

بررسی ارتباط میزان سطوح سرمی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و پره اکلامپسی

علی خسرویگی^۱، حسن احمدوند^۱

۱- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۲ / تابستان ۹۱ / مسلسل ۵۲

چکیده

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۱۰، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۱/۱۸

* **مقدمه:** پراکلامپسی یکی از علل مرگ و میر مادران و جنین می باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی سطوح سرمی نشانگرهای زیستی پراکسیداسیون لیپیدی شامل ایزوپروستان F_2 ، مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانت در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار نرمال بود.

* **مواد و روش‌ها:** یک مطالعه بررسی مقطعی طراحی شد. نمونه بیمار شامل ۳۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و نمونه غیر بیمار شامل ۳۰ زن باردار نرمال بود. نمونه ها با استفاده از روش نمونه گیری متوالی انتخاب شدند. میزان سطح سرمی مالون دی آلدئید با استفاده از روش رنگ سنجی اندازه گیری گردید. میزان سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 و هموسیستئین با استفاده از روش الیزا اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از آزمون آماری من ویتنی انجام گردید. مقادیر $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

* **یافته‌ها:** سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 ، مالون دی آلدئید و هموسیستئین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار نرمال بود ($p < 0/05$). میانگین سطوح سرمی هر سه متغیر در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم بود ($p < 0/05$).

* **بحث و نتیجه گیری:** از مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی می تواند به عنوان فاکتور مهم در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی مطرح باشد.

* **واژه‌های کلیدی:** پره اکلامپسی، سرم، ایزوپروستان، مالون دی آلدئید، هموسیستئین.

آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

پست الکترونیک: khosrowbeygi@yahoo.com

مقدمه

پره اکلامپسی یک سندرم ویژه حاملگی است که شیوع آن در حدود ۵ درصد کل حاملگی‌ها می‌باشد. پره اکلامپسی علت اصلی مرگ و میر زنان باردار در جوامع پیشرفته است (۱). فرضیه‌های متعددی در رابطه با علت ایجاد بیماری پره اکلامپسی در سال‌های اخیر مطرح شده است که شامل استرس اکسیداتیو، نقص در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق، التهاب و آنژیوژنز می‌باشد. پیشنهاد شده است که میزان بسیار بالای استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی بیش از حد مادر در پاتوژنز پره اکلامپسی دخیل است (۲، ۳).

مطالعات متعددی گزارش داده‌اند که یک عدم موازنه بین پراکسیداسیون لیپیدی و آنتی‌اکسیدانت‌ها در پره اکلامپسی وجود دارد و پیشنهاد شده است که این فاکتور ممکن است در آسیب به اندوتلیوم سهیم باشد. بافت جفت با خونرسانی ضعیف ممکن است باعث تحریک فرآیند تولید رادیکال‌های آزاد گردد که در نتیجه باعث فرآیند پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد. تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های اندوتلیال در شرایط نرمال نسبتاً پایین است که این امر ناشی از سیستم دفاع فعال علیه رادیکال‌های آزاد می‌باشد. پیشنهاد شده است که رادیکال‌های آزاد ممکن است باعث نقص در عملکرد عروق شوند زیرا گونه‌های فعال اکسیژن، به خصوص آنیون‌های سوپر اکسید، باعث فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال می‌گردند (۹-۴).

عقیده بر این است که هموسیستئین در فرآیندهایی نظیر استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی دخیل است (۱۰). هیپرهموسیستئینی یک ریسک فاکتور برای ناهنجاری‌های اندوتلیال و بیماری‌های عروقی نظیر آترواسکلروز است. تصور بر این است که هیپرهموسیستئینی سیستم جریان خون مادر با تعدادی از بیماری‌های وابسته به جفت نظیر پره اکلامپسی مرتبط می‌باشد (۱۱، ۱۲).

