

## بررسی رابطه بین سطح آندروژن‌ها و پروژسترون سرم با پره اکلامپسی در سه ماهه سوم بارداری در زنان نولی پار

دکتر سربه گل محمدلو<sup>۱</sup>، دکتر شاکر سالاری<sup>۲</sup>، دکتر فریبا نانبخش<sup>۳</sup>، دکتر مهدی اسکندری<sup>۴</sup>، دکتر آتوسا دبیری<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۸۳/۴/۲۰، پذیرش مقاله ۸۳/۱۰/۱۶

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** پیدایش مشکلات حاملگی در پی اختلال فشارخون از مشکلات شایع می‌باشد با توجه به اینکه پاتوژنز این بیماری تاکنون به‌طور دقیق مشخص نشده است ولی شواهدی در مورد نقش هورمون‌های جنسی در روند این بیماری موجود می‌باشد. جهت بررسی نقش پروژسترون، تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد و دهیدرواپی اندروسترون سولفات سرم در بیماری پره اکلامپسی، این مطالعه انجام شده است.

**مواد و روش:** در این بررسی ۱۹ زن باردار اول‌زای مبتلا به پره اکلامپسی از میان مراجعه کنندگان به بیمارستان کوثر ارومیه با ۱۷ زن باردار سالم مشابه که از نظر سن مادر، سن بارداری و نمایه توده بدنی باهم شبیه بودند انتخاب شدند. بیماران دو گروه از نظر چهار هورمون پیشگفت مورد مقایسه قرار گرفتند. جهت آزمون معنی‌داری دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد و  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بین دو گروه از نظر سطح سرمی تستوسترون توتال و دهیدرواپی اندروسترون سولفات اختلافی مشاهده نگردید، اما در گروه پره-اکلامپسی سطح سرمی تستوسترون آزاد و پروژسترون نسبت به گروه باردار سالم کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** پروتئین گیرنده هورمون‌های جنسی در پره اکلامپسی افزایش می‌یابد و موجب کاهش تستوسترون آزاد سرم می‌شود. پروژسترون از راه‌های مختلف می‌تواند سبب شل شدن عضله صاف جدار عروق خونی و در نتیجه کاهش فشارخون شود. بنابراین کاهش پروژسترون در پره اکلامپسی می‌تواند دلیل نقش این هورمون در بیماری پره اکلامپسی باشد. البته برای اثبات این موضوع مطالعات تکمیلی زیادی مورد نیاز می‌باشد.

کل واژگان: پره اکلامپسی، بارداری، آندروژن‌ها، پروژسترون

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره چهارم، ص ۲۸۳ - ۲۷۹، زمستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: ارومیه، گروه زنان و مامایی، بیمارستان کوثر دانشگاه علوم پزشکی، دکتر گل محمدلو

۱- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- دانشیار اپیدمیولوژی گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۴- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۵- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

دکتر سریه گل محمدلو، دکتر شاکر سالاری، دکتر فریبا نانبخش، دکتر مهدی اسکندری، دکتر آتوسا دبیری

## مقدمه

عوامل سه گانه مرگ‌آور حاملگی عبارتست از اختلالات فشارخون، خونریزی و عفونت. در یک مطالعه حدود ۷/۲ درصد تمام حاملگی‌های منجر به تولد زنده دچار اختلالات هیپرتانسیون حاملگی بوده‌اند در مامایی نوین فشارخون بارداری طیف بالینی از اختلالات را در بر می‌گیرد که از افزایش ناچیز فشارخون تا پرفشاری شدید خون همراه با سوء عملکرد ارگان‌های متعدد متغیر است با وجود چند دهه تحقیق گسترده هنوز چگونگی آغاز و تشدید فشارخون در اثر حاملگی حل نشده باقی‌مانده است. اختلالات هیپرتانسیون هم اکنون مهمترین مشکل حل نشده در رشته پزشکی مامایی می‌باشد (۱، ۲، ۳).

در حال حاضر تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه با سرمایه "مؤسسات ملی سلامت کودک و توسعه انسانی" و "شبکه واحدهای طب-مادری" در حال انجام است. مراکزی مانند "جامعه بین‌المللی مطالعه فشارخون در حاملگی" و "موسسه ملی قلب، ریه و پستان" تحقیقات بیشتر و هماهنگی‌هایی را در این زمینه را تشویق می‌کنند.

اغلب مطالعات تغییرات آندروژن‌ها و پروژسترون سرم را در بیماری پره‌اکلامپسی نشان می‌دهند (۴، ۵، ۶، ۷). همچنین تزریق زیرجلدی پروژسترون به موش‌های باردار که به صورت تجربی مبتلا به پره‌اکلامپسی شده بودند سبب کاهش فشارخون می‌گردد (۸). در مطالعه دیگری اثر شل‌کننده عروقی پروژسترون در شریان امتثال زنان باردار به اثبات رسیده است (۱۲).

