

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/289434812>

# The association of serum levels of folic acid and homocysteine in pregnant women with Pre-Eclampsia

Article in Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility · January 2014

CITATION

1

READS

21

6 authors, including:



Somayeh Reisi

Shahrekord University

35 PUBLICATIONS 49 CITATIONS

SEE PROFILE



Shahrbanu Parchami

Shahrekord University of Medical Sciences

11 PUBLICATIONS 8 CITATIONS

SEE PROFILE



Naser Amiri

Payame Noor University

27 PUBLICATIONS 16 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



EXTEND BCH-CODES [View project](#)



Genetic mapping of deafness in Iran [View project](#)

All content following this page was uploaded by Somayeh Reisi on 02 October 2017.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

## بررسی سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستئین در

### زنان باردار و ارتباط آن با پره اکلامپسی

دکتر آذر جعفری<sup>۱</sup>، سمیه رئیسی<sup>۲</sup>، شهربانو پرچمی<sup>۳</sup>، دکتر کیهان قطره<sup>۴</sup>،

دکتر نگار امیری<sup>۱</sup>، دکتر سپیده میرج<sup>۵\*</sup>

۱. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲. دانشجوی دکترای ژنتیک، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری تهران، تهران، ایران.
۳. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۴. استادیار گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۴/۷

#### خلاصه

**مقدمه:** پره اکلامپسی، یکی از دلایل عمده مرگ و میر مادران باردار و نوزادان آن‌ها می‌باشد ولی علت بروز آن هنوز مشخص نیست. مطالعات نشان داده اند که افزایش هموسیستئین در خون مادر، با بیماری‌های مختلف از جمله پره اکلامپسی همراه است. برای مهار افزایش هموسیستئین، ویتامین‌های زیادی تجویز می‌شود که از جمله آن‌ها می‌توان به اسیدفولیک اشاره کرد. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان اسیدفولیک و هموسیستئین در خون زنان باردار و ارتباط آن با پره اکلامپسی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۱۲۹ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و ۱۲۵ زن باردار سالم که به بیمارستان هاجر شهرکرد مراجعه کرده بودند، انجام شد. ۵ سی‌سی خون از هر نفر گرفته و میزان اسیدفولیک و هموسیستئین سرم اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های تی، کای دو، آنالیز واریانس دو طرفه و همبستگی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی هموسیستئین در افراد با پره اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت ( $p=0/01$ ) ( $9/9 \pm 3/9$  ماکرومولار/لیتر) و همچنین سطح سرمی اسید فولیک در بیماران به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ( $p=0/002$ ) ( $9/96 \pm 4/3$ ) در برابر  $8/39 \pm 3/6$  نانوگرم/ میلی لیتر). موارد دیگر شامل BMI، سن، سن زایمان و وزن نوزاد تفاوت معناداری را در دو گروه نشان دادند ( $p < 0/001$ ) و دیگر متغیرها مانند سطح تحصیلات هیچ گونه تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان ندادند ( $p=0/257$ ).

**نتیجه گیری:** مادران بارداری که سطح خونی هموسیستئین، سن و BMI بالاتری دارند از احتمال بیشتری برای ابتلا به پره اکلامپسی برخوردارند لذا شاید بتوان با افزایش دوز مصرفی اسید فولیک در خانم‌های حامله، سطح سرمی هموسیستئین آن‌ها را کاهش داد و از پره اکلامپسی جلوگیری کرد.

**کلمات کلیدی:** اسیدفولیک، پره اکلامپسی، هموسیستئین

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سپیده میرج؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران. تلفن: ۰۳۸۱-۱۳۳۳۱۷۴۱؛ پست الکترونیک: sepidemiraj@yahoo.com

