

بررسی شاخص های ایمنولوژیک در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی

علی قضاوی^۱، دکتر افسانه زرگنج فرد^۲، دکتر قاسم مسیبی^۳، دکتر بهاره قاسمی^۴، دکتر شیما غزالی^۵

چکیده

مقدمه: پره اکلامپسی^۶ حالت ویژه ای از بارداری است که با افزایش فشار خون، دفع پروتئین از ادرار و ادم منتشر مشخص می شود. این حالت معمولاً در سه ماهه سوم بارداری رخ می دهد و یکی از متداول ترین عوامل مرگ و میر و ایجاد بیماری در مادران سراسر دنیا است. در ایران مطالعه ای در مورد اتیولوژی و پاتوژنز ایمنولوژیک پره اکلامپسی انجام نشده است.

روش کار: این پژوهش از نوع مقطعی تحلیلی بود. در این تحقیق میزان C₃ و C₄ کمپلمان و IgA، IgG و IgM در ۲۰ خانم مبتلا به پره اکلامپسی، ۲۰ خانم باردار طبیعی و ۲۰ خانم غیرباردار که از نظر سن، نمایه توده بدن، تعداد زایمان و سن بارداری همسان شده بودند، اندازه گیری شد. پس از گرفتن رضایت نامه کتبی آگاهانه، از افراد مورد مطالعه، نمونه خون گرفته شد. سرم جمع آوری شده جهت بررسی شاخص های ایمنولوژیک توسط روش انتشار ایمنی شعاعی منفرد مانسینی^۷ آنالیز شد.

نتایج: میزان C₄ در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید به طور معناداری نسبت به خانم های مبتلا به پره اکلامپسی خفیف و بارداری های طبیعی کاهش یافته بود، در حالی که میزان C₃ تفاوتی در بین گروه ها نشان نداد. میانگین غلظت IgG در خانم های غیرباردار نسبت به خانم های مبتلا به پره اکلامپسی و باردارهای طبیعی افزایش معناداری داشت. کاهش معناداری نیز در میانگین غلظت IgA خانم های باردار طبیعی در مقایسه با خانم های غیرباردار وجود داشت. تفاوت معناداری بین میانگین غلظت IgM بین گروه های مختلف مورد مطالعه مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: نتایج این پژوهش نشان دهنده تغییراتی در عوامل ایمنولوژیک خانم های مبتلا به پره اکلامپسی می باشد که احتمالاً در پاتوژنز این بیماری در خانم های ایرانی نقش دارد.

واژگان کلیدی: پره اکلامپسی، خانم های باردار طبیعی، خانم های غیرباردار، کمپلمان، ایمنوگلوبولین

مقدمه

پره اکلامپسی از شایع ترین و درعین حال ناشناخته ترین بیماری های وابسته به بارداری است که ۵ تا ۱۰ درصد حاملگی ها را تحت تأثیر قرار می دهد. این بیماری عامل اصلی مرگ و میر مادران باردار در سراسر جهان است.

- ۱- عضو هیات علمی گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.
- ۲- استاد یار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اراک.
- ۳- استادیار گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.
- ۴- پزشک عمومی.
- ۵- پزشک عمومی.

6- Preclampsia.

7- Single radial immunodiffusion.

قادر به فعال کردن کمپلمان هستند، شود. این کمپلکس ها می توانند در کلیه و پوست رسوب کرده و با تحریک پاسخ های ازدیاد حساسیت نوع ۳ باعث ایجاد گلوومولونفریت و واسکولیت شوند. پره اکلامپسی نیز در بارداری های اول هفت برابر شایع تر از حاملگی های بعدی می باشد و با عوارض مشابهی همراه است. یکی از راه های درمان این بیماری، حذف عوامل بیگانه یعنی جفت و جنین از بدن مادر است که با زایمان به طور طبیعی رخ می دهد (۵-۸). بنابراین پس از اثبات وجود سبب شناسی و پاتوژنز ایمونولوژیک در خانم های ایرانی، بررسی متوالی غلظت C3، C4، IgG، IgA و IgM ممکن است به پیش آگهی و تشخیص غربالی پره اکلامپسی کمک نماید.

