

مقایسه سطح سرمی تستوسترون آزاد در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار با فشار خون نرمال در شهر اراک

دکتر عصمت مشهدی^۱، مرجان رفیق^۲، علی قضاوی^۳، دکتر محمد رفیعی^۴، دکتر قاسم مسیبی^{۵*}

۱- استادیار، متخصص زنان و زایمان، گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- مربی، کارشناس ارشد ایمونولوژی، گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- استادیار، دکتر آمار حیاتی، گروه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- دانشیار، دکتر ایمونولوژی، گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت ۸۷/۱۲/۱۳، تاریخ پذیرش ۸۸/۱/۲۶

چکیده

مقدمه: اختلالات پرفشاری خون شایع‌ترین عارضه‌ی طبی حاملگی به شمار می‌روند و پره اکلامپسی از علل مهم مرگ و میر در طول حاملگی می‌باشد. با وجود این که پاتوژنز این بیماری تاکنون به طور دقیق شناخته نشده ولی شواهدی در مورد نقش هورمون‌های جنسی به خصوص تستوسترون در روند این بیماری موجود است. پژوهش حاضر نیز با هدف مقایسه‌ی تستوسترون سرم خانم‌های مبتلا به پره اکلامپسی با خانم‌های حامله با فشار خون طبیعی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه موردی - شاهدهی ۲۷ خانم حامله تک‌قلوی مبتلا به پره اکلامپسی که شامل ۱۱ مورد پره اکلامپسی شدید و ۱۶ مورد پره اکلامپسی خفیف بوده با ۶۲ زن باردار سالم مشابه که از نظر سن مادر، سن بارداری و نمایه توده بدنی با هم شبیه بودند انتخاب شدند و تستوسترون سرم آنها به روش الایزا اندازه‌گیری شد. جهت بررسی تفاوت‌ها در دو گروه از t-test استفاده شد و $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج: میانگین تستوسترون در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی ۱/۶۶ و در گروه کنترل ۱/۲۶ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. ولی اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. هم‌چنین میانگین تستوسترون در گروه پره اکلامپسی شدید ۲/۰۸۳ و در پره اکلامپسی خفیف ۱/۳۷ نانوگرم در میلی‌لیتر بوده که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که به نظر نمی‌رسد تستوسترون در پاتوفیزیولوژی بیماری پره اکلامپسی نقش عمده‌ای را دارا باشد.

واژگان کلیدی: پره اکلامپسی، تستوسترون آزاد، آندروژن‌ها

*نویسنده مسئول: گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

E-mail: gmosayebi@yahoo.com

مقدمه

اختلالات هایپرتانسیو در جریان بارداری شایع هستند و همراه با خونریزی و عفونت، قسمت اعظم عوارض و مرگ و میر مرتبط با حاملگی را باعث می‌شوند. میزان بروز این بیماری به متغیرهای دموگرافیک بسیار متعددی بستگی دارد که از آن جمله می‌توان به سن و نژاد مادر، مشکلات طبی زمینه ساز وابسته و شرایط محیطی و غذایی اشاره کرد (۱). درک فرآیند این بیماری و تأثیر اختلالات پرفشاری خون بر حاملگی اهمیت بسیار زیادی دارد. چون این اختلالات هنوز هم یکی از علل اصلی مرگ و میر و عوارض مادری و پیری ناتال در سراسر جهان بشمار می‌روند (۱، ۲). با وجود تحقیقات گسترده‌ای که در این زمینه انجام شده هنوز چگونگی آغاز و تشدید فشار خون در اثر حاملگی حل نشده باقی مانده است.

در سالیان اخیر مطالعات زیادی در خصوص پاتوفیزیولوژی و عوامل مؤثر در ایجاد پره اکلامپسی انجام گرفته است. طیفی از این مطالعات در مورد نقش احتمالی آندروژن‌ها و بویژه تستوسترون در پاتوفیزیولوژی این بیماری بوده است. در بعضی از این مطالعات میزان سطح تستوسترون خون با بروز پره اکلامپسی ارتباط مستقیمی داشته است (۹-۳). و در بعضی دیگر این رابطه معکوس بوده است (۱۰، ۱۱) و نیز در تعدادی دیگر تفاوتی بین دو گروه از نظر سطح تستوسترون دیده نشده است (۱۲).

با توجه به نتایج به دست آمده در مطالعات اخیر به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر در نژادهای مختلف و جوامع گوناگون ضروری باشد. پژوهش حاضر نیز با این هدف صورت گرفت تا شاید شناخت نقش احتمالی تستوسترون در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی راهگشایی برای درمان و پیش‌گیری از این بیماری و کاهش مرگ و میر و حوادث مادری و جنینی باشد.

