. FASEB J. 2001;15(2):279-81.
25. Maseki M, Nishigaki I, Hagihara M, Tomoda Y, Yagi K. Lipid peroxide levels and lipids content of serum lipoprotein fractions of pregnant subjects with or without pre-eclampsia. Clin Chim Acta. 1981;115(2):155-61.
26. Walsh SW. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol. 1998;16(1):93-104.
27. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2006;94(1):23-7.
28. Regan CL, Levine RJ, Baird DD, Ewell MG, Martz KL, Sibai BM, et al. No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(3):572-8.
29. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M, Gambaro G, Grella PV. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 1999;66(3):237-43.
30. Mutlu-Turkoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L, Ademoglu E, Uysal M. Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in pre-eclamptic pregnant women before and after

Downloaded from http://www.jri.ir

delivery. Gynecol Obstet Invest. 1999;48(4):247-50.

31. Norris LA, Higgins JR, Darling MR, Walshe JJ, Bonnar J. Nitric oxide in the uteroplacental, fetoplacental, and peripheral circulations in pre-eclampsia. Obstet Gynecol. 1999;93(6):958-63.

32. Nishikawa S, Miyamoto A, Yamamoto H, Ohshika H, Kudo R. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia. Life Sci. 2000;67(12):1447-54.

33. Shaamash AH, Elsonosy ED, Zakhari MM, Radwan SH, El-Dien HM. Placental nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) production in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2001;72(2):127-33.

34. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(2):H541-50.

35. Teran E, Escudero C, Moya W. Abnormal release of nitric oxide from nitrosoprotein in preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2006;92(3):260-1.

36. Teran E, Escudero C, Vivero S, Enriquez A, Calle A. Intraplatelet cyclic guanosine-3',5'-monophosphate levels during pregnancy and preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2004;23(3):303-8.

Downloaded from http://www.jri.ir