با توجه به اینکه پاتورژن این بیماری تاکنون به‌طور دقیق مشخص نشده است و شواهدی در مورد نقش هورمون‌های جنسی در روند این بیماری موجود می‌باشد، گروه تحقیق برآن شد که تغییرات پروژسترون، تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد و دهیدرواپی اندرسترون سولفات سرم را در بیماری پره‌اکلامپسی مورد مطالعه قرار دهد. نتیجه مطالعه می‌تواند اثر کاربردی بنیادی داشته باشد.

## مواد و روش

این مطالعه در بیمارستان زنان و مامایی کوثر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است. از میان زنان باردار اول زا مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان کوثر، افرادی که در معاینه توسط دستیاران رشته زنان و زایمان پره‌اکلامپسی تشخیص داده شدند، وارد مطالعه گردیدند. معیار تشخیص پره‌اکلامپسی

فشارخون مساوی یا بیش از ۹۰/۹ میلی‌متر جیوه (فشارخون سیستولی مساوی یا بیش از ۱۴۰ و یا فشار خون دیاستولی مساوی یا بیش از ۹۰ میلی‌متر جیوه) و پروتئینوری مساوی یا بیش از ۱+ در تست ادرار بود. کلیه بیماران مورد مطالعه در سه ماهه سوم بارداری بودند، بیماران در صورت داشتن سابقه فشار خون مزمن و اختلالات اندوکراین مانند PCO، دیابت و اختلال عملکرد تیروئید از مطالعه خارج شدند.

پس از ثبت سن مادر، سن بارداری، قد، وزن و اندکس توده بدنی<sup>۱</sup> نمونه خون وریدی از بیمار گرفته شد و بلافاصله به آزمایشگاه ارسال شد تا بعد از جدا کردن سرم به مرکز آزمایشگاه‌های بالینی ارومیه ارسال شود. نمونه‌ها در آزمایشگاه در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. سپس به روش RIA مقادیر پروژسترون، تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد و دهیدرواپی اندرسترون سولفات سرم مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند. با توجه به مطالعات مشابه، تعداد نمونه‌ها، ۱۹ بیمار انتخاب شدند. جمع‌آوری این تعداد نمونه از مرداد ماه ۱۳۸۱ تا خرداد ۱۳۸۲ (۱۰ ماه) به طول انجامید.

همچنین به‌عنوان گروه کنترل ۱۷ زن باردار اول‌زا در سه ماه سوم بارداری با فشارخون طبیعی و بدون اختلالات اندوکراین که از نظر بارداری، BMI و سن مادر با گروه مورد مطالعه مطابقت داشتند از مراجعان به درمانگاه بیمارستان کوثر انتخاب شدند. از این گروه نیز مانند گروه قبلی خون وریدی گرفته شده و جهت اندازه‌گیری هورمون‌های فوق‌الذکر به مرکز آزمایشگاه‌های بالینی ارومیه ارسال گردید.

بعد از اندازه‌گیری چهار هورمون مقادیر مربوط به زنان باردار سالم به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. میانگین این مقادیر با میانگین هورمون‌های مربوطه به گروه پره‌اکلامپسی مورد مقایسه قرار گرفت. با توجه به کمی بودن متغیرهای مورد اندازه‌گیری، جهت آزمون معنی‌دار بودن در دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد و  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

## نتایج

مشخصات بیماران در دو گروه کنترل و پره‌اکلامپسی به ترتیب عبارتند از: میانگین سن مادر ۲۲/۷ و ۲۵/۷ سال، میانگین نمایه توده بدنی ۲۷/۹ و ۲۹/۸ کیلوگرم بر مترمربع، میانگین سن تخمینی

1- BMI (Body Mass Index)

بررسی رابطه بین سطح آندروژن‌ها و پروژسترون سرم با پره اکلامپسی در سه ماهه سوم بارداری در زنان نولی پار

میکروگرم در میلی‌لیتر می باشند(جدول ۲). از نظر مقادیر تستوسترون توتال و دهیدرواپی آندروسترون سولفات ما بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). اما در گروه پره‌اکلامپسی مقادیر مربوط به پروژسترون ( $p = 0/01$ ) و تستوسترون آزاد سرم ( $p = 0/001$ ) به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می‌دادند.

بارداری ۳۶/۷ و ۳۵/۲ هفته (جدول ۱). دو گروه از نظر میانگین سن مادر، نمایه توده بدنی و سن تخمینی بارداری باهم اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $p < 0/05$ ).

