ORIGINAL ARTICLE

Serum HLA-G levels in Pregnant Women with Preeclampsia in Third Trimester

Fatemeh Ghasemzadeh[1],
Zahra Rahmani[2],
Saeid Abediankenari[3],
Leila Sarparast[4]

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Immunogenetic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] General Practitioner. , Clinical Research Development Unit of Bu-Ali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 2, 2019 ; Accepted September 30, 2019)

Abstract

Background and purpose: Preeclampsia is a pregnancy complication with multiorgan involvement caused by the loss of mother's immune tolerance to the placenta and fetus antigen or the wrong adjustment. HLA-G is an immune-modulatory molecule and this study aimed at investigating the levels of HLA-G and its association with incidence and severity of preeclampsia in pregnant women in third trimester.

Materials and methods: A case-control study was performed in pregnant women attending Sari Imam Khomeini Hospital and Baqban Clinic, 2015-2016. A total of 71 subjects (in third trimester) was selected meeting the study inclusion criteria. They were divided into two groups; a group with preeclampsia (n=34) and a group of pregnant women without preeclampsia (n= 37, controls). Pregnancy routine lab tests were done and demographic information, blood pressure levels, and incidence of preeclampsia were recorded in both groups. Then, blood sample (5 ml) was collected from all cases and HLA-G levels were measured in serum samples.

Results: The mean serum levels of HLA-G were significantly lower in women with preeclampsia (0.58±0.18 ng/L) compared to that of other group (0.78±0.45 ng/L) (P=0.02). Also, the mean serum levels of HLA-G in those with mild preeclampsia was significantly higher than that of cases with severe preeclampsia (P=0.04).

Conclusion: Decrease in production of HLA-G molecule is believed to be one of the decisive factors in development and progression of preeclampsia which could be due to abnormalities in gene expression. Therefore, HLA-G molecule and its mechanism should be further studied to prevent this condition.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, HLA-G

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (178): 24-33 (Persian).

* **Corresponding Author: Fatemeh Ghasemzadeh -** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: dr_fa_ghasemzadeh@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 178 آبان سال 1398 (33-24)

مقایسه سطح سرمی HLA-G در خانم های باردار مبتلا به پره اکلامپسی در 3 ماهه سوم بارداری

فاطمه قاسم زاده[1]
زهرا رحمانی[2]
سعید عابدیان کناری[3]
لیلا سرپرست[4]

چکیده

سابقه و هدف: پره اکلامپسی بیماری چند ارگانی است که عامل مهم مرگ مادر و جنین است. از بین رفتن تحمل سیستم ایمنی مادر نسبت به آنتی ژن های جنینی و جفتی، جهت بروز بیماری ذکر شده است. یکی از فاکتورهای ایمنی HLA-G است. مطالعه حاضر به ارتباط سطوح HLA-G با بروز و شدت پره‌اکلامپسی در افراد باردار در 3 ماهه سوم بارداری (تریمستر سوم) می پردازد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد شاهدی در زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی و کلینیک فوق تخصصی باغبان شهر ساری در سال های 95-94 انجام شد. 71 باردار (تریمستر سوم) پس از کسب معیارهای ورود، به دو گروه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی(34 نفر) و گروه شاهد (سالم از نظر پره‌اکلامپسی) 37 نفر، تقسیم شدند. در هر دو گروه اطلاعات دموگرافیک و فشارخون، آزمایشات دوران بارداری و پره‌اکلامپسی ثبت شد. سپس5 cc خون از هر بیمار جمع‌آوری و HLA-G اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی HLA-G در گروه مبتلا(0/18 ± 0/58 ng/L) به شکل معنی‌داری از افراد سالم (0/45ng/L ± 0/78) کم‌تر بود (P=0/02). همچنین میانگین HLA-G در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف به شکل معنی‌داری از افراد مبتلا به نوع شدید، بیش‌تر بود (P= 0/04).

استنتاج: با توجه به نتایج مطالعه ما و مطالعات مشابه، به نظر می رسد یکی از عوامل موثر در ایجاد و پیشرفت پره‌اکلامپسی، کاهش تولید *HLA-G* در بارداری است که این موضوع می تواند ناشی از اختلال در بیان ژن باشد. بنابراین بررسی *HLA-G* در جهت پیش‌گیری از پره اکلامپسی قابل توجه است.