## مقدمه

پره اکلامپسی، نوعی سندرم اختصاصی بارداری و یکی از انواع اختلالات همراه با فشار بالا در بارداری است که می تواند تقریباً تمام اعضاء بدن را تحت تأثیر قرار دهد و باعث عوارض و مرگ و میر (موربیدیت و مورتالیت) در مادر و جنین شود (۲،۱). اختلالات هیپرتانسیو بارداری در ۱۰-۳ درصد کل بارداری ها اتفاق می افتد و در بین انواع هیپرتانسیون، سندرم پره اکلامپسی، خطرناک ترین حالت محسوب می شود. پره اکلامپسی، اغلب زنان جوان و نولی پار را گرفتار می کند، در حالی که زنان مسن، بیشتر در معرض هیپرتانسیون مزمن همراه با پره اکلامپسی افزوده شده قرار دارند (۳). میزان بروز پره اکلامپسی تحت تأثیر نژاد و قومیت قرار دارد. سایر عوامل تأثیرگذار بر روی این عارضه، تأثیرات محیطی مانند چاقی، مصرف زیاد نمک، مصرف الکل و استرس، شرایط اجتماعی- اقتصادی و حتی فصلی می باشند (۴، ۵). حداقل معیارهای تشخیص پره اکلامپسی شامل فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه بعد از هفته ۲۰ بارداری و پروتئینوری بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت یا بیشتر یا مساوی ۱+ (وجود پایدار پروتئین به میزان ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در نمونه های تصادفی ادرار) و معیارهای افزایش قطعیت این عارضه، تعداد پلاکت ها کمتر از ۱۰۰۰۰۰ عدد در میکرولیتر، همولیز میکروآنژیوپاتیک (افزایش LDH)، افزایش میزان ترانس آمینازهای سرم (ALT یا AST)، سردرد پایدار یا سایر اختلالات مغزی یا بینایی و درد پایدار اپیگاستر می باشد (۴).

هموسیستئین، از جمله عواملی است که افزایش آن با بیماری هایی نظیر پره اکلامپسی، سقط های خود به خودی و اختلالات جفتی همراه می باشد (۶، ۷). به علاوه کاهش غلظت اسیدفولیک و ویتامین B۱۲ باعث افزایش هموسیستئین و در نتیجه، افزایش خطر ابتلاء به آسیب عروق می شود (۸-۱۰). هموسیستئین، یک اسید آمینه حاوی سولفور می باشد که از حذف گروه متیل در متیونین مشتق می شود (۱۱). متیونین، اسید آمینه ضروری برای فولات و ویتامین های B۱۲ و B۶

به عنوان کوآنزیم می باشد (۱۲). فولات، یک ویتامین محلول در آب و از دسته ویتامین های گروه B است که در تعداد زیادی از فرآیندهای بیوشیمیایی خون به خصوص متابولیسم هموسیستئین نقش دارد (۱۳). برخی محققین هیپره هموسیستئینی را به عنوان عامل اصلی بروز ترومبوزهای شریانی و وریدی گزارش کرده اند و معتقد بودند که میزان های متغیر فولات ممکن است نقش کلیدی در افزایش یا کاهش هموسیستئین خون داشته باشد (۱۴). بررسی ها نشان داده اند که غلظت هموسیستئین پلاسما می تواند با مصرف مکمل اسیدفولیک کاهش یابد (۱۵) و از آنجایی که این مسئله در تحقیقات متعدد نشان داده شده است، می توان مصرف پروفیلاکتیک مکمل اسیدفولیک را به عنوان یک عامل مؤثر در پیشگیری از اختلالات فشارخون در بارداری توصیه کرد.

تجویز اسیدفولیک در مراقبت های دوران بارداری، برای تمام مادران باردار در ۴ ماه اول بارداری و مولتی ویتامین حاوی فولات در بقیه دوران بارداری صورت می گیرد که برای خون سازی و همچنین پیشگیری از اختلالات و نقایص لوله عصبی کاربرد دارد، گذشته از آن هزینه ای را هم در بر ندارد و چنانچه بر پیشگیری از پره اکلامپسی تأثیرگذار باشد، علاوه بر پیشگیری از این عوارض و مرگ و میر، در کاهش هزینه ها نیز مؤثر می باشد (۱۶، ۱۷). لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان اسیدفولیک و هموسیستئین در زنان باردار سالم و پره اکلامپسی و ارتباط آن با این عارضه انجام شد تا نتایج حاصل از آن را بتوان برای مراکز درمانی و متخصصین علوم پزشکی به کار برد.

## روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۲۹ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و ۱۲۵ زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل از بین زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد از آبان ماه ۱۳۹۰ تا مرداد ماه ۱۳۹۱ انجام شد. پس از کسب مجوز از حوزه معاونت پژوهشی و دانشکده پزشکی، انتخاب نمونه ها بر اساس معیارهای ورود و خروج، راهنمایی و توجیه

دموگرافیک، ۵ میلی لیتر خون محیطی گرفته شد و در لوله لخته ریخته شد و پس از انجام سانتریفوژ، سرم آن جداسازی و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و سپس سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستئین آن به ترتیب به روش الکتروکمیومینسانس (ECL) و ELISA اندازه گیری شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و روش های آمار توصیفی و آزمون های همبستگی (تی مستقل) و کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

این مطالعه مورد شاهدهی بر روی ۱۲۹ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و ۱۲۵ زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل در زایشگاه بیمارستان هاجر شهرکرد انجام شد و بیماران در دو مقطع زمانی با فاصله ۴ ماه تحت معاینات بالینی و آزمایش آنالیز ادرار قرار گرفتند که هیچ کدام از آن ها فشارخون و یا پروتئینوری پابرجا نداشتند. اطلاعات فردی دو گروه مورد و کنترل به صورت خلاصه در جدول ۱ آورده شده است.

بیماران، اخذ رضایت کتبی از آنان جهت نمونه گیری خون، انجام معاینات لازم و رعایت اخلاق پزشکی از جمله محرمانه بودن اطلاعات، داده ها جمع آوری شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم رضایت به نمونه گیری، ابتلاء به هر نوع بیماری طبی از جمله بیماری قلبی- عروقی، هایپرتانسیون، بیماری کبدی، کم کاری یا پرکاری تیروئید، بیماری عفونی، دیابت، بیماری کلیه، همچنین چندقلویی و مصرف هر نوع دارو به جز اسیدفولیک، مولتی ویتامین یا فرسولین بود. معیارهای انتخاب بیماران پره اکلامپسی شامل: فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه پس از دو بار تکرار با فاصله زمانی حداقل ۶ ساعت، با سن بارداری بیش از ۲۰ هفته و پروتئینوری مساوی یا بیش از ۱+ در تست نواری ادرار یا بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعته بود. نحوه اندازه گیری فشار خون نیز به این صورت بود که پس از ۱۰ دقیقه استراحت بیمار در حالتی که صورت فرد رو به بالا باشد قرار می گیرد، سپس بیمار روی صندلی می نشست و در حالی که پاهای او روی زمین قرار داشت و بازو در سطح قلب بود، فشارخون وی اندازه گیری می شد (۱). پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و پس از اخذ رضایت نامه از افراد مورد مطالعه و پس از تکمیل کردن پرسشنامه مربوط به اطلاعات

جدول ۱- اطلاعات فردی بیماران و گروه کنترل

اطلاعات فردی	گروه کنترل (تعداد= ۱۲۵ نفر) میانگین ± انحراف معیار	گروه بیمار (تعداد= ۱۲۹ نفر) میانگین ± انحراف معیار	سطح معنی داری
سن (سال)	۲۶/۲ ± ۴/۹	۲۹/۳ ± ۵/۵	< ۰/۰۰۱
سن بارداری (هفته)	۳۸/۶ ± ۲/۸	۳۵/۶ ± ۴/۶	< ۰/۰۰۱
وزن نوزاد (گرم)	۳/۰۵ ± ۰/۵۹۶	۲/۵۶ ± ۰/۸۰۹	< ۰/۰۰۱
تعداد بارداری	۱/۸۱ ± ۱/۰۴	۲/۱۹ ± ۱/۳۵	< ۰/۰۱۷
شاخص توده بدنی قبل از بارداری	۲۳/۲۳ ± ۳/۶	۲۵/۲۲ ± ۴/۶	۰/۰۰۲
هموگلوبین (میلیگرم/دسی لیتر)	۱۲/۱۱ ± ۱/۳۳	۱۲/۲۲ ± ۱/۳۵	۰/۰۱۷
فارس	۵۴ (۴۳/۲٪)	۴۵ (۳۴/۹٪)	
قومیت (تعداد/درصد)	۲۵ (۲۰٪)	۳۴ (۲۶/۴٪)	
ترک	۳۹ (۳۱/۲٪)	۳۸ (۲۹/۵٪)	
لر	۱۱ (۸/۸٪)	۵ (۳/۹٪)	
کارمند	۱۰۷ (۸۵/۶٪)	۱۱۳ (۸۷/۶٪)	
شغل (تعداد/درصد)			
خانه دار			