سطح سرمی هورمون‌ها در گروه کنترل و پره‌اکلامپسی به‌ترتیب عبارت بودند از: میانگین پروژسترون سرم ۱۱۱/۶ و ۷۵/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر، میانگین تستوسترون توتال ۱/۳۷ و ۱/۰۲ نانوگرم در میلی‌لیتر، میانگین تستوسترون آزاد ۳/۷۳ و ۲/۲۷ پیکوگرم در میلی‌لیتر، میانگین دهیدرواپی آندروسترون سولفات ۰/۹۸ و ۰/۹۹

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران در گروه کنترل و پره اکلامپسی

گروه	کنترل (n=17)	پره اکلامپسی (n=19)
شاخص		
سن مادر(سال)	۲۲/۷±۱/۵	۲۵/۷±۱/۲
نمایه توده بدنی(کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۹±۱/۲	۲۹/۸±۱/۰
سن تخمینی بارداری(هفته)	۳۶/۷±۱/۱	۳۵/۲±۰/۸

جدول شماره ۲: سطح سرمی هورمون‌ها در گروه کنترل و شاهد

هورمون	گروه و مقدار p	کنترل (n=17)	پره اکلامپسی (n=19)	p
پروژسترون (ng/ml)		۱۱۱/۶±۹/۷	۷۵/۱±۸/۶	p = 0/1
تستوسترون توتال (ng/ml)		۱/۳۷±/۱۹	۱/۰۲±/۱۰	p = 0/5
تستوسترون آزاد (pg/ml)		۳/۷۳±۱/۳۱	۲/۲۷±/۵۵	p = 0/1
دهیدرواپی آندوسترون سولفات (µg/ml)		۰/۹۸±/۱۵	۰/۹۹±/۱۳	p > 0/5

مقادیر به صورت mean ± SEM نوشته شده‌اند.

## بحث

تغییر تستوسترون توتال و DHEAS بوده است. پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی به‌طور دقیق مشخص نشده است، اما یکی از تئوری‌های قوی در مورد ایجاد آن افزایش حساسیت عروق به بعضی هورمون‌های مؤثر بر عروق (مانند آنژیوتانسین II، کاتکول آمین‌ها و وازوپرسین) و یا کاهش مواد گشاد کننده عروقی مانند اکسید نیتریک می‌باشد(۱،۳). همچنین در پره‌اکلامپسی نسبت

در این مطالعه چهار متغیر هورمونی پروژسترون، تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد و DHEAS در دو گروه زنان باردار با فشار خون طبیعی و پره‌اکلامپسی که از نظر سن مادر، سن حاملگی و شاخص توده بدنی مشابه هم بودند مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج نشان دهنده کاهش پروژسترون و تستوسترون آزاد و عدم

مقاومت را به تعویق می‌اندازد. برعکس تجویز داخل وریدی پروژسترون به زنی که دچار هیپرتانسیون ناشی از حاملگی است، تمرد در برابر آنژیوتانسین را به وی بر نمی‌گرداند. با وجود این، انفوزیون متابولیت عمده پروژسترون یعنی ۵ آلفا-دی هیدروپروژسترون این کار را انجام می‌دهد(۱). اثر شل‌کنندگی عروقی پروژسترون تا حدودی وابسته به آزاد کردن پروستاگلندین (۱۵) یا اکسید نیتریک (۱۶) می‌باشد. اما با توجه به اینکه برداشتن اندوتلیوم اثرات گشادکنندگی عروقی ناشی از پروژسترون را بی‌اثر نمی‌کند(۱۲)، به نظر می‌رسد تاثیر اصلی پروژسترون از طریق اثر مستقیم بر عضله صاف دیواره عروق و بلوک کردن کانال‌های کلسیمی غشاء آن باشد(۱۷).

در مجموع استروئید اصلی تغییر یافته در پره‌اکلامپسی پروژسترون می‌باشد و با توجه به اینکه مهمترین اختلال در بیماری پره‌اکلامپسی افزایش مقاومت عروقی است و پروژسترون از طرق مختلف مانند کاهش حساسیت به آنژیوتانسین II، افزایش آزاد کردن وازودیلاتورهای عروقی از اندوتلیوم مانند پروستاگلندین و اکسید نیتریک و همچنین با اثر مستقیم بر عضله صاف دیواره رگ باعث کاهش مقاومت عروق محیطی می‌شود(۱۷، ۱۶، ۱۵، ۱۲، ۱). به نظر می‌رسد که کاهش پروژسترون سرم می‌تواند در ایجاد یا تشدید بیماری پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد. البته پر واضح است که برای اثبات این موضوع مطالعات گسترده‌تری باید صورت گیرد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش به پشتوانه حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در قالب طرح مصوب پژوهشی انجام یافته است جا دارد از زحمات و همکاری‌های این معاونت قدردانی می‌شود.