واژه های کلیدی: بارداری، پره اکلامپسی، HLA-G

مقدمه

اختلالات فشارخون در سیر10-5 درصد کل حاملگی‌ها اتفاق می‌افتند و همراه با خونریزی و عفونت یکی از سه عضو ترياد کشنده را تشکیل می‌دهند(1). در میان انواع اختلالات فشارخون، پره‌اکلامپسی یک بیماری چند ارگانی مختص حاملگی انسان‌ها است که به گفته سازمان جهانی بهداشت عامل مهم مرگ و میر در مادر

مولف مسئول: فاطمه قاسم زاده:ساری، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی(ره) ساری Email: dr_fa_ghasemzadeh@yahoo.com
1. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استاد، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. پزشک عمومی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بوعلی سینا، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1398/3/12 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/3/29 تاریخ تصویب : 1398/7/8

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

و جنین به حساب می‌آید(5-2). در طب بالینی معیارهای تشخیصی پره‌اکلامپسی به این شرح تعریف می‌شود: فشارخون بیش‌تر از 140/90 میلی‌متر جیوه پس از هفته 20 حاملگی در زنانی که تا قبل از آن دارای فشارخون طبیعی بوده‌اند، پروتئینوری بیش‌تریا مساوی 300 میلی‌گرم در 24 ساعت یا نسبت پروتئین به کراتینین بیش‌تر یا مساوی 0/3 یا نتیجه 1+ پایدار در نمونه دیپ استیک (Dipstick) ادراری، درگیری کبدی به صورت افزایش میزان سرمی ترانس آمینازها به میزان دو برابر حد طبیعی، علایم مغزی شامل (سردرد، اختلالات بینایی، حملات تشنجی) و ادم ریوی(5).

پره‌اکلامپسی حدود 7-2 درصد حاملگی‌ها را عارضه‌دار می‌کند. پره‌اکلامپسی باعث انقباض عروق و در نتیجه افزایش فشارخون و کاهش جریان خون شده و به دنبال آن بسیاری از اندام‌ها نظیر کبد، کلیه‌ها و مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کاهش جریان خون رحم می‌تواند سبب مشکلاتی نظیر کاهش رشد جنین، کاهش مایع آمنیوتیک و دکولمان و نیاز به زایمان زودرس شود تغییرات عروق خونی ناشی از پره‌اکلامپسی ممکن است سبب نشت مایع از مویرگ‌ها شده و در نتیجه باعث تورم یا ادم و یا ورود پروتئین از جریان خون به ادرار شود(6). سالانه حدود 50000 زن در سراسر جهان به علت اختلالات فشار خون حاملگی می‌میرند و نزدیک به همین تعداد نیز در اثر عوارض پره‌اکلامپسی ازجمله خونریزی مغزی، نارسایی کلیه وموارد دیگر جان خود را از دست می‌دهند، اما این درحالی است که شمار بیمارانی که دچار عوارض جدی ناشی از بیماری می‌شوند به مراتب بیش‌تر از میزان مرگ و میرآن است. هر چند که پره‌اکلامپسی یک موضوع بسیار بررسی شده در مامایی است اما به علت اتیولوژی مبهم خود، هنوز موضوع پیچیده‌ای می‌باشد. چندین مطالعه بیان می‌کند که پره‌اکلامپسی پاسخ التهابی مادر است که معمولا در تریمستر سوم تظاهر می‌یابد هر چند که پاتوژنز آن مربوط به تهاجم زود هنگام غیر طبیعی تروفوبلاست به بافت عروقی مادر است(6،5). طی دوره حاملگی سیستم ایمنی نقش کلیدی در نگهداری از جنین بر عهده دارد. نقش سیستم ایمنی در ایجاد پره‌اکلامپسی در مقالات متعددی اشاره شده است و عملکرد لنفوسیت‌های T در بروز این بیماری و افزایش فشار خون و ایجاد التهاب ثابت شده است. یکی از فاکتورهای سیستم ایمنی HLA-G می‌باشد که این مولکول وظیفه بسیار جالبی در حاملگی دارد. HLA-G یک مولکول HLA کلاس 1b است که در کروموزوم شماره 6 در مکان 6p21.3 قرار دارد؛ برخلاف مولکول‌های HLA کلاسیک این مولکول درجات کم‌تری از پلی‌مورفیسم، توزیع و بیان بافتی را دارا می‌باشد(7،4). بروز این مولکول در بدن محدودیت داشته و در شرایط فیزیولوژیک در بافت های خاص از قبیل تیموس، قرنیه، ماتریکس ناخن، سیتوتروفوبلاست اکسترا ویلوس، پانکراس، اووسیت و امبریو و مونوسیت‌های فعال بیان می‌شود. HLA-G به عنوان یک مولکول دخیل در تحمل ایمنی در واکنش با سلول های ایمنی سبب بی پاسخی به جنین نیمه آلوژن می گردد. این مولکول با اتصال به گیرنده‌های سلول‌های کشنده طبیعی رحمی (Uterine natural killer cells) سبب مهار پاسخ این سلول‌ها شده لذا منجر به حفظ جنین در دوران جنینی می‌گردد(10-8). تاکنون 50 آلل از مولکول‌های HLA-G کشف شده است که 16 پروتئین عملکردی مجزا را تولید می‌نماید. در اثر پیدایش متناوب رونوشت RNA اولیه HLA-G، 4 ایزوفرم متصل به غشا (G1-G2-G3-G4) و 3 ایزوفرم ترشحی (G5-G6-G7) ایجاد می‌شود(11). امروزه نقش‌های متعددی برای مولکول HLA-G کشف شده است که می‌تواند در موارد فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلفی از قبیل بارداری، پیوند، بیماری‌های عفونی و خودایمنی ایفای نقش نماید. این مولکول روی سلول‌های تروفوبلاستیک جفت تظاهر می‌یابد و با گیرنده‌های مهاری روی T-cell و NK-cell واکنش داده، در نتیجه مانع حمله سلول‌های کشنده طبیعی رحمی (NK-cells)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