بیشتر به پره اکلامپسی مبتلا شده بودند ( $p < 0/017$ ). در مطالعه حاضر میانگین اسیداوریک در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی،  $5/16$  میلی گرم در دسی لیتر بود. لازم به ذکر است که در این مطالعه هیچ یک از بیماران سیگاری نبودند و همه در دوران پری ناتال خود، اسیدفولیک و فرسولین مصرف کرده بودند. در این مطالعه، دو گروه از نظر سطح سرمی اسیدفولیک اختلاف معنی داری داشتند و سطح سرمی آن در بیماران به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ( $p = 0/002$ ). همچنین بین سطح سرمی هموسیستئین در دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت و سطح سرمی آن در بیماران به طور معنی داری بالاتر بود ( $p = 0/01$ ) (جدول ۲).

در این مطالعه بین سن بیمار و بروز پره اکلامپسی ارتباط معنی داری وجود داشت ( $p < 0/001$ )؛ یعنی با افزایش سن بیماران، شیوع پره اکلامپسی در آن ها بیشتر شده بود. همچنین بین شاخص توده بدنی قبل از بارداری و بروز پره اکلامپسی ارتباط معنی داری وجود داشت ( $p = 0/002$ )؛ یعنی بیمارانی که قبل از بارداری شاخص توده بدنی بالاتری داشتند، بیشتر به پره اکلامپسی مبتلا شده بودند ولی بین قومیت، شغل و میزان تحصیلات با پره اکلامپسی ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). همچنین میانگین سن بارداری در گروه بیمار به طور معنی داری پایین تر بود ( $p < 0/001$ ). میانگین وزن نوزادان نیز در گروه بیمار به طور معنی داری پایین تر بود ( $p < 0/001$ ). همچنین در این مطالعه زنانی که تعداد بارداری بیشتری داشتند،

جدول ۲- مقایسه سطح سرمی اسید فولیک و هموسیستئین در بیماران و گروه کنترل

سطح معنی داری	گروه بیمار میانگین $\pm$ انحراف معیار	گروه کنترل میانگین $\pm$ انحراف معیار	
0/002	$8/39 \pm 3/6$	$9/96 \pm 4/3$	اسید فولیک (نانوگرم/ میلی لیتر)
0/01	$11/2 \pm 4/8$	$9/9 \pm 3/9$	هموسیستئین (ماکرومولار/ لیتر)

تذکر: محدوده نرمال مقادیر اسیدفولیک  $4/6-18/8$  (نانوگرم/ میلی لیتر) و هموسیستئین  $16-2/5$  (ماکرومولار/ لیتر) می باشد.

سرمی هموسیستئین افزایش پیدا کرده بود ( $p = 0/03$ )،  $T = +0/138$ . افراد مورد مطالعه از نظر سن، به روش طبقه بندی همسان سازی شدند، سپس سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستئین در دو گروه بیمار و سالم مورد مقایسه قرار گرفت ولی هیچ اختلاف معنی داری بین آن ها وجود نداشت (جدول ۳، ۴).

همچنین در این مطالعه بین سن و سطح سرمی اسیدفولیک ارتباط معکوس و معنی داری وجود داشت؛ یعنی با افزایش سن، سطح سرمی اسیدفولیک کاهش یافته بود ( $p = 0/001$ )،  $T = -0/231$ . همچنین بین سن و سطح سرمی هموسیستئین ارتباط مستقیم و معنی داری وجود داشت؛ یعنی با افزایش سن، سطح

جدول ۳- مقایسه سطح سرمی اسیدفولیک در دو گروه بیمار و کنترل

گروه سنی	سطح معنی داری	95٪ CI (فاصله اطمینان <sup>۱</sup> )
15-20	0/33	- 2/39 ، + 6/67
20-25	0/97	- 2/01 ، + 1/96
25-30	0/246	- 0/76 ، + 2/9
30-35	0/44	- 1/43 ، + 3/2
35-40	0/09	- 0/5 ، + 5/8
40-45	0/06	- 1/3 ، + 4/6

