

## The relationship between serum interleukin-10 (IL-10) and preeclampsia in pregnant women in the third trimester in Bandar Abbas

Khazaei-Koohpar M<sup>1</sup>, Azin-Alavi<sup>2\*</sup>

1- Student of Obstetrics and Gynecology, Molecular Medicine Research Center, Hormozgan Health Institute, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, I.R. Iran.

2- Molecular Medicine Research Center, Hormozgan Health Institute, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, I.R. Iran.

Received: 2019/05/30 | Accepted: 2019/12/21

### Abstract:

**Background:** Preeclampsia is one of the important factors in maternal and fetal mortality and it seems that changes in immunological factors such as auto antibodies and the presence of various cytokines contribute to the disease. This study aimed to determine the relationship between serum Interleukin-10 (IL-10) levels in pregnant women and preeclampsia during the third trimester of pregnancy in Bandar Abbas, southern Iran.

**Materials and Methods:** In this case-control study, 60 pregnant women were examined in two groups of case and control. All mothers were in the third trimester of pregnancy. Sixty pregnant women were included in the study, of which 30 women had preeclampsia (case group) and 30 women had normal blood pressure (control group). After selecting the subjects, 5cc blood samples were collected from the case group and control group. Then, the level of IL-10 was measured in the serum sample. Data were analyzed by t-student and Mann-Whitney tests.

**Results:** The mean IL-10 level among the mothers in the case group was 22.25 and it was 38.75 in the control group. IL-10 was significantly lower among mothers in the case group ( $P < 0.001$ ). The statistical analysis in this study demonstrated that if IL-10 is increased by one unit, the risk of preeclampsia decreases by 1.36 times ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** Considering the results of this study, it seems that serum levels of IL-10 play a significant role in the incidence of preeclampsia among pregnant mothers. These findings can be used for diagnostic and therapeutic purposes.

**Keywords:** Preeclampsia, Interleukin-10, Pregnancy

**\*Corresponding Author:**

**Email:** alavimedic@yahoo.com

**Tel:** 0098 9173615827

**Fax:** 0098 763 371 0371

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2020; Vol. 23, No 6, Pages 657-663*

Please cite this article as: Khazaei-Koohpar M, Azin-Alavi. The relationship between serum interleukin-10 (IL-10) and preeclampsia in pregnant women in the third trimester in Bandar Abbas. *Feyz* 2020; 23(6): 657-63.

# ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ و پره‌اکلامپسی در زنان باردار در طی سه ماهه سوم بارداری در بندرعباس

مریم خزائی کوهپیر<sup>۱</sup>، آذین علوی<sup>۲\*</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** پره‌اکلامپسی یکی از عوامل مهم در مرگ‌ومیر مادر و جنین به شمار می‌رود و به نظر می‌رسد تغییرات در عوامل ایمنولوژیک مانند اتوآنتی‌بادی‌ها و حضور سیتوکین‌های مختلف بر بیماری تأثیر می‌گذارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ و پره‌اکلامپسی در زنان باردار در طی سه ماهه سوم بارداری در بندرعباس بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۶۰ زن باردار در دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. تمام مادران در سه ماهه سوم بارداری بودند. ۶۰ زن باردار که ۳۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی بودند (گروه مورد) و ۳۰ زن با فشارخون طبیعی (گروه شاهد) در این مطالعه شرکت کردند. پس از انتخاب آزمودنی‌ها، ۵ سی‌سی نمونه خون از گروه مورد و شاهد گرفته شد. سپس سطح اینترلوکین ۱۰ در نمونه سرمی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های t-student و من-ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**نتایج:** میانگین سطح اینترلوکین ۱۰ در مادران گروه مورد ۲۲/۲۵ و در مادران گروه شاهد ۳۸/۷۵ بود. سطح اینترلوکین ۱۰ در مادران گروه مورد به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P < 0/001$ ). آنالیز آماری در این مطالعه نشان داد که اگر اینترلوکین ۱۰ یک واحد افزایش یابد، شانس ابتلا به پره‌اکلامپسی به میزان ۱/۳۶ برابر ( $P < 0/001$ ) کاهش می‌یابد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ در بروز پره‌اکلامپسی در مادران باردار نقش مهمی را ایفا می‌کند. این یافته‌ها می‌تواند برای اهداف تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** پره‌اکلامپسی، اینترلوکین ۱۰، بارداری

