

ارتباط پلی مورفیسم(rs2243191T/C) ژن IL-19 با بروز پرهاکلامپسی در زنان باردار

زینب محمودیان، سیروس نعیمی^{*}، محمدمهدی مغنی باشی، مرضیه علیپور، خلیل خاشعی و رنامخواستی

گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۴ تاریخ وصول: ۱۳۹۹/۰۲/۰۶

زمینه و هدف: پرهاکلامپسی شایع‌ترین و در عین حال ناشناخته‌ترین بیماری وابسته به بارداری، عامل اصلی مرگ و میر مادران باردار در سراسر جهان می‌باشد. افزایش عوامل سیستمیک التهابی در نتیجه کاهش سطح سرمی سیتوکاین‌های ضدالالتهابی طی بارداری باعث شده است تا التهاب نقش کلیدی در پرهاکلامپسی داشته باشد. هدف از این مطالعه، تعیین و ارتباط بین پلی مورفیسم ژن انترلوکین ۱۹ با بروز پرهاکلامپسی در زنان باردار بود.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی - تحلیلی به صورت مورد شاهدی می‌باشد، که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد. جامعه آماری پژوهش شامل ۳۰۰ زن مراجعه کننده به بیمارستان ولی‌عصر(عج) کازرون می‌باشد که در دو گروه: ۱۵ زن مبتلا به بیماری پرهاکلامپسی به عنوان مورد و ۱۵۰ زن سالم باردار قادر هر گونه بیماری به عنوان شاهد انتخاب شدند. پس از نمونه‌گیری و استخراج DNA، پلی‌مورفیسم اشاره شده با روش ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری مجذورکاری و تی تست تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار در فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT ($p=0.05$) در موقعیت پلی‌مورفیسم rs2243191T/C ژن رمز کننده IL-19 بین زنان باردار مبتلا به پرهاکلامپسی و زنان باردار سالم می‌باشد. در فراوانی آلل‌های C و T این موقعیت اختلاف معنی‌دار بین دو گروه دیده نشد ($p=0.08$). به جز پارامتر تشنج ($p=0.002$) و سن بیمار ($p=0.15$) در مورد سایر فاکتورهایی دیگر مورد سنجش نظیر میزان دفع پروتئین در ادرار، ورم بیمار، فشار خون، کم کاری تیروئید، دیابت، سابقه سقط، سابقه ابتلا قبلی، چند قلوبی، نخست‌زایی و چندزایی اختلاف معنی‌داری بین گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به معنی‌دار بودن ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs2243191T/C و بروز پرهاکلامپسی، می‌توان حضور این پلی‌مورفیسم را به عنوان عامل پیش‌بینی کننده ایجاد پره اکلامپسی در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: پرهاکلامپسی، پلی‌مورفیسم، IL-19

*نویسنده مسئول: سیروس نعیمی، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه ژنتیک

Email:naeimis@kau.ac.ir

مقدمه

ایمونولوژیک باعث تغییر پاسخ‌های سیستمیک اینمی در طی بارداری شده و با راه اندازی فعل و انفعالاتی منجر به اختلال قابل توجهی در عملکرد اندوتیال مادری و آسیب به ارگان‌ها و بروز اشکال مختلف بیماری در بارداری می‌شود^(۶ و ۵). جفت در پاسخ به هایپوکسی با ترشح سیتوکاین‌های پیش التهابی بر عملکرد اینمی سیستمیک مادر تأثیر گذاشت و باعث بروز پاسخ التهابی می‌شود^(۷ و ۸). اگرچه التهاب در طول بارداری ضروری است، اما تشدید آن منجر به ابر‌اکلامپسی می‌شود. در بارداری‌های طبیعی اعضای ابر خانواده اینترلوکین ۱۰ با عملکرد ضدالتهابی خود از بروز التهاب مفرط جلوگیری به عمل می‌آورند^(۹-۱۱). اینترلوکین ۱۹ به عنوان عضوی از این خانواده با عملکرد درجهت تعديل واکنش‌های التهابی مانع از انتشار میانجیگرهای التهاب نظیر TNF-α شده و التهاب را کنترل می‌کند^(۱۲).