<sup>1</sup> Confidence Interval

جدول ۴- مقایسه سطح سرمی هموسیستئین در دو گروه بیمار و کنترل

گروه سنی	سطح معنی داری	CI/۹۵ (فاصله اطمینان)
۱۵-۲۰	۰/۴۹	- ۷/۰۹ ، + ۳/۵۰
۲۰-۲۵	۰/۵۸	- ۲/۵۰ ، + ۱/۴۲
۲۵-۳۰	۰/۲۳	- ۲/۸۵ ، + ۰/۷۲
۳۰-۳۵	۰/۱۵	- ۴/۴۷ ، + ۰/۷۳
۳۵-۴۰	۰/۲۲	- ۱۰/۲۴ ، + ۲/۵۶
۴۰-۴۵	۰/۳۷	- ۸/۷۴ ، + ۴/۳۱

در این مطالعه بین میانگین سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستئین کل افراد با شاخص توده بدنی، وزن نوزاد، سقط و مرده زایی ارتباط معنی داری وجود نداشت، ولی میانگین سطح سرمی هموسیستئین در افراد دارای سابقه مرده زایی در گروه مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری بالاتر بود ( $p=0/09$ ) در مقابل  $0/02$  میکرومول در لیتر، ( $p=0/01$ ). همچنین در کل افراد ارتباطی بین سطح سرمی اسیدفولیک با سطح سرمی هموسیستئین وجود نداشت ( $p=0/056$ ) ولی ضریب همبستگی آن ها منفی بود؛ یعنی با افزایش اسیدفولیک، میزان هموسیستئین کاهش یافته و بالعکس با کاهش اسید فولیک افزایشی در میزان هموسیستئین مشاهده شد ( $r=-0/012$ ). در هر یک از گروه های بیمار و سالم نیز ارتباطی بین سطح سرمی اسیدفولیک با سطح سرمی هموسیستئین وجود نداشت، ولی ضریب همبستگی آن ها منفی بود.

### بحث

بیماری پره اکلامپسی که یکی از دلایل عمده مرگ و میر و عوارض مادران باردار و نوزادان آن ها می باشد، یک بیماری حاد است که می تواند در مدت زمان کوتاهی، عوارض بسیار وخیمی برای اکثر اعضاء بدن به وجود آورد. مطالعات مختلف نقش عوامل گوناگون در ایجاد این عارضه را تأیید کرده اند که از جمله این عوامل، هموسیستئین و اسیدفولیک می باشد. در مطالعه حاضر سطح سرمی هموسیستئین و اسیدفولیک در بیماران پره اکلامپسی نسبت به افراد کنترل سالم متفاوت بود. وزن و شاخص توده بدنی در بیماران پره اکلامپسی افزایش معنی داری را نشان داد. اهمیت این

پارامترها به دلیل همراهی مثبت شان با فشارخون بوده و می تواند از عوامل تاثیرگذار بر روی بیماری باشد (۱۸). در مطالعه حاضر افزایش میزان هموسیستئین و نقص در اسیدفولیک بیماران با پره اکلامپسی معنی دار بود و تفاوت قابل توجهی بین گروه کنترل و بیمار وجود داشت. میانگین سطح سرمی اسیدفولیک در گروه شاهد  $9/96$  نانوگرم/دسی لیتر و در گروه بیمار  $8/39$  نانوگرم/دسی لیتر بود، یعنی سطح سرمی اسیدفولیک در بیماران کمتر بود. در ضمن سطح سرمی هموسیستئین در گروه شاهد  $9/9$  ماکرومولار/لیتر و در گروه بیمار  $11/24$  ماکرومولار/لیتر بود، یعنی سطح سرمی هموسیستئین در بیماران به طور معنی داری بالاتر بود. لازم به ذکر است که تمام زنان شرکت کننده در این مطالعه در تمام دوران بارداری خود، اسیدفولیک مصرف کرده بودند، لذا با توجه به اینکه سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستئین در دو گروه متفاوت بود و با توجه به اینکه سطح سرمی اسیدفولیک در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی پایین تر و سطح سرمی هموسیستئین در آن ها بالاتر بود، به نظر می رسد که شاید با افزایش دوز دریافتی اسیدفولیک در زنان باردار بتوان از بروز پره اکلامپسی جلوگیری کرد. این در حالی است که مطالعه فرناندز و همکاران (۲۰۰۵) در ونزوئلا نشان داد که تجویز اسیدفولیک هیچ تأثیری در پیشگیری از پره اکلامپسی ندارد (۱۹). در مطالعه حاضر هیپره‌هموسیستئینمی در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی مشاهده شد که ممکن است به دلیل نوسان در متابولیسم هموسیستئین باشد که در مطالعات و بررسی های مختلف تأیید شده است (۲۰-۲۲). چندین عامل ممکن است سطح سرمی هموسیستئین را در