روش کار

این مطالعه موردی - شاهدهی بر روی ۸۹ خانم حامله تک قلو در سه ماهه سوم بارداری که در نیمه دوم سال ۱۳۸۷ به بیمارستان زنان و مامائی طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک، مراجعه کرده بودند انجام شد. گروه مورد شامل ۲۷ خانم حامله مبتلا به پره اکلامپسی بوده که از این تعداد ۱۱ نفر پره اکلامپسی شدید و ۱۶ نفر پره اکلامپسی خفیف تشخیص داده شدند. معیار تشخیص پره اکلامپسی فشار خون مساوی یا بیش از ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه (که در حالت خوابیده اندازه‌گیری شد) و پروتئینوری مساوی یا بیش از ۱+ در تست ادرار بود (۱). تست ادرار به طور معمول در بدو بستری از افراد با فشار خون بالا گرفته شده و در پرونده‌ها موجود بود. معیار تفکیک پره اکلامپسی شدید از خفیف نیز فشار خون مساوی یا بیش از ۱۶۰/۱۱۰ میلی متر جیوه و پروتئین اوری مساوی یا بیش از ۲+ در تست ادرار در نظر گرفته شد (۱). گروه شاهد نیز شامل ۶۲ نفر خانم حامله باردار با فشار خون طبیعی بودند که از نظر سن مادر، نمایه توده بدنی (Body Mass Index - BMI) و سن بارداری همسان با گروه پره اکلامپسی انتخاب گردیدند. بیماران در هر دو گروه در صورت داشتن سابقه فشار خون مزمن، دیابت، تخمدان پلی کستیک، اختلال عملکرد تیروئید و نیز در صورت مصرف داروهای استروئیدی، تیروئید، گنادوتروپین‌ها و هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (Adrenal Cortico Tropin Hormon - ACTH) تا ۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری از مطالعه خارج شدند.

پس از تکمیل پرسش‌نامه و ثبت اطلاعاتی نظیر سن مادر، سن بارداری، قد و وزن و هم‌چنین اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران جهت شرکت در مطالعه، ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی از رگ فاقد سرم قبل از انجام زایمان از افراد مورد مطالعه گرفته شد. (نحوه انجام زایمان در این مطالعه دخیل نبود) نمونه‌های گرفته شده بلافاصله جهت سانتریفیوژ و انجماد به آزمایشگاه بیمارستان طالقانی رسانده شد و پس از جمع‌آوری نمونه‌ها به میزان تستوسترون آزاد

و تغییر آن را در پاتوژنز بیماری پره اکلامپسی مؤثر دانسته‌اند (۹-۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ توسط سردارسرین و همکاران در ترکیه انجام شد، سطح سرمی تستوسترون تام و آزاد، گلوبولین متصل به هورون‌های جنسی، استرادیول و دهیدرواپی اندرسترون سولفات در ۲۲ زن مبتلا به پره اکلامپسی و ۲۰ زن باردار با فشار خون نرمال اندازه‌گیری شد و نتایج به دست آمده نشان دادند که سطح سرمی تستوسترون آزاد و تام به طور قابل ملاحظه‌ای در زنان مبتلا به پره اکلامپسی بالاتر بود ($p < 0/05$)، که البته سطح این دو هورمون ۶ هفته پس از زایمان کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد ($p < 0/05$) (۸). هم‌چنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط سالامالکیس و همکاران روی ۲۸ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی و ۲۵ زن باردار نرمال در سه ماهه سوم بارداری انجام شد، علاوه بر تستوسترون سطح دهیدراپی اندرسترون سولفات و گلوبولین متصل به هورمون جنسی نیز اندازه‌گیری شد و نتایج نشان داد که میزان تستوسترون آزاد و توتال در گروه پره اکلامپسی بالاتر بود ($p < 0/05$) (۵). جرولوویکس و همکاران در سال ۲۰۰۶ مطالعه مشابهی را بر روی ۳۰ زن مبتلا به پره اکلامپسی و ۳۰ زن باردار نرمال انجام دادند. نتایج حاصل نشان دادند که سطح سرمی تستوسترون توتال و آزاد در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. میانگین تستوسترون آزاد $6/94 \pm 0/9$ پیکوگرم در میلی لیتر گروه مورد و $0/44 \pm 0/2$ پیکوگرم در میلی لیتر در گروه شاهد بود (۶). اختلاف نتایج به دست آمده در این پژوهش را با مطالعات مشابه می‌توان ناشی از عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی، عوامل جغرافیایی و میانگین سنی افراد مورد مطالعه دانست.