پژوهشگران نقص در عملکرد اینترلوکین ۱۹ و سطح کاهش یافته سایر اعضای ابر خانواده اینترلوکین ۱۰ را با سقطهای خود به خودی و پره اکلامپسی مرتبط دانسته و بر نقش آنها در سلامت بارداری تأکید کرده‌اند^(۱۳-۱۷). تعدادی از پژوهش‌ها با توجه به تأثیر چند شکلی‌های ژنتیکی بر فنوتیپ و عملکرد محصول ژن، علت نقص عملکردی یا کاهش سطح سرمی سیتوکاین‌های ضدالتهاب را حضور برخی از پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های رمزکننده آنها ذکر کرده‌اند. در این رابطه مطالعه انجام شده در سال

پرهاکلامپسی نوعی سندروم اختصاصی حاملگی و شایع‌ترین عارضه طبی در بارداری است که همراه خون‌ریزی و عفونت یکی از سه علت مرگ زنان باردار محسوب می‌شود^(۱). این سندروم با فشار خون سیستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک ۹۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر، همراه با دفع ادراری پرتوئین به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا نسبت پرتوئین به کراتینین ۳/۰ یا بیشتر در ادرار و یا وجود پایدار پرتوئین به میزان ۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نمونه‌های تصادفی ادرار بعد از هفته بیست بارداری تعریف می‌شود^(۲).

پرهاکلامپسی با شیوع ۵ درصدی در کل حاملگی‌ها، از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان مشکل جهانی سلامت زنان معرفی شده است، چرا که می‌تواند به سمت بروز اکلامپسی و تشنجات تهدید کننده حیات پیش رود^(۴ و ۳). علی‌رغم پژوهش‌های فراوانی که جهت کشف علت یا علل این بیماری صورت گرفته است، ولی اتیولوژی و پاتولوژی آن هنوز به میزان زیادی در پرده ابهام می‌باشد^(۱).

به نظر می‌رسد پرهاکلامپسی یک سندروم هتروژنیک است که همیشه در مسیرهای پاتوفیزیولوژیک یکسانی ایجاد نمی‌شود، بلکه در اثر تعامل مجموعه‌ای از عوامل پیچیده رخ می‌دهد. به عنوان مثال تعامل میان عوامل جفتی و سازگاری‌های

و همچنین پروتئینوری $\leq 3/0$ گرم در ادرار ۲۴ ساعته با ≤ 1 در تست نواری ادرار بودند، از بین مراجعین به بیمارستان ولی عصر(عج) کازرون برای بررسی-های ملکولی بیشتر در فاصله زمانی دی ماه ۹۵ لغایت خرداد ۹۶ انتخاب شدند. به منظور انتخاب زنان گروه مورد، ابتدا تمام مراجعین تشخیص داده شده با بیماری پره‌اکلامپسی به عنوان کاندید شرکت در مطالعه انتخاب شدند و پس از بررسی سوابق بالینی، زنانی که سابقه‌ی هرگونه بیماری‌های داخلی داشتند از مطالعه خارج شدند. زنان گروه شاهد (۱۵: زن) از بین زنان باردار سالمی که برای انجام معاینات معمول به آن بیمارستان مراجعه کرده بودند و از نظر سن بارداری و محل زندگی با گروه بیمار همسان بودند، انتخاب شدند. خصوصیات دموگرافیک جمعیتی زنان بررسی شده در جدول ۱ آرایه شده است.

پس از اخذ رضایت نامه از افراد مورد مطالعه و پر کردن پرسشنامه، ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری گردید. پس از جمع‌آوری کلیه نمونه‌ها، DNA به روش Salting out به وسیله کیت شرکت(GeNet Bio, Korea) استخراج شد. تعیین پلی‌مورفیسم rs2243191T/C با استفاده از روش ARMS- PCR و در حضور ۵ آغازگر انجام گرفت(جدول ۲).

مخلوط واکنش PCR در حجم نهایی ۲۱ میکرولیتر شامل؛ ۳/۵ میکرولیتر H_2O (آب مقطیر

۲۰۰۵ خبر از وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم موقعیت ۱۰۸۲- پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰، با میزان تولید کاهش یافته آن داد(۱۸). در سال ۲۰۱۲ نیز ارتباط بین چندشکل‌های ژن‌های رمز کننده‌ی ابر خانواده اینترلوکین ۱۰ با سطح سرمی کاهش یافته این سیتوکاین‌ها در مبتلایان به آرژی اثبات شد(۱۹). در سال ۲۰۱۳ حساسیت بیشتر و مقاومت به درمان نسبت به عفونت هپاتیت در افراد آلوده به این ویروس در نتیجه کاهش تولید سیتوکاین‌ها به خاطر حضور چندشکلی در ژن رمز کننده آنها دیده شد(۲۰)، لذا هدف از این مطالعه تعیین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن انترلوکین ۱۹ با بروز پره‌اکلامپسی در زنان باردار بود.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی به صورت مورد شاهدی می‌باشد، که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد. جامعه آماری پژوهش شامل ۳۰۰ زن مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر(عج) کازرون می‌باشد که در دو گروه: ۱۵۰ مبتلا به بیماری پره‌اکلامپسی به عنوان مورد و ۱۵۰ زن سالم باردار فاقد هر گونه بیماری به عنوان شاهد انتخاب شدند. ۱۵۰ زن باردار مبتلا به بیماری پره‌اکلامپسی که دارای فشارخون سیستولی ≤ 140 میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولی ≤ 90 میلی‌متر جیوه با دو بار تکرار و حداقل ۶ ساعت فاصله زمانی

محصول PCR، برای آلل C و T بر روی ژل آگارز ۲ درصد در ولتاژ ۸۵ ولت به مدت ۱۰ دقیقه الکتروفورز گردید و باندهای ظاهر شده با استفاده از UV Transilluminator مشاهده گردیدند(شکل ۱). داده‌های جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری مجدول رکای و تی تست تجزیه و تحلیل شدند.