به جنین می‌شود(12). اهمیت بیان این مولکول در طی بارداری و ایجاد تحمل بین مادر و جنین در مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است(4). تهاجم تروفوبلاستیک نرمال همراه با بیان HLA-G روی تروفوبلاست‌هاست. این مولکول در سطوح بالا روی تروفوبلاست‌های اکسترا ویلوس بیان می‌شود ولی در بیماری پره‌اکلامپسی که اختلال در تشکیل جفت رخ می‌دهد، بیان جفتی HLA-G کاهش می‌یابد(13). HLA-G در روند بارداری در لانه گزینی، تکامل و تمایز تروفوبلاست و اتصال آن به آندومتر و آنژیوژنز در جهت تامین اکسیژن کافی برای جنین نقش عمده‌ای ایفا می‌کند(3). با توجه به اینکه در ایران تا به حال مطالعات به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن HLA-G14bp و غلظت سرمی HLA-G در بیماران پره‌اکلامپتیک خفیف و سالم پرداخته است(14) و از آن‌جایی‌که هیچ مطالعه ای روی شدت پره‌اکلامپسی و سطح سرمی HLA-G انجام نشده است، لذا در این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای سطوح HLA-G با بروز و شدت بیماری پره‌اکلامپسی در خانم‌های باردار پرداختیم تا بتوانیم فاکتوری پیشگویی‌کننده برای تشخیص بیماری در 3 ماهه سوم بارداری (تریمستر سوم) بیان نماییم.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد شاهدی بر روی زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی و کلینیک فوق تخصصی باغبان (طوبی) در شهر ساری در طی سال‌های 95-94 که به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران رسیده بود (IR.MAZUMS.REC.94-2001) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بین 18-36 سال، حاملگی تک قلویی، سن بارداری بیش‌تر از 28 هفته (تریمستر سوم) تا زمان ترم، فشار خون سیستولی بیش‌تر یا مساوی 140 و دیاستولی بیش‌تر یا مساوی 90 میلی‌متر جیوه در بیماران گروه مورد، پروتئین ادراری بیش از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته یا بیش‌ترمساوی 1+ در نمونه دیپ استیک در بیماران گروه مورد و رضایت برای شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل حاملگی چندقلویی، فشار خون مزمن، دیابت قبل از بارداری، بیماری‌های کبدی یا کلیوی و عدم رضایت برای شرکت در مطالعه بود. تعداد نمونه نیز براساس مطالعات گذشته(6) و فرمول آماری شامل 37 زن باردار با پره‌اکلامپسی و 37 زن سالم تعیین شد (α=0/05). با توجه به این‌که تظاهرات بالینی پره‌اکلامپسی در نیمه دوم بارداری به خصوص در تریمستر سوم مشاهده می‌گردد، این مطالعه بر روی زنان باردار در تریمستر سوم انجام شد. زنان باردار از هفته 28 بارداری (تریمستر سوم) پس از کسب معیارهای ورود به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه شامل زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی بستری در بخش زنان بیمارستان امام خمینی بودند که در گروه مورد قرار گرفتند. گروه شاهد نیز از بین زنان سالم از نظر پره‌اکلامپسی، مراجعه‌کننده به درمانگاه پری ناتال کلینیک فوق تخصصی باغبان انتخاب شدند که تا پایان بارداری پیگیری شده و در صورتی‌که شواهدی دال بر پره‌اکلامپسی پیدا کردند، از مطالعه حذف شدند. تعریف پره‌اکلامپسی به صورت فشارخون سیستولی بیش‌تر یا مساوی 140 و دیاستولی بیش‌تر یا مساوی 90 میلی‌متر جیوه و پروتئین ادراری بیش از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته یا بیش‌ترمساوی 1+ در نمونه دیپ استیک (سابقه بیماری کلیوی نداشته باشد) بود. در هر دو گروه پس از ارائه اطلاعات کافی به بیماران و اخذ رضایت‌نامه، اطلاعات آماری و دموگرافیک از قبیل سن مادر، سن بارداری، گراویدیتی، پاریتی، شاخص توده بدنی قبل از بارداری، اطلاعات مربوط به فشار خون سیستولیک و دیاستولیک مادر و آزمایشات دوران بارداری و آزمایشات مربوط به پره‌اکلامپسی در پرسشنامه توسط پژوهشگر (نویسنده مسئول) ثبت شد. گروه بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی از نظر شدت پره‌اکلامپسی هم بررسی شدند. شدت پره اکلامپسی براساس میزان فشار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