اما برخی از مطالعات نیز نشان می‌دهند که آندروژن‌ها در پره اکلامپسی تغییری نکرده و یا کاهش می‌یابند و در پاتوژنز آن نقشی بر عهده ندارند (۱۲-۱۰) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ در نیویورک توسط میلر و همکاران بر روی ۱۵ زن مبتلا به پره اکلامپسی و ۳۰ زن باردار با فشار خون نرمال انجام شد، غیر از تستوسترون،

سرم به روش الیزا (Enzyme Linked Immunosorbent Assay- ELISA) و با استفاده از کیت اندازه‌گیری تستوسترون با مشخصات DRG Instruments GmbH, Germany اندازه‌گیری شد. اطلاعات به دست آمده از پرسش‌نامه مربوطه (شامل سن مادر، سن بارداری، BMI و ...) و نتایج حاصل از سنجش تستوسترون با استفاده از آزمون مقایسه دو نسبت و دو میانگین (t-test) و با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد و $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

میانگین سنی گروه پره اکلامپسی ۲۹/۵ و گروه شاهد ۲۸/۹ سال بود. در گروه پره اکلامپسی میانگین، نمایه توده بدنی ۳۱/۹ و در گروه شاهد ۳۱/۱ کیلوگرم بر متر مربع بود. میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه پره اکلامپسی ۱۴۷/۶ و ۹۴/۲ میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد ۱۰۷/۹ و ۶۷/۱ میلی‌متر جیوه بود که این اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0/001$). میانگین سن تخمینی بارداری نیز در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳۶/۷ و ۳۷ هفته بود. میانگین تستوسترون سرم در گروه پره اکلامپسی و گروه شاهد نیز مورد مقایسه قرار گرفت که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب ۱/۶۶ و ۱/۲۶ نانوگرم در میلی لیتر). میانگین تستوسترون در گروه پره اکلامپسی خفیف ۱/۳۷ و در گروه پره اکلامپسی شدید ۲/۰۸۳ نانوگرم در میلی لیتر بود که با وجود بیشتر شدن این اختلاف نسبت به اختلاف بین گروه مورد و شاهد، از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث

یافته‌های این پژوهش نشان داد که با وجود بالاتر بودن میانگین تستوسترون در گروه پره اکلامپسی نسبت به گروه نرمال این اختلاف معنی‌دار نبود. برخی مطالعات افزایش آندروژن‌های سرم را در پره اکلامپسی مطرح کرده

اندازه گیری آنها در مراحل مختلف حاملگی به درک اتیولوژی بیماری کمک کند.

نتیجه گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که میانگین تستوسترون در گروه پره اکلامپسی نسبت به گروه نرمال اختلاف معنی‌دار ندارد و نمی‌توان افزایش آن را از علل پاتوفیزیولوژی این بیماری مطرح نمود. به نظر می‌رسد افزایش آن باعث تشدید بیماری شود. به هر حال انجام مطالعات گسترده‌تر در خصوص استفاده از این هورمون در غربالگری بیماران ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه سرکار خانم مرجان رفیق، دانشجوی رشته پزشکی می‌باشد که بدین وسیله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و هم‌چنین از همکاری سرکار خانم دکتر سمدی و سرکار خانم اصلانی و سایر کارکنان آزمایشگاه بیمارستان طالقانی تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Gary F, Kenneth J, Steren L, John C, Larry C, Katharine D. Williams obstetrics. 22nd. New York: McGraw Hill; 2005.p. 761-798.
2. Baha M, Sibai. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Ronald S, Beth Y, Arthur F, Ingrid N. Danforths Obstetrics and Gynecology. 10th ed. Philadelphia : Walters kluwer ; 2008. p. 257-274.
3. Ghorashi V, Sheikhvatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and preeclampsia. Endocrinol Pol J 2008; 59 (5): 390-2.
4. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Cromblenholme W, Lykins D, et al. Maternal serum estrogens and androgen concentrations in

مقدار استرادیول، گلبومین متصل به هورمون جنسی و دهیدرواپی آندروسترون سولفات نیز اندازه گیری شد که نتایج نشان داد هیچ یک از هورمون‌های اندازه گیری شده در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهند و محققان به این نتیجه رسیدند که رابطه‌ای بین آندروژن‌ها و بیماری پره اکلامپسی وجود ندارد(۱۲). هم‌چنین در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۸۳ توسط گل محمدلو و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد، سطح تستوسترون و دهیدرواپی آندروسترون سولفات در ۱۹ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و ۱۷ زن باردار سالم مشابه اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که سطح سرمی تستوسترون توتال و دهیدرواپی آندروسترون سولفات در دو گروه اختلاف نداشته، اما تستوسترون آزاد در گروه پره اکلامپسی نسبت به گروه سالم کاهش معنی‌داری را نشان داد(۱۱).