استریل)، ۰/۵ میکرولیتر(۳۹۰ پیکومول) از هر پرایمر کنترل رفت و کنترل برگشت، ۱ میکرولیتر(۳۹۰ پیکومول) از هر پرایمر رفت و پرایمر آلل‌های C و T، ۱۲/۵ میکرولیتر مترمیکس (Ampliqon، Odense، Denmark) ۲x PCR Master Mix Red. Mg cl2 ۱ میکرولیتر DNA ژنومیک آماده شد و تحت برنامه دمایی - زمانی قرار گرفت(جدول ۳).

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک زنان سالم و بیمار مبتلا به پرهاکلامپسی

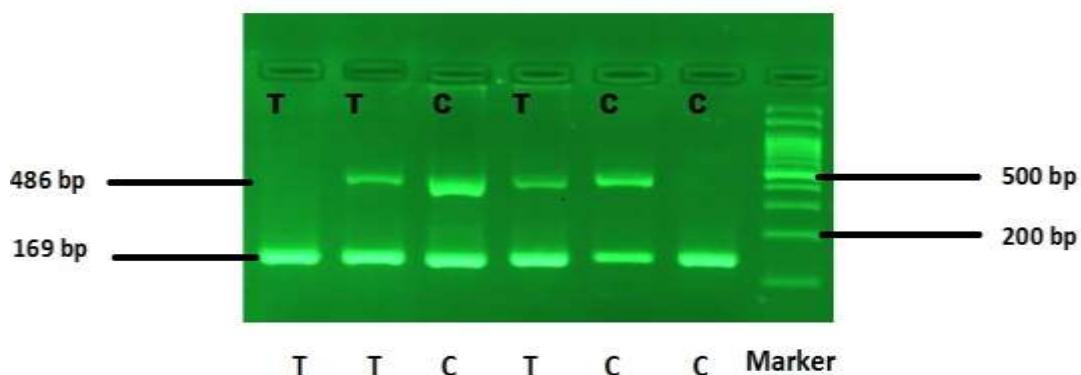
خصوصیات	بیمار (n=۱۵۰) میانگین ± انحراف معیار	کنترل (n=۱۵۰) میانگین ± انحراف معیار	سطح معنی‌داری
میانگین سن (سال)	۳۰/۰۹±۶/۸۷	۲۷/۲۳±۴/۸۶	>/۳۳۹
دامنه سنی (سال)	۴۸-۱۶	۳۸-۱۶	-
شاخص توده بدنی (کیلوگرم / مترمربع)	۲۵/۸۳±۳/۴۷	۲۶/۱۹±۳/۶۰	.۰/۲۱۴
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۵۱/۸۴±۱۰/۷۸	۱۰۹/۳۷±۱۱/۰۷	</۰/۰۱
فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۹۴/۹۵±۶/۸۸	۶۴/۸۵±۹/۰۲	</۰/۰۱

جدول ۲: مشخصات پرایمرهای مورد مطالعه

نام آغازگر	ژن	توالی آغازگر ۳'-۵'	طول
224F		5'- ACC TCA GGG AAG ATG T -3'	۱۶
224-C	IL-19 (rs2243191T/C)	5'- CCT TGT CAT CAA GCT GAC G -3'	۱۹
224-T		5'- CCT TGT CAT CAA GCT GAC A -3'	۱۹
Control-F		5'- CCT CTG CAC AGT TTG GAC -3'	۱۸
Control-R		5'- TCT CAG CAA TCC AGG -3'	۱۵

جدول ۳: برنامه دمایی - زمانی PCR جهت تکثیر قطعه rs2243191T/C

۱	واسرشتگی اولیه	۹۵°C	۵ دقیقه
۲	واسرشتگی	۹۵°C	۳۰ ثانیه
۳	اتصال	۴°C	۳۰ ثانیه
۴	گسترش	۷۲°C	۳۰ ثانیه
۵	گسترش نهایی	۷۲°C	۱ تکرار
		۵ ثانیه	۱ تکرار
			گسترش نهایی



شکل ۱. محصول ARMS-PCR حاصل از تکثیر ژن ۱۹-IL در موقعیت rs2243191T/C

کای نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی هر دو آلل C و T در موقعیت rs2243191T/C وجود ندارد ($p=0.208$) (پلی‌مورفیسمی) (جدول ۵).