تاکنون تحقیقات متعددی در زمینه بررسی شاخص های ایمونولوژیک در مبتلایان به پره اکلامپسی در جهان انجام شده ولی نتایج متفاوت و ضد و نقیضی در پی داشته است (۱۲-۱۴).

با توجه به این که در ایران مطالعه ای بدون پیرامون سبب شناسی و پاتوژنز پره اکلامپسی بر پایه ایمونولوژی انجام نشده و از طرفی پاسخ های ایمونولوژیک تحت تأثیر HLA می باشد و همچنین با توجه به این که HLA در نژادهای مختلف، متفاوت است بر آن شدیم تا میزان C3 و C4 کمپلمان و غلظت IgG، IgM و IgA را در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی بررسی کنیم و آن را با خانم های باردار طبیعی و خانم های غیرباردار مقایسه نماییم.

با وجود مطالعات فراوانی که جهت کشف علت یا علل این بیماری شده است، ولی اتیولوژی و پاتوژنز آن هنوز به میزان زیادی در پرده ابهام باقی مانده است. آن چه مسلم است در ایجاد این بیماری اختلال جفتی نقش کلیدی را بازی می کند (۱).

پره اکلامپسی به صورت سطح فشار خون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه بعد از هفته ۲۰ بارداری به همراه پروتئین اوری که میزان پروتئین ادراری ۲۴ ساعته مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم و یا در نوار ادرار بیشتر یا مساوی ۱+ پروتئین موجود باشد، تعریف می شود (۲-۴).

بارداری طبیعی یک حالت پیش التهابی است، در حالی که پره اکلامپسی پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی می باشد. در طی بارداری طبیعی سیستم ایمنی سلولی و هومورال مادر علیه آنتی ژن های تروفوبلاستی وارد عمل می شوند. در اولین حاملگی، آنتی بادی های مادری علیه آنتی ژن های پیوندی پدر که در بدن جنین وجود دارد در اثر پاسخ ایمنی اولیه تولید می شوند در صورتی که در حاملگی های بعدی، پاسخ ایمنی ثانویه تحریک می شود و میزان آنتی بادی مادری تولید شده افزایش می یابد. بخشی از عملکرد این آنتی بادی ها، احتمالاً خنثی کردن آنتی ژن های تروفوبلاستی محلول با ایجاد کمپلکس های آنتی ژن - آنتی بادی می باشد که توسط ماکروفاژهای طحالی و کبدی حذف می شوند.

اگر میزان آنتی بادی در دسترس جهت اتصال به آنتی ژن های محلول تروفوبلاستی کافی نباشد (حالتی که اکثراً در حاملگی اول رخ می دهد) ممکن است منجر به ایجاد کمپلکس های بیماریزای آنتی ژن - آنتی بادی، که

روش کار

این مطالعه از نوع مقطعی تحلیلی بود که در محدوده زمانی تیرماه ۱۳۸۲ تا مهرماه ۱۳۸۲ در بیمارستان طالقانی اراک انجام پذیرفت. داوطلبین از بین خانم های باردار و غیرباردار که جهت آزمایش های متداول و مراقبت های دوران بارداری و یا موارد دیگر به بیمارستان مراجعه می کردند، انتخاب گردیدند. این اشخاص به سه گروه مبتلا به پره اکلامپسی، باردار طبیعی و غیرباردار طبقه بندی شدند. گروه پره اکلامپسی نیز در دو دسته شدید و خفیف قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه در هر سه گروه شامل سابقه دیابت، فشارخون مزمن، بیماری کلیوی مزمن، بیماری های داخلی، تزریق واکسن و آمپول روگام، بیماری های روانی، مصرف سیگار، ملیت غیر ایرانی و مصرف کورتیکواستروئیدها و محرک های ایمنی در ۴ هفته اخیر بود.

معیارهای ورود برای گروه پره اکلامپسی خفیف عبارت بودند از:

۱- خانم های حامله با سن حاملگی بالای ۲۰ هفته

۲- فشار خون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی متر

جیوه

۳- پروتئین اوری کمتر از ۲+

۴- عدم وجود علائم پره اکلامپسی شدید

معیارهای ورود برای گروه پره اکلامپسی شدید نیز شامل علائم پره اکلامپسی خفیف به همراه یک یا چند مورد از نشانه های زیر بودند (۹):

۱- فشارخون بیشترین مساوی ۱۶۰/۱۱۰ میلی متر جیوه

۲- پروتئین اوری بیشتر از ۲+

۳- اختلالات عصبی (سردرد، سرگیجه، کاهش سطح هوشیاری)

۴- اختلالات بینایی (تاری دید، جرقه زدن جلوی چشم، دو بینی و...)