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۹۸، صفحات ۶۶۳-۶۵۷

## مقدمه

سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و مولکول‌های اتصال، هم توسط سلول‌های اندوتلیال عروق و هم توسط تروفوبلاست تولید می‌شوند و در تنظیم میان‌کنش تروفوبلات-اندوتلیال نقش دارند [۴]. تغییر در TGF- $\beta$ 1، E-cadherin و IL-10 در ایجاد فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک شروع‌کننده این اختلال مشاهده شده است [۴]. بیش از یک دهه است که نقش سیتوکین‌ها در سیستم ایمنی مادر در بروز پره‌اکلامپسی مشخص شده است [۳]. یکی از مهم‌ترین اشکالات التهاب سیستمیک در پره‌اکلامپسی، کاهش Th2 برای داشتن یک بارداری سالم و در نتیجه غالبیت پاسخ ایمنی از نوع Th1 است [۵]. لنفوسیت‌های T کمکی CD4+ به دو زیرمجموعه Th1 و Th2 قابل تقسیمند که سلول‌های Th1 سیتوکین‌های التهابی چون اینترفرون گاما و TNF- $\alpha$  تولید می‌کنند و سلول‌های Th2 سیتوکین‌های ضد التهابی چون اینترلوکین‌های ۴، ۱۰ و ۱۳ تولید می‌کنند [۶]. افزایش Th1 و تغییر نسبت Th1/Th2 در بارداری با پره‌اکلامپسی با افزایش سیتوکین‌های التهابی به‌خصوص در سه ماهه دوم و سوم همراه است [۲]. در پره‌اکلامپسی تولید سیتوکین‌های التهابی افزایش و سیتوکین‌های ضد التهابی نظیر IL-4 و IL-10 کاهش می‌یابد [۷]. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ناحیه پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰، در هر دو ناحیه پروموتری، دیستال و پروگزیمال، با

پره‌اکلامپسی یکی از شایع‌ترین اختلالات مؤثر بر بارداری‌ها است که حدود ۳ تا ۷ درصد از بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این اختلال با میزان بالای مرگ‌ومیر در مادران در ارتباط است [۱]. پره‌اکلامپسی با فشارخون بالا در نیمه دوم بارداری شناسایی شده که پروتئینوری معنی‌دار هم به همراه آن رخ دهد [۲]. این اختلال هم بر روی مادر و هم نوزاد تأثیر می‌گذارد [۳]. عوامل مختلفی در بروز پره‌اکلامپسی دخیل است، به‌طوری‌که به نظر می‌رسد استعداد ژنتیکی، ناسازگاری ایمنولوژیک و نواقص ذاتی در تمایز تروفوبلاست در بروز این اختلال نقش داشته باشند. عوارض پاتوبیولوژیک پره‌اکلامپسی نظیر فشارخون بالا، فعال شدن چرخه انعقادی و افزایش نفوذپذیری عروق، این اختلال را به‌عنوان یک اختلال سلول اندوتلیالی معرفی می‌نمایند.

۱. دانشجوی تخصص جراحی زنان و زایمان، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده سلامت هرمزگان، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
۲. دانشیار، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده سلامت هرمزگان، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول:

دوره‌نویس: ۰۳۷۱۰۳۷۱۰۳۳۷۱-۰۷۶

تلفن: ۰۹۱۷۳۶۱۵۸۲۷

پست الکترونیک: alavimedic@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۸/۹/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۳/۹

## مواد و روش‌ها

طراحی و تنظیم مطالعه: این مطالعه مورد-شاهدی روی زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان آموزشی خلیج فارس در بندرعباس در سال ۱۳۹۶ انجام شد.