نتایج بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم با فاکتورهای پاراکلینیکالی مورد نظر تحقیق از جمله؛ تشنج، میزان دفع پروتئین در ادرار، ورم بیمار، فشار خون، سن شروع، کم کاری تیروئید، دیابت، سابقه سقط، سابقه ابتلا قبلی، چندقولی، نخست‌زایی و چندزایی نشان داد که رابطه معنی‌داری بین واریانت rs2243191T/C با پارامترهای

یافته‌ها

مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT با rs2243191T/C در بیماران و گروه کنترل نتایج حاصل از آزمون مرربع کای ارتباط معنی‌داری را بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT در موقعیت پلی‌مورفیسمی rs2243191T/C نشان داد ($p=0.05$) (جدول ۴).

مقایسه فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل‌های C و T در موقعیت پلی‌مورفیسمی rs2243191T/C در بیماران و گروه کنترل نتایج حاصل از آزمون مرربع

چندقولبی($p=0.084$)، نخست‌تازایی($p=0.041$) و چندزایی($p=0.053$) با پلی مورفیسم مذکور ارتباط معنی‌داری در گروه بیمار و کنترل دیده نشد(جدول ۶).

تشنج($p=0.003$) و سن بیمار($p=0.015$) بین گروه بیمار و کنترل وجود دارد؛ این در حالی است که میان سایر پارامترهای دیگر مورد بررسی همچون میزان دفع پرتوشن در ادرار($p=0.067$)، ورم بیمار($p_{CAT}=0.176$)، فشارخون($p=0.016$)، کم کاری تیروئید($p=0.021$)، دیابت($p=0.025$)، سابقه سقط($p=0.018$)، سابقه ابتلا قبلی($p=0.036$)،

جدول ۴: مقایسه فراوانی ژنتیپ‌های CT و TT در موقعیت پلی‌مورفیسم rs2243191T/C در بیماران مبتلا به پرده‌اکلامپسی و گروه کنترل

سطح معنی‌داری	IL19rs2243191T/C						گروه
	مجموع کل نمونه‌ها	مقایسه TT با CC	مقایسه CT با TT	TT	CT	CC	
۰/۰۰-۱۵۰				۰/۶۰-۹۰	۰/۲۸-۵۷	۰/۲-۳	کنترل
۰/۰۰-۱۵۰				۰/۵۸/۶۶-۸۶	۰/۳۴/۶۶-۵۲	۰/۸-۱۲	بیمار
۰/۰۰-۲۰۰				۰/۵۸/۶۶-۱۷۶	۰/۳۶/۳۳-۱۰۹	۰/۵-۱۵	تعداد کل نمونه‌ها
۰/۰۵	۰/۰۲۱	۰/۸۴۹					سطح معنی‌داری
	۴/۱۸۶	۰/۹۵۵					OR
	۱۵/۳۴۸-۱/۱۴۲	۱/۵۴۰-۰/۵۹۲					CI 95%

* confidence interval (CI)

جدول ۵: مقایسه فراوانی آللهای C و T در موقعیت پلی‌مورفیسم rs2243191T/C در بیماران مبتلا به پرده‌اکلامپسی و گروه کنترل

CI 95%	OR	P Chi-square Test	مجموع کل نمونه‌ها	IL19rs2243191T/C		گروه
				T	C	
۸۷۷/۰-۸۶۸/۱	۱/۲۷۶	۰/۲۰۸	۰/۸۰۰-۳۰۰	۰/۷۹-۲۳۷	۰/۲۱-۶۳	کنترل
			۰/۸۰۰-۳۰۰	۰/۷۴/۶۶-۲۲۴	۰/۲۵/۳۳-۷۶	بیمار
			۰/۸۰-۶۰۰	۰/۷۶/۸۳-۴۶۱	۰/۲۳/۱۶-۱۳۹	تعداد کل نمونه‌ها

* confidence interval (CI)

* Odds Ratio (OR)

* confidence interval (CI)

جدول ۶: بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs2243191T/C با فاکتورهای پاراکیلینیکالی تشنج، میزان دفع پروتئین در ادرار، ورم بیمار، فشارخون، سن شروع، کم کاری تیروئید، دیابت، سابقه سقط، سابقه ابتلا قبلی، چندقولویی، نخست‌زایی و چندزایی در بیماران مبتلا به پرهاکلامپسی و گروه کنترل