۵- نشانه های گوارشی (تهوع، استفراغ و...)

افراد مورد مطالعه شامل ۲۰ نفر خانم مبتلا به پره اکلامپسی، ۲۰ نفر خانم باردار طبیعی و ۲۰ نفر خانم غیرباردار بودند. خانم های مبتلا به پره اکلامپسی نیز شامل ۱۳ خانم مبتلا به پره اکلامپسی خفیف و ۷ خانم مبتلا به پره اکلامپسی شدید بودند. سه گروه از نظر سن، وزن، قد، نمایه توده بدن و پاریتی (تعداد زایمان) و دو گروه باردار از نظر سن بارداری همسان شدند. تعیین سن بارداری بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی^۱ یا سونوگرافی انجام شد.

مقدار ۵ میلی لیتر خون سیاهرگی به صورت ناشتا از داوطلبین گرفته شد و به یک لوله آزمایش فاقد ماده ضد انعقاد منتقل گردید. پس از آن به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه در درجه حرارت آزمایشگاه قرار گرفت تا کاملاً لخته شده و سرم آن جدا شود. لوله ها به مدت ۱۰ دقیقه در درجه حرارت آزمایشگاه و دور ۹۰۰۰×g سانتریفوژ گردیدند. سرم حاصله سریعاً مورد آزمایش قرار گرفت و یا در تیوب های کوچک ۱/۵ میلی لیتری در ۲۰-درجه سانتی گراد جهت آزمایش های بعدی نگهداری شدند. غلظت C3 و C4 کمپلمان و IgA، IgG، IgM به کمک کیتیک انتشار ایمنی شعاعی منفرد (SRID)^۱ با روش

1-Last menstrual period.

نتایج

در این مطالعه اختلاف معناداری بین سن، نمایه توده بدن و پاریتی در سه گروه و سن بارداری در دو گروه باردار مشاهده نشد. نتایج حاصل از مشخصات فردی و بالینی داوطلبین در جدول ۱ نشان داده شده است.

نتایج C_3 ، C_4 ، IgM، IgA و IgG داوطلبین در جدول ۲ بیان شده است.

انجام آزمایشات ایمونولوژیک بر روی نمونه های سرم مشخص ساخت که میانگین غلظت IgG در خانم های غیرباردار به طور معناداری بیشتر از خانم های باردار مبتلا به پره اکلامپسی و باردارهای طبیعی است ($p < 0/005$). میانگین مقادیر IgG در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید کمتر از خانم های مبتلا به پره اکلامپسی خفیف بود ولی این تفاوت معنادار نبود.

میانگین غلظت IgA در خانم های غیرباردار به طور معناداری بیشتر از خانم های باردار طبیعی بود ($p = 0/04$). مقادیر IgA در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی خفیف کمتر از مبتلایان به پره اکلامپسی شدید بود، ولی این تفاوت معنادار نبود.

میانگین غلظت IgM در خانم های غیرباردار، بیشتر از خانم های باردار طبیعی و در خانم های باردار طبیعی، بیشتر از خانم های مبتلا به پره اکلامپسی بود اما این تفاوت معنادار نبودند. میانگین مقادیر IgM در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید نیز بیشتر از خانم های مبتلا به پره اکلامپسی خفیف بود، هر چند این اختلاف ها معنادار نبودند.