نتایج متناقضی در رابطه با سطوح سرمی زیست‌شناساگرهای پراکسیداسیون لیپیدی در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی در

مقایسه با زنان باردار نرمال، بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم و زنان باردار سالم و نیز بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید و ملایم گزارش شده است. بیشترین زیست‌شناساگر مورد مطالعه جهت بررسی استرس اکسیداتیو در بیماری پره اکلامپسی، مالون دی‌آلدئید است که علت آن سادگی روش اندازه‌گیری آن است. ایزوپروستان F_2 نسبت به سایر زیست‌شناساگرهای استرس اکسیداتیو از دقت و حساسیت بالاتری برخوردار است (۴). هدف از مطالعه حاضر بررسی سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 ، مالون دی‌آلدئید و هموسیستئین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار نرمال بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه بررسی مقطعی بود. پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه، نمونه خون از بیماران و افراد نرمال با اخذ رضایت کتبی و آگاهانه از آنها گرفته شد. نمونه‌ها با استفاده از روش نمونه‌گیری متوالی انتخاب شدند. نمونه بیمار شامل ۳۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی در سه ماهه سوم بارداری بود. تعداد ۳۰ زن باردار نرمال که از نظر سن، هفته بارداری و نمایه توده بدنی (BMI) با گروه بیمار اختلاف معنی‌داری نداشتند نیز به عنوان گروه غیر بیمار در نظر گرفته شدند. با تشخیص پزشک متخصص و نیز با استفاده از آزمایش‌های رایج (فشار خون برابر یا بیشتر از $140/90$ mmHg و پروتئینوری بیشتر از $0/3$ گرم در نمونه ادرار ۲۴ ساعته و یا 100 mg/dl در نمونه ادرار اتفاقی)، زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی انتخاب گردیدند. زنان باردار با فشار خون برابر یا بیشتر از $160/110$ mmHg به عنوان پره اکلامپسی شدید در نظر گرفته شدند (۱۳). هر دو گروه بیمار و نرمال از نظر فاکتورهای مداخله‌کننده نظیر سیگار کشیدن، بیماری‌های التهابی، دیابت نوع ۱ و ۲، بیماری‌های عفونی، بیماری قلبی، مصرف داروهای آنتی‌فولات و چاقی مورد بررسی قرار گرفتند (۵، ۱۴). تمام نمونه‌ها از مکمل اسیدفولیک در دوران بارداری استفاده می‌کردند. پس از گرفتن نمونه خون از گروه‌های مورد مطالعه،

تیوباربیتریک اسید با استفاده از بوتانول نرمال استخراج شد و میزان جذب آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر قرائت گردید. غلظت مالون دی آلدئید با استفاده از ضریب جذب نوری $1 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ۱۵۶۰۰۰ محاسبه و بر حسب میکرومول در لیتر ($\mu\text{mol/l}$) گزارش گردید. میزان سطوح سرمی تام هموسیستئین با استفاده از روش تجاری الیزا (Axis-Shield Diagnostic Ltd, United Kingdom) اندازه گیری شد. حجم نمونه مورد استفاده $25 \mu\text{l}$ بود. جذب نوری در طول موج 450 nm قرائت شد. سطوح سرمی هموسیستئین بر حسب $\mu\text{mol/l}$ ارائه گردید. ضریب تغییر (CV) درون سنجش کمتر از ۱۰٪ و حساسیت آن $2 \mu\text{mol/l}$ بود.

جهت مقایسه میانگین متغیرهای مورد مطالعه بین دو گروه بیمار و نرمال از روش آماری غیر پارامتری من ویتنی مستقل استفاده شد. تمام آزمون‌ها به صورت دو طرفه و با سطح اطمینان ۹۵٪ بودند. مقادیر $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت $\pm \text{SEM}$ میانگین گزارش شده است. آزمون‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 11.5 انجام شد.

یافته‌ها

خصوصیات دموگرافیک زنان باردار نرمال و زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی در جدول ۱ گزارش شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری در سن، هفته بارداری و BMI بین دو گروه وجود نداشت. فشار خون سیستولی و دیاستولی در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی‌داری بالاتر از زنان باردار نرمال بود ($p = 0.001$).

میانگین سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 ، مالون دی آلدئید و هموسیستئین در جدول ۲ نشان داده شده است. سطوح سرمی هر سه متغیر در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی‌داری بالاتر از زنان باردار نرمال بود ($p < 0.05$). سپس زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی بر اساس فشار خون سیستولی به دو گروه پره اکلامپسی ملایم ($n = 17$) و شدید ($n = 13$) تقسیم شدند. میانگین سطوح سرمی هر سه متغیر ایزوپروستان F_2 ، مالون دی

نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در حرارت اتاق نگهداری شدند تا منعقد گردند. نمونه‌های سرم در دمای -70 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. ایزوپروستان F_2 آزاد با استفاده از ستون میل ترکیبی F_2 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) از نوع ۴ml تخلیص شد (۴). ابتدا نمونه‌های سرم با استفاده از بافر ستون به نسبت ۱ به ۵ رقیق و به آرامی وارد ستون شدند. بعد از آنکه نمونه به طور کامل از ستون خارج شد، عمل شستشو با استفاده از ۲ml بافر ستون و به دنبال آن ۲ml آب دیونیزه انجام گرفت. پس از این مرحله عمل شستشو با استفاده از ۲ml محلول مربوطه انجام شد. در این مرحله ایزوپروستان‌های متصل شده به ستون، جدا و در لوله تمیزی جمع آوری گردید. این محلول در دمای -20 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

اندازه‌گیری F_2 آزاد تخلیص شده با استفاده از روش الیزا و به وسیله روش تجاری موجود (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) انجام شد. روش کار براساس دستورالعمل شرکت سازنده بود. جذب نوری در طول موج 405 nm و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر (STAT FAX 2100, USA) اندازه‌گیری شد. میزان سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 بر حسب pg/ml ارائه گردید. ضریب تغییر (CV) درون سنجش کمتر از ۱۰٪ بود. حساسیت و ویژگی روش به ترتیب 5 pg/ml و ۱۰۰٪ بود. جهت بررسی صحت نتایج، به طور اتفاقی از چند نمونه خارج شده از ستون قبل از عمل شستشو استفاده گردید که دارای سیگنالی مشابه شاهد بودند.

میزان مالون دی آلدئید سرم با استفاده از روش تیوباربیتریک اسید و به طریق اسپکتروفوتومتری اندازه‌گیری شد (۱۵). به طور خلاصه، یک حجم از سرم به ۶ حجم از اسید فسفریک 1 W/V و ۲ حجم تیوباربیتریک اسید 6 W/V افزوده شد. سپس محلول‌ها به مدت ۴۵ دقیقه در حمام آب جوش حرارت داده شدند. پس از سرد شدن محلول، ترکیب رنگی مرکب از مالون دی آلدئید و

بحث و نتیجه گیری

مهمترین یافته های مطالعه حاضر افزایش معنی دار سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 ، مالون دی آلدئید و هموسیستئین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار نرمال بود.

در رابطه با غلظت ایزوپروستان F_2 در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی، نتایج حاصل از مطالعه حاضر، یافته‌های مطالعات دیگر را تأیید می‌کند که افزایش غلظت آن را در سیستم جریان خون زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی گزارش داده اند (۱۶،۴). در مطالعه ای بر خلاف مطالعه حاضر مشاهده گردید که اختلاف معنی داری در میزان سطوح سرمی ایزوپروستان F_2 بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار نرمال وجود ندارد (۱۷).

در رابطه با غلظت مالون دی آلدئید در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی، نتایج حاصل از مطالعه حاضر، یافته‌های مطالعات دیگر را تأیید می‌کند که افزایش غلظت آن را در سیستم جریان خون زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی گزارش داده اند (۱۸،۲-۲۷). بر خلاف مطالعه حاضر در چند مطالعه مشاهده شده است که اختلاف معنی داری در میزان سطوح سرمی مالون دی آلدئید بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار نرمال وجود ندارد (۲۹،۲۸).

در رابطه با غلظت هموسیستئین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی، نتایج حاصل از مطالعه حاضر، یافته‌های مطالعات دیگر را تأیید می‌کند که افزایش غلظت آن را در سیستم جریان خون زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی گزارش داده اند (۳۰-۳۶). در مطالعه ای بر خلاف مطالعه حاضر مشاهده گردید که اختلاف معنی داری در میزان سطوح سرمی هموسیستئین بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار نرمال وجود ندارد (۳۷). نتایج حاصل از مطالعه حاضر، یافته های مطالعات دیگر را تأیید می‌کند که افزایش غلظت سرمی هموسیستئین را در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید در مقایسه با پره اکلامپسی ملایم گزارش داده اند (۳۳،۳۰). در دو مطالعه بر خلاف مطالعه حاضر مشاهده گردید که اختلاف

آلدئید و هموسیستئین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار نرمال بود ($p < 0.05$) (نمودار ۱). میانگین سطوح سرمی هر سه متغیر اندازه گیری شده در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم بود ($p < 0.05$) (نمودار ۱).