سطح معنی‌داری	جمع کل نمونه‌ها (تعداد-درصد)	ژنوتیپ‌ها (تعداد-درصد)			ویژگی‌ها
		TTp	CTp	CCp	
تشنج					
+/+۰۳	.+/۱۰۰-۱	۰-۰	۰-۰	۱۰۰-۱	دارد
	.+/۱۰۰-۱۴۹	۵۷/۷-۸۶	۲۴/۹-۵۲	۷/۴-۱۱	ندارد
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	تعداد کل نمونه‌ها
					دفع پروتئین در ادرار
					ندارد
	.+/۱۰۰-۵۳	۵۸/۵-۳۱	۲۴-۱۸		تریس
+/۵۶۷	.+/۱۰۰-۱۸	۶۱/۱-۱۱	۲۳/۳-۶	۷/۵-۴	۱+
	.+/۱۰۰-۴۶	۶۰/۹-۲۸	۲۷-۱۷	۵/۶-۱	۲+
	.+/۱۰۰-۱۵	۵۳/۳-۸	۲۶/۷-۴	۲/۲-۱	۳+
	.+/۱۰۰-۱۴	۵۰-۷	۲۵/۷-۵	۲۰-۳	۴+
	.+/۱۰۰-۴	۲۵-۱	۵-۰-۲	۱۴/۳-۲	
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۲۵-۱	تعداد کل نمونه‌ها
				۸-۱۲	
میزان ورم بیمار					
	.+/۱۰۰-۲۳	۷۲/۹-۱۷	۱۷/۴-۴	۸/۷-۲	ندارد
	.+/۱۰۰-۹۱	۵۰-۵-۴۶	۲۸/۵-۳۵	۱۱-۱۰	۱+
+/۱۷۶	.+/۱۰۰-۲۵	۶-۰-۱۵	۴۰-۱۰	...	۲+
	.+/۱۰۰-۱۱	۷۲/۷-۸	۲۷/۳-۳	...	۳+
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۳	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	تعداد کل نمونه‌ها
					فشار خون
					فشار خون خفیف
+/۸۱۶	.+/۱۰۰-۱۱۶	۵۸/۶-۶۸	۲۲/۸-۳۸	۸/۶-۱۰	فشار خون متوسط
	.+/۱۰۰-۲۶	۵۲/۸-۱۴	۴۲۲-۱۱	۳/۸-۱	فشار خون شدید
	.+/۱۰۰-۸	۵۰-۴	۳۷/۵-۳	۱۲/۵-۱	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	سن شروع بیماری
					>۲۵ سال
+/۰۱۵	.+/۱۰۰-۱۰	۵-۰-۵	۱-۱	۴۰-۴	<۲۵ سال
	.+/۱۰۰-۱۰۹	۵۶/۹-۶۲	۲۷/۶-۴۱	۵/۵-۶	
	.+/۱۰۰-۳۱	۶۱/۳-۱۹	۲۲/۳-۱۰	۶/۵-۳	
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	تعداد کل نمونه‌ها
					کم کاری تیروئید
					دارد
+/۳۲۱	.+/۱۰۰-۱۷	۷۰/۶-۱۲	۲۹/۴-۵	...	ندارد
	.+/۱۰۰-۱۲۳	۵۵/۶-۷۴	۲۵/۳-۴۷	۹-۱۲	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	دیابت
					دارد
					ندارد
+/۲۲۵	.+/۱۰۰-۹	۴۴/۴-۴	۵۵/۶-۵	...	سابقه سقط
	.+/۱۰۰-۱۴۱	۵۸/۲-۸۲	۲۳/۳-۴۷	۸/۵-۱۲	دارد
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	ندارد
					تعداد کل نمونه‌ها
					سابقه ابتلا
					دارد
+/۴۱۸	.+/۱۰۰-۳۰	۴۶/۷-۱۴	۴۳/۳-۱۳	۱۰-۳	ندارد
	.+/۱۰۰-۱۲۰	۶۰-۷۷	۲۲/۵-۳۹	۷/۵-۹	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	سابقه قبلي ابتلا
					دارد
					ندارد
+/۶۲۶	.+/۱۰۰-۱۳	۶۹/۲-۹	۲۲/-۳	۷/۷-۱	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۳۷	۵۶/۲-۷۷	۲۵/۸-۴۹	۸-۱۱	چندقولویی
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	دارد
					ندارد
					تعداد کل نمونه‌ها
					زنان نخست‌زای
+/۴۴۱	.+/۱۰۰-۱۴۴	۵۸/۳-۸۴	۳۲-۴۹	۷/۶-۱۱	زنان نخست‌زای کنترل
	.+/۱۰۰-۶	۲۲/۲۳-۲	۵۰-۳	۱۶/۷-۱	زنان نخست‌زای بیمار
	.+/۱۰۰-۱۵۰	۵۷/۳-۸۶	۲۴/۷-۵۲	۸-۱۲	تعداد کل نمونه‌ها
					نخست‌زایی
					زنان نخست‌زای
+/۰۸۹	.+/۱۰۰-۷۴	۶۰/۸۱-۴۵	۲۷/۸۲-۲۸	۱/۲۱-۱	زنان نخست‌زای بیمار
	.+/۱۰۰-۶۳	۵۸/۷۳-۳۷	۲۱/۷۴-۲۰	۹/۵۲-۶	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۳۷	۵۹/۸۵-۸۲	۲۵/۳-۴۸	۵/۱-۷	چندزایی
					زنان چندزایی کنترل
					زنان چندزایی بیمار
+/۴۵۳	.+/۱۰۰-۷۶	۵۹/۲۱-۴۵	۲۸/۱۵-۲۹	۲/۶۲-۲	زنان چندزایی بیمار
	.+/۱۰۰-۸۷	۵۶/۲۲-۴۹	۲۶/۷۸-۲۲	۶/۸۹-۶	تعداد کل نمونه‌ها
	.+/۱۰۰-۱۶۳	۵۷/۶۶-۹۴	۲۷/۴۲-۶۱	۴/۹۰-۸	