خون، علائم بالینی و نتایج آزمایشگاهی به صورت شدید و غیرشدید تقسیم‌بندی شد، که پره‌اکلامپسی غیرشدید به صورت فشارخون سیستولی بیش‌تر یا مساوی 140 و دیاستولی بیش‌تر یا مساوی 90 میلی‌متر جیوه به همراه پروتئین ادراری بیش از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته یا بیش‌ترمساوی 1+ در نمونه دیپ استیک تعریف شد. پره اکلامپسی شدید نیز شامل فشار خون سیستولی بیش‌تر یا مساوی 160 و دیاستولی بیش‌تر یا مساوی 110 میلی‌متر جیوه به همراه پروتئین ادراری بیش از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته یا بیش‌تر مساوی 2+ در نمونه دیپ استیک، سردرد، اختلالات بینایی، درد اپی‌گاستر، کراتینین بالای سرم (بیش‌تر مساوی 0/9 میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، پلاکت کم‌تر از 100000 و بالا بودن ترانس آمینازهای سرم تعریف شد(1). سپس 5 سی‌سی نمونه خون در گروه مورد، در زمان تشخیص پره اکلامپسی (قبل از زایمان) و همچنین نمونه خون گروه کنترل در یک سرنگ آغشته به EDETA جمع‌آوری شده و نمونه سرم پس از سانتریفیوژ جدا گردید. نمونه خون، در 80- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات نگهداری شد. در نهایت نمونه‌های سرم از نظر مقدار HLA-G به روش الایزا با استفاده از کیت استاندارد ساخت کشور آلمان (East Biopharm) و دستگاه الایزاریدر awernest ساخت کشور امریکا (sensitivity:0.5, Assay Range: 0.5-2000 با Cat.No:CK-E11455) اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات ابتدا داده‌ها از چک لیست استاندارد که به تائید اساتید رسیده بود، استخراج شده و وارد نرم‌افزار Excel شد و بعد از آن به وسیله نرم‌افزار Spss22 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از میانگین ± انحراف معیار برای داده‌های کمی و جداول فراوانی برای متغیرهای کیفی بیان شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا آزمون K-S به عمل آمد و با توجه به نتیجه آن از آزمون تی مستقل و یا آزمون مدل‌های خطی تعمیم یافته (GLM) استفاده شد. همچنین از آزمون مجذور کای استفاده گردید و سطح معنی‌داری α =0/05 در نظر گرفته شد.

یافته ها

در نهایت 71 نفر وارد مطالعه شدند که 34 نفر در گروه بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و 37 نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. جدول شماره 1 اطلاعات اولیه و دموگرافیک دو گروه را نشان می‌دهد که بین دو گروه از نظر سن و سن بارداری تفاوتی وجود نداشت، با این حال میزانBMI در گروه بیماران مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به گروه کنترل بیش تر بود (جدول شماره1).

جدول شماره 1: اطلاعات دموگرافیک دوگروه شرکت‌کننده در مطالعه

متغیر	گروه	انحراف معیار ±میانگین	سطح معنی داری*
BMI	پره‌اکلامپسی	32/0716 ± 4/00424	0/002
	کنترل	29/1310 ± 3/68443	
سن	پره‌اکلامپسی	29/353 ± 5/0023	0/416
	کنترل	28/189 ± 6/9035	
سن بارداری	پره‌اکلامپسی	36/912 ± 2/5980	0/320
	کنترل	37/541 ± 1/6765	

*: P< 0/05 معنی دار می باشد.

BMI: Body Mass Index

جدول شماره 2 فراوانی علائم بالینی در دو گروه را نشان می‌دهد که در آنالیز آماری با استفاده از آزمون کای دو مشخص شد که در همه موارد علائم بالینی در گروه پره اکلامپسی بیش از گروه افراد سالم بود. بیش‌ترین علائم بالینی مشاهده شده در بیماران به ترتیب شامل سردرد (79/4 درصد)، تهوع (73/5 درصد) و ادم اندام تحتانی (70/6 درصد) بود.

جدول شماره 2: فراوانی علائم بالینی در دوگروه شرکت‌کننده درمطالعه

متغیر	پره اکلامپسی تعداد (درصد)	کنترل تعداد (درصد)	سطح معنی داری*
دوبینی	22 (64/7)	0	P<0/001
سردرد	27 (79/4)	1 (2/7)	P<0/001
تاری دید	17 (50)	0	P<0/001
تهوع	25 (73/5)	1 (2/7)	P<0/001
استفراغ	15 (44/1)	1 (2/7)	P<0/001
درد اپی گاستر	22 (64/7)	1 (2/7)	P<0/001
ادم اندام تحتانی	24 (70/6)	0	P<0/001

*: P< 0/05 معنی دار می باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

جدول شماره 3 نیز فشار خون سیستولی و دیاستولی و یافته‌های آزمایشگاهی در دو گروه را نشان می‌دهد که در همه موارد در گروه پره اکلامپسی بیش از گروه افراد سالم بود. بر اساس نتایج آزمون تی مستقل میانگین فشارخون سیستولیک درگروه پره‌اکلامپسی 144/7±8/6 میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد 111/7±5/8میلی‌متر جیوه بود که از نظر آماری معنی‌دار بود (P< 0/05).