جدول ۱- مشخصات زنان باردار نرمال و زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی

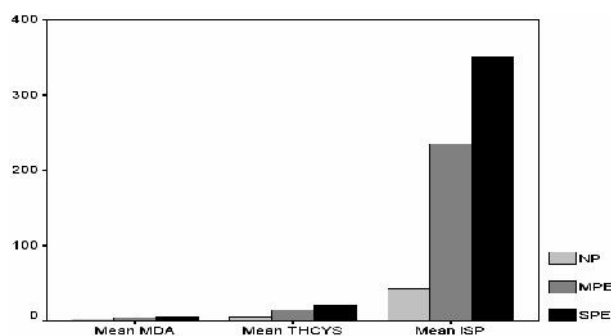
متغییر	نرمال (n= ۳۰)	پره اکلامپسی (n=۳۰)	p
سن (سال)	۳۱/۵۷ ± ۰/۳۳	۳۲/۵۳ ± ۰/۴۷	۰/۱
سن بارداری (هفته)	۳۹/۱۰ ± ۰/۲۳	۳۸/۵۰ ± ۰/۲۳	۰/۰۸
BMI (kg/m^2)	۲۶/۲۲ ± ۰/۵۱	۲۷/۸۸ ± ۰/۷۸	۰/۰۸
فشار خون سیستولی (mm Hg)	۱۰۹/۳۳ ± ۱/۲۶	۱۵۳/۶۷ ± ۱/۴۷	۰/۰۰۰
فشار خون دیاستولی (mm Hg)	۶۸/۶۷ ± ۱/۴۱	۹۷/۶۷ ± ۲/۰۷	۰/۰۰۰

داده ها به صورت SEM ± میانگین گزارش شده است.

جدول ۲- مقایسه سطوح سرمی مالون دی آلدئید، ایزوپروستان F_2 و هموسیستئین در زنان باردار نرمال و زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی

متغییر	نرمال (n= ۳۰)	پره اکلامپسی (n= ۳۰)	p
مالون دی آلدئید ($\mu mol/l$)	۳/۱۰ ± ۰/۳۴	۵/۴۸ ± ۰/۲۴	۰/۰۰۰
ایزوپروستان F_2 (pg/ml)	۴۳/۱۷ ± ۲/۱۸	۲۸۴/۹۴ ± ۲۶/۹۳	۰/۰۰۰
هموسیستئین ($\mu mol/l$)	۵/۷۲ ± ۰/۱۸	۱۷/۱۸ ± ۱/۱۲	۰/۰۰۰

داده ها به صورت SEM ± میانگین گزارش شده است.



نمودار ۱- مقایسه میانگین سطوح سرمی مالون دی آلدئید (MDA)، ایزوپروستان F_2 (ISP) و هموسیستئین تام (THCYs) در زنان باردار نرمال (NP) و زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم (MPE) و شدید (SPE).

نرمال، قبل و بعد از تصحیح غلظت آنها برای هماتوکریت هیچ تغییری نمی‌کند (۴۰).

میزان پراکسیداسیون لیپیدی در دوران بارداری افزایش می‌یابد که این افزایش در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدیدتر است. افزایش در میزان پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه را مستعد آسیب‌های پراکسیداتیو نماید که این امر احتمالاً ناشی از حمله رادیکال‌های آزاد است که منجر به تشکیل مالون دی‌آلدئید می‌گردد (۱۸).

اکثر مطالعات فقط یکی از نشانگرهای استرس اکسیداتیو را مورد بررسی قرار داده‌اند، در صورتی که در مطالعه حاضر سه نشانگر مورد بررسی قرار گرفته است. تفاوت در BMI گروه‌های مورد بررسی می‌تواند یک فاکتور مداخله‌کننده در نتایج باشد که در مطالعه حاضر به دلیل عدم اختلاف معنی‌دار بین دو گروه اثر آن حذف گردید. عوامل دیگری که بر روی نتایج تأثیرگذار هستند نژاد و شدت بیماری می‌باشند (۴۱).