زنان پره اکلامپسی افزایش دهد. مسیر اصلی متابولیسم هموسیستئین در کلیه است که به وسیله آن، هموسیستئین از پلازما حذف می شود و این مسیر ممکن است به وسیله تغییرات پره اکلامپتیک تحت تأثیر قرار گیرد (۲۳). چندین مطالعه نشان داده اند که غلظت سرمی هموسیستئین در پره اکلامپسی افزایش می یابد (۲۰-۲۲) که این مطالعات نتایج مطالعه حاضر را تأیید می کنند.

در مطالعه حاضر سطح سرمی اسیدفولیک در افراد پره اکلامپتیک نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی پایین تر بود که با این حال احتمال وجود اختلال در متابولیسم ویتامین افزایش می یافت. مطالعه کارمل و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که تفاوت هایی در غلظت اسیدفولیک بین زنان باردار سالم و پره اکلامپتیک وجود دارد (۲۴). در مطالعه میگنیل و همکاران (۲۰۰۵) نیز غلظت های اسیدفولیک در زنان پره اکلامپتیک در مقایسه با گروه سالم پایین تر بود (۲۵). در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی، هموسیستئین سرم ارتباط منفی و معنی داری با اسیدفولیک دارد. دو مسیر وجود دارد که به وسیله آن هموسیستئین متابولیزه می شود: متیلاسیون دوباره (رمتیلاسیون) و ترانس سولفوراسیون. اسیدفولیک و ویتامین B۱۲ برای اضافه شدن گروه متیل دوباره هموسیستئین به متیونین؛ و ویتامین B۶ برای ترانس سولفوراسیون هموسیستئین به سیستئین مورد نیاز می باشد (۲۶). بنابراین وجود رابطه معنی دار بین هموسیستئین سرم و اسیدفولیک مشاهده شده در مطالعه حاضر، این دیدگاه را تأیید می کند. بنابراین بررسی بیوشیمیایی فاکتورهایی مانند هموسیستئین و اسیدفولیک می تواند اهمیت زیادی در تشخیص پره اکلامپسی دارد.

در مطالعه حاضر بین سن و بروز پره اکلامپسی و همچنین بین سن و سطح سرمی هموسیستئین ارتباط معنی داری وجود داشت و با افزایش سن، سطح سرمی هموسیستئین و میزان بروز پره اکلامپسی افزایش می

یافت. مطالعات مختلف نیز نشان داده اند که بین افزایش سن با افزایش هموسیستئین ارتباط وجود دارد، مثلاً در مطالعه اردیموگلو و همکاران (۲۰۰۹) در ترکیه، مادرانی که سن بالاتری داشتند، سطح سرمی هموسیستئین آن ها بالاتر بود و بیشتر به پره اکلامپسی دچار شده بودند (۲۷).

با توجه به مطالعه حاضر و بررسی اسید فولیک (ویتامین B۹) به عنوان یکی از فاکتورهای گروه B پیشنهاد می شود که در مطالعات تکمیلی به بررسی ارتباط فاکتورهای بیوشیمیایی و دیگر اعضای خانواده گروه B مثل ویتامین B۶ و ویتامین B۱۲ با سیر بیماری پرداخته شود. این دو ویتامین در میان ویتامین های گروه B در دوران بارداری بیشتر مورد نیاز می باشند و از جمله کمبود ویتامین B۱۲ سبب کم خونی پیش رونده می شود.