بحث

ضدالتهابی در مبتلایان به پره‌اکلامپسی کاهش می‌یابد(۲۳). نتایج حاصل از پژوهش‌های هول، اشنایدر و چالیس نیز اشاره به ارتباط سطح سرمی‌کاهش یافته اعضای ابر خانواده اینترلوکین ۱۰ با بروز پره‌اکلامپسی دارد(۲۴ و ۲۵). در دسته دیگری از پژوهش‌ها محققین ارتباط بین چند شکل‌های ژنتیکی سیتوکاین‌های ضد التهابی را با میزان سطح سرمی‌آنها مورد ارزیابی قرار داده‌اند. برای مثال کمالی نشان داد که حضور نوکلئوتید G در موقعیت ۱082 - ژن اینترلوکین ۱۰ مبتلایان به پره‌اکلامپسی باعث کاهش سطح سرمی آن می‌شود(۲۶). چن نشان داد که حضور پلی‌مورفیسم‌های rs153109 و rs17855750 در ژن رمز کننده IL-27 استعداد ابتلا به پره‌اکلامپسی را افزایش می‌دهند(۲۷). در این مطالعه نیز ارتباط حضور پلی‌مورفیسم rs2243191T/C در ژن rs2243191T/C با بیماری پره‌اکلامپسی در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصله نشان داد که علی‌رغم وجود ارتباط معنی‌دار در فراوانی آلل‌های C و T در موقعیت rs2243191T/C ژن رمز کننده IL-1A بین زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار سالم، در فراوانی ژنوتیپ‌های CC و CT در موقعیت پلی‌مورفیسمی مذکور بین زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری وجود دارد. با توجه به این که تعداد افراد دارای ژنوتیپ CC در گروه بیمار ۱۲ نفر و در گروه کنترل ۲ نفر گزارش شده است، به نظر می‌رسد احتمال ابتلا به پره‌اکلامپسی برای افراد دارای این

پره‌اکلامپسی با شیوع ۵ درصدی در کل حاملگی‌ها، از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان مشکل جهانی سلامت زنان معرفی شده است، چرا که می‌تواند به سمت بروز اکلامپسی و تشنجات تهدید کننده حیات پیش رود(۴ و ۳). نقص در عملکرد اینترلوکین ۱۹ و سطح کاهش یافته سایر اعضای ابر خانواده اینترلوکین ۱۰ با پره‌اکلامپسی مرتبط دانسته شده است(۱۳-۱۷). با توجه به تأثیر چند شکل‌های ژنتیکی بر فنوتیپ و عملکرد محصول ژن، احتمالاً علت نقص عملکردی یا کاهش سطح سرمی‌سیتوکاین‌های ضدالتهاب حضور برخی از پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های رمزکننده آنها باشد، لذا هدف از این مطالعه تعیین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۹ با بروز پره‌اکلامپسی در زنان باردار بود.