جدول شماره 3: فشار خون سیستولی و دیاستولی و یافته های آزمایشگاهی دو گروه شرکت کننده در مطالعه

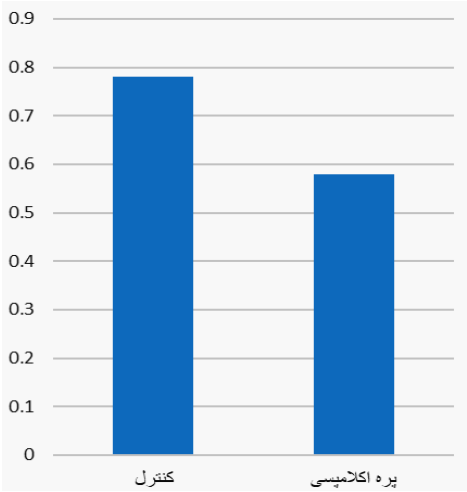
متغیر	گروه	انحراف معیار ± میانگین	سطح معنی داری*
SBP	پره‌اکلامپسی	144/706 ± 8/6112	0/002
	کنترل	111/757 ± 5/7995	
DBP	پره‌اکلامپسی	92/941 ± 9/0552	0/416
	کنترل	69/189 ± 5/9528	
پروتئین ادرار 24ساعته	پره‌اکلامپسی	302/559 ± 401/0318	0/320
	کنترل	3/514 ± 21/3719	
Cr	پره‌اکلامپسی	0/785 ± 0/1234	0/038
	کنترل	0/730 ± 0/0939	
Platelet	پره‌اکلامپسی	156/088 ± 56/7719	<0/001
	کنترل	236/297 ± 39/4510	
ALT	پره‌اکلامپسی	37/882 ± 41/9204	0/009
	کنترل	19/324 ± 3/3669	
AST	پره‌اکلامپسی	34/588 ± 39/8430	0/01
	کنترل	17/892 ± 2/3068	

*: P< 0/05 معنی دار می باشد.

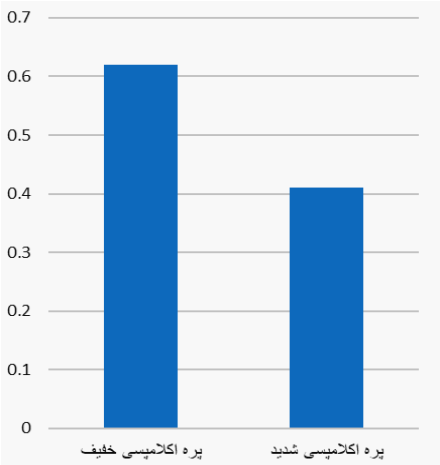
SBP: systolic blood pressure
DBP: diastolic blood pressure

سطح سرمی HLA-G در گروه پره اکلامپسی میانگین و انحراف معیاری برابر (0/18 ng/L ±0/58) داشت که این میزان در افراد سالم برابر با (0/45 ng/L ±0/78) بود. نتیجه آزمون GLM تفاوت معنی‌داری را در سطح سرمی HLA-G دردو گروه پره اکلامپسی و شاهد نشان داد (P=0/02)، به گونه ای که سطح سرمی HLA-G در گروه افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی کم‌تر از افراد سالم بود (نمودار شماره 1).

در تقسیم بندی شدت پره اکلامپسی به دو گروه خفیف و شدید و مقایسه سطح HLA-G در آن‌ها دریافتیم که در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف، میانگین HLA-G برابر با (0/15 ng/l ±0/62) و در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید (0/22 ng/l ± 0/41) بود که سطح سرمی HLA-G در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P =0/04) به گونه ای که سطح سرمی HLA-G در گروه افراد مبتلا به پره اکلامپسی شدید کم‌تر از افراد مبتلا به پره اکلامپسی خفیف بود (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 1: مقایسه سطح سرمیHLA-G در گروه پره‌اکلامپسی و افراد سالم



نمودار شماره 2: مقایسه سطح سرمیHLA-G در گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید

بحث

از آن‌جایی که پره‌اکلامپسی بیش‌تر در حاملگی اول ایجاد می‌شود، شاید در پاسخ ایمونولوژیک با یک آنتی‌ژن جفتی بیماری ایجاد می‌شود. از بین رفتن تحمل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

سیستم ایمنی مادر نسبت به آنتی‌ژن‌های جنینی و جفتی که منشا پدری دارند و یا شاید تنظیم نادرست آن، نظریه‌ای است که جهت بروز پره‌اکلامپسی ذکر شده است. در طی بارداری مولکول‌های HLA کلاس یک بیان متناوبی داشته و سلول‌های تروفوبلاست جنین در شرایطی فاقد این مولکول‌ها می‌باشند. در صورت بیان کامل مولکول‌های HLA کلاس یک، سیستم ایمنی مادر نمی‌تواند به واسطه لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک منجر به دفع جنین گردد(15). HLA-G از طریق ارتباط متقابل با حداقل سه گیرنده مهاری بر سطح سلول‌های NK، T و عرضه کننده آنتی‌ژن (APC3) ، عملکرد مهاری خود را اعمال می کند(16).