مانسینی بوسیله کیت های تهیه شده از شرکت بیوژن مشهد اندازه گیری شدند. در این روش آنتی بادی اختصاصی در آگار تثبیت شده و انجام آزمایش بر این اصل استوار است که بین مقدار آنتی ژن با قطر حلقه رسوبی حاصله رابطه کمی وجود دارد. اندازه حلقه رسوبی باید به حداکثر ممکن برسد که این کار حدود ۴۸ تا ۷۲ ساعت وقت لازم دارد (۱۰). برای کاهش خطا تمام حلقه های رسوبی توسط یک نفر قرائت گردیدند. تمام آزمایشات این پژوهش در آزمایشگاه تحقیقات دانشکده پزشکی اراک انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت. توزیع هنجار داده ها توسط آزمون هنجارش کولموگروف - اسمیرنوف^۱ بررسی شد. در صورت هنجار بودن توزیع داده ها، اختلاف بین دو گروه با آزمون تی نمونه های مستقل^۲ و در مورد بیش از دو گروه، از طریق آنالیز واریانس یک طرفه^۳ به همراه آزمون توکی^۴ بررسی گردید. در صورت هنجار نبودن توزیع داده ها نیز اختلاف بین دو گروه با آزمون مان - ویتنی یو^۵ و در مورد بیش از دو گروه با آزمون کروسکال - والیس^۶ بررسی شد. از نظر آماری مقدار $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد (۱۱).

این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رسید و از تمام داوطلبین رضایت نامه کتبی آگاهانه اخذ شده بود.

- 1- Single radial immunodiffusion.
- 2- Kolmogrov- Smirnov.
- 3- Independent sample t-test.
- 4- One-way ANOVA.
- 5- Tukey.
- 6- Mann-Whitney U test.
- 7- Kruskal- Wallis.

جدول ۱. میانگین و خطای استاندارد شاخص های فردی و بالینی در افراد تحت مطالعه

شاخص	غیر باردار	باردار طبیعی	مبتلا به پره اکلامپسی	مبتلا به پره اکلامپسی شدید	مبتلا به پره اکلامپسی خفیف
نخست زا / چند زا	-	۸/۱۲	۸/۱۲	۳/۴	۵/۸
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۳/۹۱ ± ۰/۹	۲۵/۰۲ ± ۰/۸۱	۲۴/۸۵ ± ۰/۷۶	۲۵/۱ ± ۱/۲۸	۲۴/۷۲ ± ۰/۹۹
فشار خون سیستولیک (میلیمتر جیوه)	-	۱۱۴/۲ ± ۱۴/۶	۱۵۰/۵ ± ۲/۷	۱۶۴/۲ ± ۳/۶۸	۱۴۳/۸ ± ۱/۸
فشار خون دیاستولیک (میلیمتر جیوه)	-	۷۰/۵ ± ۸/۵	۹۶/۶ ± ۴/۸	۱۰۵/۳ ± ۳/۶۲	۹۲ ± ۲/۱
پروتئین ادرار	-	منفی	+۲ (+۱، +۴)	+۳ (+۱، +۴)	+۲ (+۱، +۲)
سن بارداری (هفته)	-	۳۸/۱۷ ± ۰/۶۲	۳۷/۸۵ ± ۰/۵۹	۳۷/۲۸ ± ۱/۳	۳۸/۱۵ ± ۰/۶
تعداد بارداری	-	۲ ± ۰/۲۸	۲/۲ ± ۰/۳۲	۲/۴۲ ± ۰/۶۸	۲/۰۷ ± ۰/۳۴

جدول ۲. میانگین و خطای استاندارد غلظت ایمنوگلوبولین ها و کمپلمان سرم در افراد تحت مطالعه (برحسب میلی گرم درصد)

شاخص	غیر باردار	باردار طبیعی	مبتلا به پره اکلامپسی	مبتلا به پره اکلامپسی شدید	مبتلا به پره اکلامپسی خفیف
IgG	۱۳۴۰/۴۰ ± ۱۰۱/۲۳	۶۸۰/۴۷ ± ۳۷/۱	۷۴۰/۸۴ ± ۸۳/۱۲	۷۳۴/۵ ± ۱۸۱/۳۱	۷۴۴/۲۳ ± ۸۹/۳۳
IgA	۳۵۹/۱۲ ± ۳۱/۶۵	۲۴۷/۶۷ ± ۲۸/۱۸	۳۱۹/۵۲ ± ۳۴/۲۹	۳۸۰/۵۷ ± ۷۱/۱۶	۲۸۶/۶۵ ± ۳۵/۲۸
IgM	۲۳۳/۵۷ ± ۲۰/۸۳	۲۲۴/۴۵ ± ۲۵/۲۴	۲۰۷/۸۵ ± ۲۱/۰۷	۲۲۲/۱۴ ± ۴۶/۹۸	۲۰۰/۱۵ ± ۲۱/۷۵
C3	۸۴/۳ ± ۵/۵۶	۹۳/۱۲ ± ۵/۶۷	۱۰۲/۱۲ ± ۷/۳۲	۱۰۸/۵۷ ± ۱۴/۲۵	۹۸/۶۵ ± ۸/۵۴
C4	۳۲/۱۵ ± ۲/۹۳	۳۴/۸۳ ± ۳/۲۷	۳۱/۶۸ ± ۳/۳۷	۱۹/۸۷ ± ۳/۸۴	۳۸/۰۵ ± ۳/۷۶