مطالعات متعدد نشان داده است که اندازه‌گیری سطوح ایزوپروستان F_2 یک نشانگر دقیق جهت بررسی استرس اکسیداتیو در سیستم‌های بیولوژیکی است (۴). در حال حاضر اندازه‌گیری ایزوپروستان F_2 به عنوان یک معیار قابل اعتماد جهت آسیب‌های اکسیداتیو در شرایط داخل بدن مطرح است که این امر ناشی از چند خصوصیت و مزیت آن نسبت به سایر بیومارکرها، به خصوص مالون دی‌آلدئید است. اول اینکه ایزوپروستان F_2 یک ترکیب پایدار و نیز یک محصول اختصاصی پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از حمله رادیکال‌های آزاد است. از طرف دیگر این ترکیب در مقادیر قابل اندازه‌گیری در تمام بافت‌های بیولوژیکی وجود دارد. این امر خیلی مهم است، زیرا تعیین یک محدوده نرمال را برای آن امکان پذیر می‌کند، به طوری که هرگونه افزایش کوچک در تشکیل آن در شرایط استرس اکسیداتیو ملازم قابل آشکارسازی خواهد بود (۴۲). شواهد زیادی دال

معنی‌داری در میزان سطوح سرمی هموسیستئین بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید و ملایم وجود ندارد (۳۶،۱۴). مطالعه حاضر گزارش افزایش غلظت سرمی هموسیستئین را زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم در مقایسه با زنان باردار نرمال را تأیید می‌کند (۳۰). در دو مطالعه بر خلاف مطالعه حاضر مشاهده گردید که اختلاف معنی‌داری در میزان سطوح سرمی هموسیستئین بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی ملایم و زنان باردار سالم وجود ندارد (۳۳،۱۴). ویتامین‌های اسید فولیک، کوبالامین و پیریدوکسین دارای نقش بسیار مهمی در متابولیسم هموسیستئین هستند و کمبود آنها می‌تواند باعث هیپرهموسیستئینمی گردد (۱۱). در مطالعه‌ای مشاهده گردید که میزان سطوح سرمی ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و نیز هیپرهموسیستئینمی در مقایسه با زنان باردار نرمال اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (۱۲). در واقع یکی از محدودیت‌های مهم مطالعه حاضر عدم اندازه‌گیری ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین در نمونه‌های مورد مطالعه است.

نتایج متناقض در رابطه با اهمیت هموسیستئین به عنوان یک زیست‌شناساگر با ارزش در رابطه با پیشگویی ابتلای به پره اکلامپسی در دوران بارداری وجود دارد. برخی مطالعات نشان دادند که هیپرهموسیستئینمی در اوایل بارداری می‌تواند خطر ابتلا به پره اکلامپسی را افزایش دهد (۱۲،۳۸). در مقابل، مطالعات دیگر نشان داد که سطوح سرمی هموسیستئین در اواسط بارداری بین زنانی که به پره اکلامپسی مبتلا می‌شوند و زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (۳۹،۳۷).

تغلیظ خون یک مشخصه بارز در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی است که احتمال داده می‌شود بر روی غلظت فاکتورهای اندازه‌گیری شده در جریان خون تأثیر داشته باشد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که اختلاف معنی‌دار برخی از فاکتورهای اندازه‌گیری شده بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار

1. In vivo

بر این هستند که ایزوپروستان F_2 تنها به عنوان یک بیومارکر پراکسیداسیون لیپیدی مطرح نمی باشد، بلکه به عنوان یک ترکیب فعال در پاتوفیزیولوژی برخی از اختلالات دارای نقش است. توانایی ایزوپروستان F_2 جهت استریفه شدن با لیپیدهای غشای سلولی که باعث تغییرات قابل توجه در ساختار و عملکرد غشاء می گردد، یکی از مهمترین عوامل دخیل در ایجاد اثرات پاتوفیزیولوژیک ایزوپروستان F_2 است. به علاوه وجود گیرنده های اختصاصی برای ایزوپروستان F_2 در سلول های عضله صاف عروق نیز به اثبات رسیده است (۴۳). با توجه به نتایج مطالعه حاضر، افزایش استرس اکسیداتیو می تواند به عنوان فاکتور مهم در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی مطرح باشد. درمان با آنتی اکسیدانت ها یکی از زمینه های تحقیقاتی جهت پیشگیری از پره اکلامپسی است، هر چند که نتایج بدست آمده در این زمینه در رابطه با نوع و دوز مصرفی آن متناقض است (۴۴).

تشکر و قدردانی

این مطالعه به عنوان طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام شد. از همکاری کارکنان بیمارستان عسلیان دانشگاه کمال تشکر را داریم.