Wohl و همکاران شواهدی را در مورد بروز غیر طبیعی HLA-G در تروفوبلاست‌های خارج پرزی مربوط به زنان مبتلا به پره اکلامپسی ارائه کرده‌اند(17). پس از بررسی‌های آماری، نتایج مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی HLA-G در گروه بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی به شکل معنی‌داری کم تر از افراد سالم است. هم‌چنین در تقسیم‌بندی شدت پره اکلامپسی به دو گروه خفیف و شدید نیز، سطح سرمی HLA-G در گروه افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، کم‌تر از افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف بود.

در مطالعه‌ای که Zhao و همکاران در سال 2012 انجام داده بودند نیز، سطح HLA-G در سرم مادر، در خون بند ناف و در مایع آمنیوتیک، در گروه زنان سالم به شکل معنی‌داری بیش‌تر از گروه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی بود. هم‌چنین این مقادیر در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید نسبت به زنان مبتلا به پره اکلامپسی خفیف کم‌تر بودند(18).

در مطالعه Hackmon و همکاران(13) و هم‌چنین مطالعه Djurisic و همکاران(19) در سال 2014 نیز بیان شد که سطح HLA-G چه در سرم مادر، چه در خون بند ناف و مایع آمنیوتیک در زنان مبتلا به پره اکلامپسی کم‌تر از زنان سالم می‌باشد، به همین دلیل نتیجه‌ای که از مطالعه حاضر و این مطالعات می‌توان گرفت این است که یکی از موارد موثر در بروز پره‌کلامپسی، کاهش میزان HLA-G متعاقب تغییرات محیطی یا ژنتیکی می‌باشد. هر چند در مطالعه ما تنها سطح سرمی HLA-G اندازه‌گیری شد و خون بند ناف و مایع آمنیوتیک مورد بررسی قرار نگرفت، اما از همین نظر هم نتایج همه این مطالعات مشابه مطالعه ما بود. البته برتری مطالعه ما نسبت به این مطالعات این بود که مطالعه ما حجم نمونه بیش‌تری را شامل می‌شد، بنابراین نتایج مطالعه حاضر قابلیت بالاتری برای تعمیم به کل جامعه داشته و نتایج آن با ارزش‌تر است. هم چنین در پژوهش Hsu و همکاران در سال 2014 در استرالیا نیز سطح سرمی HLA-G به شکل معنی‌داری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی کم تر از زنان باردار و غیر باردار سالم بود. این مطالعه بیان داشت که ممکن است HLA-G نقش مهمی در القای تحمل ایمنی در پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی در دوران بارداری ایفا کند. بنابراین کاهش بیان جفتی HLA-G و کاهش انتشار این پروتئین در گردش خون مادر در پره‌اکلامپسی، ممکن است رابطه ایمنی بین بدن مادر و جنین را تغییر داده و در ایجاد این اختلال نقش داشته باشد(20).

مطالعه Yie و همکاران نیز نشان داده بود که غلظت HLA-G در سرم و جفت زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان سالم باردار به طور قابل توجهی کاهش یافته بود و نیز نتیجه گرفت که کاهش سطح HLA-G با پره‌اکلامپسی شدید در سه ماهه سوم بارداری همراه است(11).

مطالعه ما و مطالعات مشابه هم‌چنین نشان دادند علاوه بر این که کاهش سطح سرمی HLA-G سبب بروز پره‌اکلامپسی می‌شود، شدت ایجاد پره اکلامپسی هم به میزان این کاهش وابسته است، به گونه ای در افرادی که پره‌اکلامپسی شدید داشتند، غلظت HLA-G نسبت به گروه‌های دیگر به مراتب کم تر بود. این موضوع از چند جهت حائز اهمیت است، نخست از این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

نظر که اثبات کننده رابطه بین غلظت HLA-G و شدت پره اکلامپسی می‌باشد، یعنی این که ما در بیمارانی که پره اکلامپسی شدید دارند، می‌توانیم انتظار پایین بودن سطح HLA-G را داشته باشیم. دوم این که این موضوع می‌تواند تا حدودی ارزش پیش گوئی کننده غلظت HLA-G را در مورد بروز و یا حتی شدت پره‌اکلامپسی بیان کرده و در این زمینه کمک کننده باشد، به گونه‌ای که می‌توان در افراد مشکوک یا پرخطر، با اندازه‌گیری سطح سرمی HLA-G، بروز و یا شدت احتمالی پره‌اکلامپسی را در آن ها پیش‌بینی کرده و از رخداد اتفاقات بعدی پیش‌گیری کرد. البته در مطالعه ما هیچ نقطه برشی (cut of point) در مورد سطح سرمی HLA-G تعیین نشد، با این حال می‌توان در مطالعات آینده، با تعیین نقطه برش و پیگیری بیماران، ارزش پیش‌گوئی‌کنندگی HLA-G را سنجید. زیرا با اینکه پره‌اکلامپسی در نیمه دوم بارداری تعریف می‌شود، اما برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرمی HLA-G حتی در نیمه اول بارداری، ارزش پیش‌گوئی کننده دارد. به گونه‌ای که در مطالعه‌ای که توسط Yie و همکاران در سال 2005 در تورنتوی کانادا انجام شد، سطح سرمی HLA-G در سه ماهه اول و دوم بارداری اندازه‌گیری شد که براساس نتایج به دست آمده سطح سرمی HLA-G در سه ماهه اول و دوم بارداری در زنان مبتلا به پره‌اکلامسی به شکل معنی‌داری کم‌تر از زنان سالم بود. این مطالعه نشان داد که تعیین غلظت HLA-G ممکن است به عنوان یک پیش‌بینی کننده اولیه برای بروز پره‌اکلامپسی در زنان باردار مفید باشد(21).