از طرفی در پژوهش حاضر با مقایسه فرم شدید و خفیف بیماری مشخص گردید که سطح تستوسترون در فرم شدید نسبت به فرم خفیف آن بالاتر است و این احتمال مطرح است که افزایش آن تا حدودی ممکن است در تشدید بیماری مؤثر باشد.

قریشی و شیخ وطن نیز در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۷ در قزوین بر روی ۲۰ خانم حامله مبتلا به پره اکلامپسی شدید و ۲۰ خانم حامله با فشار خون نرمال انجام دادند به این نتیجه رسیدند که تستوسترون سرم در خانم‌های مبتلا به پره اکلامپسی بالاتر از گروه نرمال بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/001$) که علت آن را می‌توان انتخاب فرم شدید بیماری به عنوان گروه مورد، در نظر گرفت(۳). هم‌چنین ممکن است افزایش تستوسترون در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی ناشی از عوامل پاتوفیزیولوژی مطرح در این بیماری باشد. این احتمال وجود دارد که سایر هورمون‌های آندروژن با توجه به مطرح شدن نقش احتمالی آندروژن‌ها به ویژه تستوسترون در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی نقش داشته باشند و

- preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiology* 2003; 32(3): 455-60.
5. Salamakekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleptheriadis M, Creatsas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126 (1): 16-9.
 6. Gerulewicz – Vannini D, Camero Y, Salas J, Hernandez–Andrade E. High Plasmatic androgen levels in women affected with pregnancy–induced hypertension. *Rev Invest Clin* 2006; 58(3): 228-33.
 7. Jirecek S, Joura EA, Tempfer C, Knofler M, Husslein P, Zeisler H. Elevated serum concentrations of androgens in women with pregnancy–induced hypertension. *Wien Klin Wochenschar* 2003; 115 (5-6): 162-6.
 8. Serdar Serin I, Kula M, Basbug M, Tayyar M, Gucer S. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 110 (2): 57-59.
 9. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second–trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (2): 117-21.
 10. Ficiglu C, Kutlu T: the role of androgens in the etiology and pathology of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23 (2): 134-137.
 11. Gol Mohammadlou S, Salari Sh, Nan Bakhsh F, Eskandari M, Dabiri A. [Evaluation of relation of serum androgens and progesterone with preeclampsia in the third trimester of pregnancy]. *J Uromia Med University*. 2004; 4(15): 279-283.
 12. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R. Serum androgen marker in preeclampsia. *J Reprod Med* 2003; 48(4): 225-9.

The Comparison of Serum Free Testosterone Level in Preeclamptic with Normotensive Pregnant Women in Arak

Mashhadi E¹, Rafigh M², Ghazavi A³, Rafiei M⁴, Mosayebi G^{3*}

1- Assistant Professor, Gynecologist, Gynecology Department, Arak University of Medical sciences, Arak, Iran.

2- Student of Medicin, Arak University of medical sciences, Arak, Iran.

3- Instructor, MSc of Immunology, Immunology Department ,Arak University of Medical sciences, Arak, Iran.

4- Assistant Professor, PhD of Statistic, Department of Health and Epidemiology, Arak University of Medical sciences, Arak, Iran.

Received 3 Mar, 2009

Accepted 15 Apr, 2009

Abstract

Background: Hypertension disorders are the most common medical complication during pregnancy. Preeclampsia is an important cause of mortality. The pathophysiology of it is still unknown. But sex hormon especially testosterone may be has a role in preeclampsia. We were conducted the comparison of serum free testosterone level in preeclamptic with normotensive pregnant women.

Methods and Materials: This research was a case-control study included 27 women with singleton pregnancy who were complicated with preeclampsia (11 with severe preeclampsia and 16 with mild preeclampsia) and 62 normotensive pregnant women who were matched for age, body mass index (BMI) and gravity. Serum levels of free testosterone were measured by ELISA method.

Results: Serum testosterone level was higher in preeclamptic group (1.66 ng/ml) than in mean of the control group (1.27 ng/ml), but this difference was not significant. Mean of testosterone levels in sever preeclampsia were higher than mild preeclampsia patients, however it was not statistically significant (2.08, 1.37, respectively).

Conclusion: It seems that testosterone has not significant role in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, Free Testosterone, Androgen.

*Corresponding author;

Email: gmosayebi@yahoo.com

Address: Department of Immunology, Arak University of Medical sciences, Arak, Iran. Postal Code: 38481-76941