### نتیجه گیری

بین سطوح بالای هموسیستئین و بروز بیماری ارتباط معنی داری وجود دارد و بالعکس بین میزان پائین اسیدفولیک و بیماری ارتباط وجود دارد. با توجه به این که آسیب عروقی در این بیماری نقش دارد و از طرفی سطوح بالای هموسیستئین خون باعث آسیب عروقی می شود و خود هیپرهموسیستئینمی نیز معمولاً همراه با سطوح پایین اسیدفولیک می باشد، شاید بتوان با تجویز دوزهای بالاتر اسیدفولیک در دوران بارداری، از بروز این بیماری جلوگیری کرد یا آن را به حداقل رساند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام مادرانی که ما را در انجام این طرح یاری کردند و همچنین از تمام مسئولین و کارکنان دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد از جمله اعضاء محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه شهرکرد تشکر و قدردانی می شود.

1. Saftlas AF, Olson DR, Franks L, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Aug;163(2):460-5.
2. Barron WM, Murphy MB, Lindheimer MD. Management of hypertension during pregnancy. In: Laragh GH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York:Raven;1990:1809-27.
3. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Nov;163(5 Pt 1):1691-1712.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, HauthJC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*. 23rd ed. New York:McGraw-Hill;2010:706-56.
5. Stiefel P, Miranda ML, Behhido LM, Luna J, Jimenez L, Pamies E, et al. Genotype of the CYBA promoter-930A/G, Polymorphism C677T of the MTHFR and APOE genotype in patient with hypertensive disorders of pregnancy: an observational study. *Med Clin (Barc)* 2009 Nov 7;133(17):657-61.
6. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Fastad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997 Jul;337(4):230-6.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002 Nov 23;325(7374):1202-6.
8. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folic acid intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2674-80.
9. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C-- T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2002 Oct 23-30;288(16):2023-31.
10. Durga J, Bots ML, Schouten EG, Kok FJ, Verhoef P. Low concentrations of folic acid, not hyperhomocysteinemia, are associated with carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2005 Apr;179(2):285-92.
11. Nadafi M, Mohammad Hosseini S, Afrasiabyfar A, Momeni E, Malekzadeh GM. [Association of homocysteine, vitamin and blood factors with preeclampsia in pregnant women] [Article in Persian]. *Armaghan Danesh* 2009;15(2(58)):171-80
12. Katre P, Bhat D, Lubree H, Otiv S, Joshi S, Joglekar C, et al. Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(3):335-43.
13. Bánhidly F, Dakhlouli A, Dudás I, Czeizel AE. Birth outcomes of newborns after folic acid supplementation in pregnant women with early and late pre-eclampsia: a population-based study. *Adv Prev Med* 2011;2011:127369 .
14. Begum JA , Chowdhury TA, Biswas KB, Ali L. Vitamin B12 and folate status in preeclamptic women in Bangladesh. *BJMS* 2009;15(2):83-6.
15. Hoffman ML, Scoccia B, Kurczynski TW, Shulman LP, Gao W. Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion. *J Reprod Med* 2008 Mar;53(3):207-12.
16. Kawai K, Spiegelman D, Shankar AH, Fawzi WW. Maternal multiple micronutrient supplementation and pregnancy outcomes in developing countries: meta-analysis and meta-regression. *Bull World Health Organ* 201 Jun 1;89(6):402-11B.
17. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AL, 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 Jan;37(1):45-50.
18. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 2000;130:2847-53.
19. Fernandez M, Fernandez G, Diez-Ewald M, Torres E, Vizcaino G, Fernandez N, et al. [Plasma homocysteine concentrations and its relationship with the development of preeclampsia. Effect of prenatal administration of folic acid] [Article in Spanish]. *Invest Clin* 2005 Jun;46(2):187-95.
20. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Mar;180(3 Pt 1):660-4.
21. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):805-9.
22. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000 Apr;71(4):962-8.
23. Bostom AG, Lathrop L. Homocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997 Jul;52(1):10-20.
24. Carmel R. Ethnic and racial factors in cobalamin metabolism and its disorders. *Semin Hematol* 1999 Jan;36(1):88-100.
25. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan K. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):411-25.
26. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990 May;1(5):228-37.
27. Erdemoglu E, Ugr M, Erdemoglu E. Plasma homocysteine and nitric oxide levels in Preeclampsia. *Turk German Gynecol* 2009;10:26-9.