در مطالعه حاضر هم‌چنین بیش‌ترین علائم بالینی مشاهده شده در بیماران به ترتیب شامل سردرد، تهوع، ادم اندام تحتانی و درد اپیگاستر بود که در همه موارد علائم بالینی در گروه پره‌اکلامپسی بیش از گروه افراد سالم بود. به هر حال بروز این علائم بالینی متعاقب افزایش فشار خون و تغییرات آزمایشگاهی در بیماران قابل توجیه است، در نتیجه محدودیت مطالعه ما می‌تواند مشخص نشدن این موضوع باشد که آیا تغییرات HLA-G ممکن است بر ایجاد علائم بالینی موثر باشد یا خیر.

رخ افروز و همکاران در مطالعه‌ای در سال 2018 ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن HLA-G 14bp و غلظت سرمی HLA-G در بیماران پره اکلامپتیک و سالم را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که پلی مورفیسم مادری HLAG 14bp اثری بر تکامل پره اکلامپسی نداشت اما سطح سرمی HLA-G در بیماران پره اکلامپتیک در تریمستر سوم نسبت به بیماران سالم کم تر بود. مطالعه آن‌ها فقط بر روی بیماران پره اکلامپسی خفیف انجام شد در حالی‌که در مطالعه ما هر دوگروه پره اکلامپسی خفیف و شدید مورد بررسی قرار گرفتند و مقایسه سطح سرمی HLA-G بین هر دوگروه انجام شد. در مطالعه آن‌ها نیز مانند مطالعه ما، پیشنهاد شد اندازه‌گیری HLA-G می‌تواند به‌عنوان یک مارکر موثر در پیش‌گویی زودهنگام پره اکلامپسی باشد(14).

در مطالعه ما همچنین میزان کراتینین و آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به گروه افراد سالم بیش‌تر و میانگین پلاکت کم‌تر بود. در افراد سالم، تولید پروتئین HLA-G محدود به تروفوبلاست، تیموس، قرنیه، ماتریکس ناخن، پانکراس و پیش سازهای اریتروئید و اندوتلیال می باشد. پروتئین HLA-G هم چنین در شرایط بدخیمی، عفونت‌های ویروسی، بیماری های خود ایمنی و التهابی و پس از پیوند عضو نیز مشاهده می شود(13). بنابراین با این که تغییرات کبدی و پلاکت‌ها در طی پره اکلامپسی اجتناب ناپذیر است، اما تاثیر تغییرات HLA-G در دوران بارداری بر کبد و پلاکت ها نیز تا کنون مورد توجه قرار نگرفته و به نظر نمی‌رسد تاثیر مستقیمی داشته باشد. با این حال مطالعات بیش‌تر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

نتایج جستجوهای انجام شده در پایگاه‌های علمی نشان دهنده این موضوع بود که مطالعه مقایسه ای سطح HLA-G بر روی شدت پره اکلامپسی برای اولین بار در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

کشور ایران اتفاق می‌افتد و با توجه به این نکته که در ایران تقریبا 15-10 درصد همه بارداری‌ها به دلیل افزایش فشارخون دچار عارضه شده و در 7 درصد موارد نیز پره‌اکلامپسی اتفاق می‌افتد(22)، اهمیت انجام این مطالعه در جهت بررسی یکی از علل مطرح شده در زمینه ایجاد پره‌اکلامپسی، قابل توجه می‌باشد امید است نتایج این مطالعه گامی موثر در جهت کمک به مطالعات آینده برای شناخت و کنترل بهتر پره‌اکلامپسی و عوارض آن برداشته باشد.