خانم های نیجریه ای نشان دادند که IgG خانم های مبتلا به پره اکلامپسی تفاوتی با خانم های باردار طبیعی ندارد. دلایل احتمالی کاهش غلظت IgG در خانم های باردار نسبت به خانم های غیرباردار عبارتند از ((انتقال فعال IgG مادر در نیمه دوم سه ماهه سوم بارداری به جنین و رقیق شدن پلاسماي خانم های باردار نسبت به غیرباردارها)). دلایل احتمالی پایین تر بودن سطح IgG سرمی خانم ها مبتلا به پره اکلامپسی شدید نسبت به نوع خفیف آن شامل کاهش تعداد سلول های B تولید کننده IgG، کاهش تبدیل سلول های B به پلاسماسل های تولید کننده IgG و یا مصرف شدن IgG در کمپلکس های ایمنی و رسوب این کمپلکس ها در جفت و کلیه ها می باشند. بایستی توجه داشت که اختلال جفتی یکی از عوامل کلیدی در ایجاد بیماری پره اکلامپسی است (۱۶، ۱۷۸).

کلی (۱۲) و استود (۱۳) نشان دادند که IgA در طی پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری های طبیعی کاهش پیدا می کند. لاپیدو (۸) و برگ (۱۵) نیز دریافتند که تفاوتی در غلظت IgA خانم های مبتلا به پره اکلامپسی، بارداری های طبیعی و غیرباردارها وجود ندارد.

احتمالاً افزایش میزان IgA در خانم های پره اکلامپسی به ویژه نوع شدید آن نسبت به باردارهای طبیعی، تبدیل بیشتر سلول های B به پلاسماسل های ترشح کننده IgA در آن ها است. یکی از دلایل کاهش IgA خانم های باردار طبیعی نسبت به غیرباردارها نیز رقیق شدن پلاسماي خانم های باردار می باشد.

گروهی از محققین معتقدند که سطح IgM در طی پره اکلامپسی در مقایسه با بارداریهای طبیعی افزایش

میانگین مقادیر C₃ در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی، بالاتر از خانم های باردار طبیعی و در خانم های باردار طبیعی، بالاتر از خانم های غیرباردار بود ولی این تفاوت ها معنا دار نبودند. همچنین میانگین مقادیر C₃ در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید نیز در مقایسه با خانم های مبتلا به پره اکلامپسی خفیف بالاتر بود که این اختلاف معنا دار نبود.

میانگین مقادیر C₄ در سه گروه خانم های مبتلا به پره اکلامپسی، باردار طبیعی و غیرباردار تفاوت معناداری نشان نداد. میانگین غلظت C₄ خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید در مقایسه با مبتلایان به پره اکلامپسی خفیف و باردارهای طبیعی کاهش معناداری را نشان داد (p<۰/۰۵).

بحث

عدم وجود اختلاف معنا دار از نظر سن، نمایه توده بدن، پاریتی و سن بارداری در بین گروهها، حاکی از تطابق صحیح انجام شده در بین آن ها بود. برگ^۱ و همکاران (۸) نشان دادند که IgG در خانم های باردار نسبت به خانم های غیرباردار کاهش چشمگیری پیدا می کند. کلی^۲ و همکاران (۱۲)، استود^۳ و همکاران (۱۳) و هاورت^۴ و همکاران (۱۴) به این نتیجه رسیدند که IgG در طی پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری های طبیعی کاهش پیدا می نماید. لاپیدو^۵ و همکاران (۱۵) هم با پژوهش بر روی

- 1- Berge.
- 2- Kelly .
- 3- Studd .
- 4- Houwert.
- 5-Lapido.