در حالی که پاسخ التهابی خفیف و کنترل شده عملأ برای یک بارداری موفق سودمند می‌باشد، تشديد آن در نتیجه القاء سیتوکاین‌های پیش التهابی به واسطه هیپوکسی جفتی از یک سو و عدم سرکوب آن به دلیل پایین بودن سطح سرمی‌سیتوکاین‌های ضدالتهابی از سوی دیگر، منجر به بروز پره‌اکلامپسی می‌شود. نقش سطح سرمی‌سیتوکاین‌های ضدالتهابی در بارداری‌های موفق اثبات شده است. هنسی و وو مای بیان کردند که سطح سرمی‌کاهش یافته اینترلوکین ۱۰ با وقوع سقط خود به خودی و بروز پره‌اکلامپسی در ارتباط می‌باشد(۲۲ و ۲۱). کیلان طی پژوهشی منتشر کرد که سطح سرمی‌سیتوکاین‌های

نتیجه‌گیری

با توجه به معنی دار بودن ارتباط بین پلیمورفیسم rs2243191T/C و بروز پره‌اکلامپسی که تأکید کننده نقش زمینه ژنتیکی در بروز این بیماری است، می‌توان حضور این پلیمورفیسم را به عنوان عامل پیش‌بینی کننده ایجاد پره‌اکلامپسی در نظر گرفت.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون با کد اخلاق IR.IAU.KAU.REC.1398.004 همکاری صمیمانه کلیه عزیزانی که نهایت همکاری را در اجرای این پژوهش داشتند، کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

ژنوتیپ بیشتر باشد. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ نیز نشان داد شد که ژنوتیپ CC ژن L-28B در مبتلایان به هپاتیت با پاسخ ویروسی بسیار سریع مرتبه می-باشد(۲۸). به طور مشابه در بررسی دیگری در سال ۲۰۱۶ حضور ژنوتیپ CC ژن L-6 با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی مرتبه دانسته شد(۲۹). همچنین در مطالعه حاضر ارتباط این پلیمورفیسم با فاکتورهایی نظیر: تشنج، میزان دفع پرتوئین در ادرار، ورم بیمار، فشارخون، سن شروع، کم کاری تیروئید، دیابت، سابقه سقط، سابقه ابتلا قبلی، چندقولی، نخست‌زایی و چندزایی بررسی شد. در مورد سایر موارد به جز پارامترهای تشنج و سن بیمار ارتباط معنی‌داری با پلیمورفیسم rs2243191T/C دیده نشد، اما از آنجایی که بروز پره‌اکلامپسی به احتمال زیاد نتیجه تداخل عمل چندین ژن پلی‌مورفیک می‌باشد(۳۰)، عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین یک پلی‌مورفیسم ژنی با فاکتورهای خطر بیماری دور از انتظار نخواهد بود، لذا بهتر است جهت دستیابی به ارزیابی مطمئن‌تر وضعیت پلی‌مورفیسم در ژن‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرد.

اگرچه انجام آنالیز ژنومی‌جهت پی بردن به حضور چندشکلی با محدودیت‌هایی همچون عدم وجود آزمایشگاه‌های مجهز در تمام مناطق و هزینه‌های زیاد همراه است، اما پیشنهاد می‌شود غربالگری مادران بر اساس حضور این پلی‌مورفیسم جهت پیش‌بینی و تشخیص زود هنگام آن و کاهش مرگ و میر مادران باردار، صورت گیرد.

REFERENCES

- 1.Taghizadeh ZI, Rezaeipour A, Kazemnejad AN, Golboni F. Effect of positive predictive value of serum hematocrit levels on early detection of preeclampsia. *J Hayat* 2009; 15(2): 39-45.
- 2.Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links?. *Current Hypertension Reports* 2013; 15(6): 590-9.
- 3.Sharma A ,Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and Inflammatory Markers (TNF-a, IL-6 and IL-8) in Pre-Eclamptic, Normotensive Pregnant and Healthy Non-Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58 (1): 21-30.
- 4.Van Lerberghe W. The World Health Report 2005: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005; 41-58.
- 5.Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(4): 225-39.
- 6.Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4): 389-5.
- 7.Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 177-82.
- 8.Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2505-12.
- 9.Lamarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(6): 480-5.
- 10.Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59(2): 161-73.
- 11.Helmut F, Simon H, Heide K. The interleukin- 10 family of cytokines. *Trends of Immunology*. 2002; 23(2): 89-96
- 12.Sakurai N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Hiramatsu N, Maeshima A, Kaneko Y, et al. Expression of IL-19 and its receptors in RA: potential role for synovial hyperplasia formation. *Rheumatology* 2008; 47(6): 815-20.
- 13.Golara M, Benedict A, Jones C, Randhawa M, Poston I, Shennan AH. Inflationary oscillometry provides accurate measurement of blood pressure in preeclampsia. *BJOG* 2002;109(10): 1143-7.
- 14.Waugh J, Bell SC, Kilby M, Seed P, Blackwell C, Shennan AH, et al.Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive proteinuria: a study of diagnostic accuracy? *BJOG* 2005; 112(4): 412-7.
- 15.Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urianlysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4): 769-77.
- 16.Martin JN JR, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe pre-eclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome lassification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1373-84.
- 17.Redman CW, Bonnar J, Beilin L.Early platelet consumptionin pre-eclampsia. *Br Med J* 1978; 6111: 467-9.
- 18.Yilmaz V, Yentur SP, Saruhan-Direskeneli G. IL-12 and IL-10 polymorphisms and their effects on cytokine production. *Cytokine* 2005; 30(4): 188-94.
- 19.Chen TK, Lee JH, Yu HH, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Association between human IL-10 gene polymorphisms and serum IL-10 level in patients with food allergy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2012; 111(12): 686-92.
- 20.Pasha HF, Radwan MI, Hagrass HA, Tantawy EA, Emara MH. Cytokines genes polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on susceptibility to infection and response to therapy. *Cytokine* 2013; 61(2): 478-84.
- 21.Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999; 163(6): 3491-5.
- 22.Wu MY, Chen HF, Chen SU, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Increase in production of interleukin-10 early after implantation is related to the success of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46(6): 386-92.
- 23.Keelan JA, Mitchell MD. Placental cytokines and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2706-27.
- 24.Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J Nutr* 2007; 137(1): 194-9.