در نهایت با توجه به نتایج مطالعه ما و همچنین مطالعات مشابه، به نظر می‌رسد که یکی از عوامل موثر قطعی در ایجاد و پیشرفت پره‌اکلامپسی،کاهش تولید مولکول HLA-G در طی دوران بارداری می‌باشد که این موضوع می‌تواند ناشی از اختلال در بیان ژن آن باشد همچنین شدت ایجاد پره‌اکلامپسی نیز به میزان این کاهش وابسته است و در افرادی که پره‌اکلامپسی شدید دارند، غلظت HLA-G کم‌تر است. لذا این مسئله می‌تواند تا حدودی ارزش پیش‌گوئی‌کنندگی غلظت HLA-G را در مورد بروز ویا حتی شدت پره‌اکلامپسی بیان کند. با توجه به اهمیت بیماری پره اکلامپسی، بررسی این مولکول و مکانیسم بیان و اثر آن در جهت پیش‌بینی و هم‌چنین پیش‌گیری از پره اکلامپسی و حتی درمان آن قابل توجه می‌باشد. تعیین نقطه برش جهت بررسی دقیق ارزش پیش‌گویی‌کنندگی سطح HLA-G در ایجاد پره‌اکلامپسی و هم‌چنین بررسی علل کاهش HLA-G و راه کارهای مناسب در جهت افزایش آن در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشکده پزشکی ساری و هم‌چنین گروه زنان و زایمان و گروه ایمونولوژی به جهت همکاری شایسته و قابل توجه با این طرح و نیز از واحد توسعه و تحقیقات بالینی بوعلی در جهت مشاوره، گردآوری و نگارش مقاله، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. این طرح با تائید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی، با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.94-2001 تصویب شده است.

References

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman LB, et al. Williams Obstetrics, 25th ed. New York: McGraw-Hill Education. Medical; 2018.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet 2000; 356(9237): 1260-1265.
3. Hackmon R, Koifman A, Hyobo H, Glickman H, Sheiner E, Geraghty DE. Reduced third-trimester levels of soluble human leukocyte antigen G protein in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007; 197(3): 255. e1-e5.
4. Shobeiri SS, Abediankenari S, Lashtoo-Aghaee B, Rahmani Z, Esmaeili-Gorji B. Valuation of soluble human leukocyte antigen-G in peripheral blood of pregnant women with gestational diabetes mellitus. Caspian J Intern Med 2016; 7(3): 178-182 (Persian).
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet (London, England) 2005; 365(9461): 785-99.
6. Walker JJ. Pre-eclampsia. The Lancet. 2000; 356(9237): 1260-1265.
7. Abediankenari S, Eslami MB, Sarrafnejad A, Mohseni M, Larijani B. Dendritic cells bearing HLA-G inhibit T-Cell activation in type 1 diabetes. Iran J Allergy Asthma Immunol 2007; 6(1): 1-7 (Persian).
8. McMaster MT, Librach CL, Zhou Y, Lim KH, Janatpour MJ, DeMars R, et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. J Immunol 1995; 154(8): 3771-3378.
9. Jurisicova A, Casper RF, MacLusky NJ, Mills GB, Librach CL. HLA-G expression

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

during preimplantation human embryo development. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(1): 161-165.

10. Shobeiri SS, Rahmani Z, Hossein Nataj H, Ranjbaran H, Mohammadi M, Abediankenari S.Uterine Natural Killer Cell and Human Leukocyte Antigen-G1 and Human Leukocyte Antigen-G5 Expression in Vaginal Discharge of Threatened-Abortion Women: A Case-Control Study.J Immunol Res 2015; 2015: 692198.
11. Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(2): 525-529.
12. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. Int Immunol 1999; 11(5): 803-811.
13. Hackmon R, Koifman A, Hyodo H, Glickman H, Sheiner E, Geraghty DE. Reduced third-trimester levels of soluble human leukocyte antigen G protein in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007; 197(3): 255.e1-5.
14. Rokhafrooz S, Ghadiri A, Ghandil P, Ghafourian M, Hossaini SH, Daraei N, et al. Association between HLA-G 14bp Gene Polymorphism and Serum sHLA-G Protein Concentrations in Preeclamptic Patients and Normal Pregnant Women. Immunol Invest 2018; 47(6): 558-568.
15. Hviid TVF. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. Hum Reprod Update 2006; 12(3): 209-232.
16. Carosella ED, LeMaoult J. HLA-G: a look back, a look forward. Cell Mol Life Sci 2011; 68(3): 337-340.
17. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. Mol Hum Reprod 2000; 6(1): 88-95.
18. Zhao SC, Li ZB, He TQ, Yu CZ. Relationship between the expression of human leukocyte antigen G and preeclampsia. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2011; 46(10): 758-762.
19. Djurisic S, Hviid TV. HLA Class Ib Molecules and Immune Cells in Pregnancy and Preeclampsia. Front Immunol 2014; 5: 652.
20. Hsu P, Santner-Nanan B, Joung S, Peek MJ, Nanan R. Expansion of CD4(+) HLA-G(+) T Cell in human pregnancy is impaired in pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol 2014; 71(3): 217-228.
21. Yie SM, Taylor RN, Librach C. Low plasma HLA-G protein concentrations in early gestation indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 204-208.
22. Vahid Rodsari F, Ayati S, Ayatollahi H, Shakeri MT. Use of protein to creatinine ratio in a random urine sample for the detection of proteinuria in preeclampsia. J Med Council Iran 2009; 27(3): 329-335 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]