مشاهده نمی شود.

دلایل احتمالی کاهش معنا دار C₄ در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی شدید نسبت به نوع خفیف و بارداری های طبیعی، مصرف شدن C₄ در کمپلکس های ایمنی احتمالی ایجاد شده در طی فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان است. ایجاد این کمپلکس ها و رسوب آن ها در کلیه از جمله دلایل اختلالات کلیوی در طی پره اکلامپسی است که با پروتئینوری خود را نشان می دهد به نحوی که کاهش غلظت C₄ سرم متناسب با افزایش پروتئینوری است.

دلایل کسب نتایج ضد و نقیض فراوان در طی تحقیقات مختلفی که بر روی اتیولوژی و پاتوژنز ایمونولوژیک پره اکلامپسی صورت گرفته است عبارتند از: ۱- تفاوت در تعریف پره اکلامپسی و مشخصات آن در پژوهش های مختلف.

۲- تفاوت در مراحل بیماری پره اکلامپسی که در طی آن از داوطلب نمونه گیری به عمل آمده است به طوری که هر چه بیماری شدیدتر باشد، میزان C₄ کمتر می گردد.

۳- تفاوت های نژادی که باعث تفاوت در HLA می شود. ژن های HLA کنترل پاسخ های ایمنی را در فرد به عهده دارند (۲۳،۲۵).

به هر حال تغییراتی که در برخی از شاخص های ایمونولوژیک اندازه گیری شده در این مطالعه مشاهده شد حاکی از آن است که عوامل ایمونولوژیک از جمله عوامل مؤثر در اتیولوژی و پاتوژنز بیماری پره اکلامپسی در خانم های ایرانی می باشند. با این وجود مطالعه انجام شده قادر به پاسخگویی به تمام

می یابد (۱۲،۱۵)، اما گروهی دیگر بر این باورند که غلظت IgM خانم های مبتلا به پره اکلامپسی تفاوتی با خانم های باردار طبیعی ندارد (۸،۱۳). کاهش نسبی IgM در خانم های باردار نسبت به غیرباردار احتمالاً به دلیل رقیق شدن پلاسما خانم های باردار می باشد.

پژوهش های ملمباکن^۱ و همکاران (۱۷)، بایون^۲ و همکاران (۱۸)، کانتور^۳ (۱۹) و کیتز میلر^۴ و همکاران (۲۰) و باینز^۵ و همکاران (۲۱) نشان داد که غلظت C₃ در خانم های باردار نسبت به غیر باردارها افزایش می یابد.

اوکراگو^۶ و همکاران (۶) و تدر^۷ و همکاران (۲۲) دریافتند که مقدار C₃ خانم های مبتلا به پره اکلامپسی به طور معناداری نسبت به خانم های باردار طبیعی افزایش می یابد ولی برگ^۸ بر این باور بود که غلظت C₃ در خانم های باردار تفاوتی با خانم های غیرباردار ندارد. C₃ یکی از پروتئین های فاز حاد می باشد و در طی بارداری، که یک حالت التهابی است، افزایش می یابد (۱۸،۲۳،۲۴).

یافته های ملمباکن (۱۷)، بایون (۱۸)، تدر (۲۲) و هاورت (۱۴) نشان داد که غلظت C₄ طی پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری های طبیعی کاهش پیدا می کند و همچنین غلظت C₄ در خانم های باردار نسبت به خانم های غیرباردار افزایش دارد. برگ (۸) نیز به این نتیجه رسید که تفاوتی در غلظت C₄ خانم های باردار طبیعی نسبت به غیر باردارها

1- Mellembakken.

2- Buyon.

3- Kantor.

4- Kitzmiller.

5- Baines.

6- Okeregwu.

7- Tedder.

8 - Berg.