- 25.Schneider BG, Camargo MC, Ryckman KK, Sicinschi LA, Piazuelo MB, Zabaleta J, et al. Cytokine polymorphisms and gastric cancer risk: an evolving view. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(2): 157–62.
- 26.Kamali-Sarvestani E, Kiany S, Gharesi-Fard B, Robati M. Association study of IL-10 and IFN- γ gene polymorphisms in Iranian women with preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2006; 72(1-2): 118-26.
- 27.Chen P, Gong Y, Pu Y, Wang Y, Zhou B, Song Y, Zhang L. Association between polymorphisms in IL-27 gene and pre-eclampsia. *Placenta* 2016; 37: 61-4.
- 28.Riva E, Scagnolari C, Turriziani O, Antonelli G. Hepatitis C virus and interferon type III (interferon- λ 3/interleukin-28B and interferon- λ 4): genetic basis of susceptibility to infection and response to antiviral treatment. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; 20(12): 1237-45.
- 29.Reichert S, Schlitt A, Benten AC, Hofmann B, Schaller HG, Schulz S. Data on IL-6 c.-174 G> C genotype and allele frequencies in patients with coronary heart disease in dependence of cardiovascular outcome. *Data in Brief* 2016; 8: 1295-9.
- 30.Redman CW, Jacobson SL, Russell R. Hypertension in pregnancy. *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice* 2010;10: 50.

Association of *IL-19* Gene Polymorphism (rs2243191T / C) with Occurrence of Preeclampsia in Pregnant Women

Mahmmodian Z, Naeimi S*, Moghanibashi MM, Alipour M, Khashei Varnamkhasti K

Department of Genetics, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Received: 25 April 2020 Accepted: 04 July 2020

Abstract

Background & aim: Preeclampsia is the most common and at the same time the most unknown pregnancy-related disease, is the leading cause of death in pregnant women worldwide. Increased systemic inflammatory factors as a result of decreased serum levels of anti-inflammatory cytokines during pregnancy have caused inflammation to play a key role in preeclampsia. The aim of this study was to determine the relationship between interleukin 19 gene polymorphism and the incidence of preeclampsia in pregnant women.

Methods: The present descriptive-analytical case-control study was conducted in 2017 at the Islamic Azad University, Kazerun Branch. The statistical population of the study included 300 women referred to Valiasr Hospital of Kazerun, which were divided into two groups: 150 women with preeclampsia were selected as the case and 150 healthy pregnant women were selected as the control. After sampling and DNA extraction, the rs2243191T/C polymorphism was examined by ARMS-PCR method. The collected data were analyzed using chi-square and t-test.

Results: a significant difference was seen in the frequency of CC, CT and TT genotypes ($p = 0.05$) in the rs2243191T / C polymorphism position of IL-19 gene encoding among pregnant women with Preeclampsia and pregnant women are healthy. There was no significant difference between the two groups in the frequency of C and T alleles ($p = 0.208$). Apart from seizure parameter ($p = 0.003$) and patient age ($p = 0.015$) for other factors measured such as protein excretion in urine, patient inflammation, blood pressure, hypothyroidism, diabetes, history of abortion, History of previous infection, multiplication, primiparous and multiplicity No significant differences were observed between the patient and control groups.

Conclusion: Due to the significant association between rs2243191T/C polymorphism and the occurrence of preeclampsia, the presence of this polymorphism can be considered as a predictor of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Polymorphism, IL-19

*Corresponding author: Naeimi S, Department of Genetics , Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

Email: Naeimis@kau.ac.ir

Please cite this article as follows:

Mahmmodian Z, Naeimi S, Moghanibashi MM, Alipour M, Khashei Varnamkhasti K. Association of *IL-19* Gene Polymorphism (rs2243191T / C) with Occurrence of Preeclampsia in Pregnant Women. Armaghane-danesh 2020; 25(6): 780-791.