ترومبوکسان  $A_2$  به پروستاگلندین به علت افزایش ترومبوکسان  $A_2$  (که یک منقبض‌کننده عروقی می‌باشد) افزایش می‌یابد(۳). با توجه به اینکه افزایش آندروژن‌های سرم با منشاء آندوژن یا آگزوژن با افزایش فشارخون همراه است (۱۴، ۱۳). در مطالعات متعددی افزایش آندروژن‌های سرم را در پره‌اکلامپسی مطرح کرده‌اند و تغییر آن را در پاتوژنز بیماری پره‌اکلامپسی مؤثر دانسته‌اند(۶، ۵، ۴). اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که آندروژن‌ها در پره‌اکلامپسی تغییری نمی‌کنند و در پاتوژنز آن نقشی بر عهده ندارند (۱۰، ۹). در مطالعه حاضر تستوسترون توتال و DHEAS در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند که این یافته‌ها در راستای اثبات عدم دخالت آندروژن‌ها در بیماری پره‌اکلامپسی است. با توجه به اینکه در حاملگی افزایش می‌یابد(۱) و این افزایش در پره‌اکلامپسی نسبت به حاملگی نرمال نیز بیشتر است (۹)، بنابراین کاهش تستوسترون آزاد در گروه پره‌اکلامپسی قابل توجهی می‌باشد.

تجویز پروژسترون در پره‌اکلامپسی القایی در مدل حیوانی سبب کاهش فشارخون گردیده است، لذا پروژسترون به‌عنوان هورمون استروئیدی اصلی در بروز عکس‌العمل دیواره عروق در طی بارداری مطرح شده است (۸). همچنین پروژسترون تراپی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید باعث کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی، کاهش وزن‌گیری و افزایش برون‌دهی ادراری می‌شود (۱۱). نوعی مکانیسم القاء شده با پروژسترون، ممکن است حساسیت عروقی به آثار فشارزای آنژیوتانسین II یا واسطه پروستاگلاندین را که مشخصه حاملگی طبیعی انسان است، تعدیل کند. زنان حامله طبیعی، مقاومت عروقی اکسایبی حاملگی به آنژیوتانسین II را طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از زایمان جفت از دست می‌دهند. علاوه بر این، تجویز مقادیر زیاد پروژسترون داخل‌عضلانی در اواخر حاملگی، از دست دادن این

### References

۱. قاضی جهانی دکتر بهرام و همکاران: ترجمه بارداری و زایمان ویلیامز. ویراست بیست و یکم، تهران انتشارات گلستان، ۱۳۸۱، جلد دوم ص ۶۲۰-۵۷۱.
۲. یزدی نژاد علی و همکاران: ترجمه مامایی و بیماری‌های زنان دنفورت. ویراست هشتم، تهران موسسه فرهنگی انتشاراتی کتاب میر، ۱۳۸۱، جلد اول ص ۴۱۹-۳۷۹.
3. James DK, et al: High Risk Pregnancy. 2<sup>nd</sup> Ed, London, W.B. Sanders, 1999: 639-642.
4. Acromite MT et al: Androgens in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180: 60-63.
5. Serin IS, et al: Androgen levels of preeclamptic patients in third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80: 1009-1013.

6. Laivuori H, et al: Evidence of high circulating testosterone in women with priorpreeclampsia. *J Clin Endocrinol*, 1998, 83(2): 344-347.
7. Goland RS, et al: Concentrations of corticotropin-releasing hormone in the umbilical cord blood of pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod Fertil Dev*, 1995, 7: 1227-1230.
8. Liao QP, et al: Regulation of vascular adaptation during pregnancy and post partum: effect of nitric oxide inhibition and steroid hormones. *Hum Reprod*, 1996, 11: 2777-2784.
9. Ficiciglu C, Kutlu T: The role of androgens in the etiology and pathology of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*, 2003, 23(2): 134-137.
10. Miller NR, et al: Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med*, 2003, 8(4): 225-229.
11. Sannour MB, et al: Progesterone therapy in pregnancy induced hypertension therapeutic value and hormonal profile. *Clin Exp Hypertens Bul*, 1982, 1(4): 455-478.
12. Belforl MA, et al: Effects of estradiol-17 beta and progesterone on isolated human omental artery from premenopausal non pregnant women and from normotensive and preeclamptic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174(1pt1): 246-253.
13. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW: Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol*, 198: 235: 242-246.
14. Bachmann J, et al: Sexual dimorphism of blood pressure: Possible role of the rennin - angiotensin system. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, 40: 511-515.
15. Muck AQ, et al: Natural and synthetic estrogens and prostacyclin production in human endothelial cells from umbilical cord and leg veins. *Prostaglandins*, 1993, 45: 517-525.
16. Jiang CW, et al: Endothelium - independent relaxation of rabbit coronary in vitro. *Br J Pharmacol*, 1991, 104: 1033-1037.
17. Jiang C, et al: Acute effect of 17-beta estradiol on rabbit coronary artery: Contractile response to endothelin-1. *Am J Physiol*, 1992, 263: 271-275.