5. Roberts JM. Per-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-51.
6. Okerengwo AA, Williams AIO, Ibeziako PA. Immunological studies on pre-eclampsia in Nigerian women. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 33: 121-25.
7. Thomson NC, Stevenson RD, Behan W M, et al. Immunological studies in pre-eclamptic toxemia. *Br Med J* 1976; 1: 1307-9.
8. Berge LN, Ostensen M, Revhaug A. Phagocytic cell activity in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 499-504.
9. کانینگهم گنت لونو، گیلستر پ، هوٹ وسترم. بارداری و زایمان ویلیامز. مترجم: قاضی جهانی ب. تهران، انتشارات گلبن، ۱۳۸۰، ص ۷۸۷-۷۳۱.
10. Rose NR, Conway de Macario E, Fahey JL, et al. *Manual of clinical laboratory immunology*, Washington D.C: ASM, 1992. p. 72-83.
11. Puri BK. *Statistics in practice*. London: Arlond, 1996. p. 149-237.
12. Kelly AM, McEwan HP. Proteinuria in pre-eclamptic toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Comm* 1973; 80: 520.
13. Studd JW. Immunoglobulins in normal pregnancy, pre-eclampsia and pregnancy complicated by the nephrotic syndrom. *Obstet Gynecol Br Comm* 1971; 78: 786-90.
14. Houwert-de Jong MH, Claas FH, Gmelig-Meyling FH, et al. Humoral immunity in normal and complicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19(4): 205-14.
15. Lapido OA, Williams AIO, Salimonu LS. Immunoglobulin levels in apparently normal and hypertensive Nigerian mothers at delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1980; 17: 385-89. *Biochem* 1985; 22(pt 41): 420-22.

فرضیه های ایمنولوژیک مطرح شده نیست و ما بررسی الگوی سیتوکینی، پاسخ های ایمنی سلولی و ایمنی ذاتی و سنجش مرحله به مرحله و مداوم این شاخص ها را برای مشخص شدن جنبه های مبهم این بیماری و پایه ریزی یک آزمون غربالگری ایمنولوژی پیشنهاد می کنیم.

تشکر و قدردانی

در پایان، پژوهشگران مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای دکتر علی اصغر یعقوبی (معاونت آموزشی - پژوهشی دانشگاه)، جناب آقای دکتر مصطفی دلاور (مدیریت پژوهشی دانشگاه) و اعضای محترم شورای پژوهشی دانشکده و دانشگاه که در مراحل تأیید طرح و تأمین بودجه این تحقیق همکاری نمودند، خانم های شرکت کننده در طرح، پرسنل محترم بیمارستان طالقانی اراک و همه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، ابراز می داریم.

منابع

1. Beek EV, Peeters LH. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Survey* 1998; 233-39.
2. Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 927-32.
3. Mellembakken JR. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39: 155-60.
4. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK. *Maternal fetal medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p. 16-28.

16. Skyaven R. The interval between pregnancies and risk of pre-eclampsia. *N England Med* 2002; 346: 33-38.
17. Mellenbakken JR, Kolbjorn H, Mollnes TE. Increased systemic activation of neutrophils but not complement in pre-eclampsia, *Obstet Gynecol* 2001; 97: 371-74.
18. Buyon J, Cronstein BN, Morris M, et al. Serum complement value (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am J Med* 1986; 81:194-200.
19. Kantor ES, Prall RH. Serum complement in eclamptogenic toxemia. *Am J Obstet Gynaecol* 1966; 95: 530-3.
20. Kitzmiller JL. Immunologic approaches to the study of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 20(3): 717-35.
21. Baines TJ, Clark A. Cytidine deaminase: a marker for pre-eclampsia? *Ann Clin*
22. Tedder RS, Nelson M, Eisen V. Effects on serum complement of normal and pre-eclamptic pregnancy and of oral contraceptives, *Br J Exp Pathol* 1975; 56(5): 389-95.
23. Cunnion K, Wagner E, Frank MM. Complement and kinin. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI. *Medical immunology*. New York: McGraw-Hill, 2001. 10th ed .p. 175-78.
24. Hayashi M, Numaguchi M, Watabe H. High blood levels of macrophage colony - stimulating factor in preeclampsia. *Blood* 1996; 88: 4426-28.
25. Abramson SB, Buyon JP. Activation of the copmlement pathway: comparison of normal pergnancy, preeclampsia and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am J Reprod Immun* 1992; 28: 183-87.