References

- Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and Inflammatory Markers (TNF-a, IL-6 and IL-8) in Pre-Eclamptic, Normotensive Pregnant and Healthy Non-Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:21-30.
- Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:169-91.
- Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvas Res* 2008;75:1-8.
- Ouyang YQ, Li SJ, Zhang Q, Xiang WP, Shen HL, Chen HP, et al. Plasma sFlt-1-to-PlGF ratio is correlated with inflammatory but not with oxidative stress in Chinese preeclamptic women. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:91-97.
- Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:110-14.
- Hung JH. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007;70:430-432.
- Dordevi NZ, Babi GM, Markovi SD, Ognjanovi BI, Stajin AS, Ziki RV, et al. Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reprod Toxicol* 2008;25:213-8.
- Haque SK, Siddiqui MU, Islam N, Moin S. Erythrocyte markers of oxidative stress in higher age-group preeclamptic and normal pregnant mothers. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:69-81.
- Aydin S, Guzel SP, Kumru S, Aydin S, Akin O, Kavak E, et al. Serum leptin and ghrelin concentrations of maternal serum, arterial and venous cord blood in healthy and preeclamptic pregnant women. *J Physiol Biochem* 2008;64:51-59.
- Mao D, Che J, Li K, Han S, Yue Q, Zhu L, et al. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:371-5.
- Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:121-4.
- Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:45-50.
- Nakatsukasa H, Masuyama H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients. *Endocr J* 2008;55:565-73.
- Ingec M, Borekci B, Kadanali S. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:225-31.
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86:271-8.

16. Harsem NK, Braekke K, Staff AC. Augmented oxidative stress as well as antioxidant capacity in maternal circulation in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:209-15.
17. Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, Kobayashi K, Takeda S, Vessby B, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in pre-eclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res* 2004;38:913-8.
18. Patil SB, Kodliwadmath MV, Kodliwadmath SM. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. *Indian J Clin Biochem* 2008;23:45-8.
19. Orhan HG, Ozgüne H, Beksaç MS. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in preeclamptic pregnancies. *Clin Biochem* 2001;34:505-6.
20. Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:477-80.
21. Chamy VM, Lepe J, Catalán A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia. *Biol Res* 2006;39:229-36.
22. Noyan T, Güler A, Sekero lu MR, Kamaci M. Serum advanced oxidation protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in pre-eclampsia and eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:486-91.
23. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007;70:435-8.
24. 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;94:23-7.
25. Biri A, Bozkurt N, Gunaydin G, Korucuoglu U, Durak I, Kavutcu M. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:196-7.
26. Mehendale S, Kilari A, Dangat K, Taralekar V, Mahadik S, Joshi S. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:234-8.
27. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 719-25.
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;185:572-8.
29. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:979-83.
30. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:165-6.
31. Harma M, Harma M, Kocyigit A. Correlation between maternal plasma homocysteine and

- zinc levels in preeclamptic women. *Biol Trace Elem Res* 2005;104:97-105.
32. Braekke K, Ueland PM, Harsem NK, Karlsen A, Blomhoff R, Staff AC. Homocysteine, cysteine, and related metabolites in maternal and fetal plasma in preeclampsia. *Pediatr Res* 2007;62:319-24.
 33. Hasanzadeh M, Ayatollahi H, Farzadnia M, Ayati S, Khoob MK. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. *Saudi Med J* 2008;29:875-8.
 34. Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdausi M. Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2008;34:16-20.
 35. Singh U, Gupta HP, Singh RK, Shukla M, Singh R, Mehrotra SS, et al. A study of changes in homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Indian Med Assoc* 2008;106:503-5.
 36. Atis A, Aydin Y, Ba ol E, Göker N. Troponin I and homocysteine levels in mild and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37:21-3.
 37. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Devaraj S, Leveno KJ. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:574-6.
 38. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:391-4; discussion 394-6.
 39. Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:142-8.
 40. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2005;65:65-75.
 41. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:2-11.
 42. Pratico D, Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA: The isoprostanes in biology and medicine. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:243-7.
 43. Habib A, Badr KF: Molecular pharmacology of isoprostanes in vascular smooth muscle. *Chem Phys Lipids* 2004;128:69-73.
 44. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, Motta LC, Pereira MG. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *The Scientific World Journal* 2012; doi:10.1100/2012/243476