معیارهای ورود: معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱. رضایت افراد برای شرکت در مطالعه

۲. سن بارداری در سه‌ماهه سوم

۳. سن بین ۱۸ تا ۳۶ سال

۴. بارداری تک‌قلویی

معیارهای خروج: معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از ابتلا به فشارخون مزمن، دیابت، بیماری‌های کبدی، بیماری‌های مزمن کلیوی و اختلالات خودایمنی.

نمونه‌گیری: نمونه‌گیری به صورت آسان [در دسترس] می‌باشد. در این مطالعه ۶۰ زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان آموزشی خلیج فارس در بندرعباس مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان (HUMS.REC. 1396.104) انجام شد. ۳۰ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی در گروه مورد قرار گرفتند و ۳۰ زن (مادران باردار سالم) که علائم پره‌اکلامپسی (از جمله علائم ظاهری نظیر سردرد، درد اپیگاستر، تاری دید، تهوع، استفراغ و ادم و نتایج آزمایشگاهی نظیر فشارخون، پروتئینوری، پلاکت، کراتینین و...) نداشتند، در گروه شاهد قرار گرفتند. برای محاسبه حجم نمونه، مطالعات مشابه به دقت مورد بررسی قرار گرفت و حجم نمونه طبق مطالعه Makris و همکاران [۱۳] به دست آمد. باتوجه به معیارهای ورود و پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران، ۳۰ زن باردار با فشارخون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، در سه‌ماهه سوم بارداری، پروتئینوری و تشخیص اولیه پره‌اکلامپسی به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. ۳۰ زن (مادران باردار سالم) باردار بدون سابقه فشارخون بالا و دفع پروتئین در گروه شاهد قرار گرفتند. تعیین این که آیا فرد از پره‌اکلامپسی رنج می‌برد، بر اساس معیارهای تجویز شده انجام شد. وقوع علائم در حین مشاهدات و آزمایش‌های بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و نیز تشخیص متخصص، بیماری را تأیید کرد. همچنین شدت بیماری بر اساس جدول شماره ۱ تعیین شد. در ادامه ۵ سی‌سی نمونه خون از گروه مورد و شاهد جمع‌آوری شد. نمونه‌های هر فرد در یک سرنگ جمع‌آوری و ذخیره و نمونه‌های سرم بعد از سانتریفیوژ جدا شد. سپس نمونه‌ها کدگذاری و به آزمایشگاه مهر تهران ارسال شد. در این مرحله، سطح اینترلوکین ۱۰ در نمونه‌های سرم با استفاده از

اهمیت عملکردی توصیف شده است. از آنجا که پلی‌مورفیسم‌ها (چندشکلی‌ها) در نواحی تنظیمی ژن‌های سیتوکین می‌توانند سطح بیان آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند، ممکن است به استعداد افراد در ابتلا به بیماری‌های خاص مربوط باشند. با توجه به اثبات اهمیت اینترلوکین ۱۰ در دوران بارداری، چندین محل پلی‌مورفیک در مناطق تنظیم‌کننده از جمله 1082A/G (rs1800896) -، 819C/T (rs1800871) و 592C/A (rs1800872) - از نظر ارتباط بالقوه با پره‌اکلامپسی به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته، به‌طوری‌که توانایی آن‌ها در تغییر بیان سطح ژن اینترلوکین ۱۰ گزارش شده است. چندین مطالعه نشان داده که بین پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۰ و خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی همبستگی وجود دارد، اما نتایج آن‌ها متناقض است. به‌عنوان مثال در مطالعه Vural و همکاران بر روی ۱۰۱ زن دچار پره‌اکلامپسی در استانبول مشخص شد که وجود پلی‌مورفیسم 1082AA- در اینترلوکین ۱۰ باعث افزایش معنی‌دار ۳/۳۸ برابری پره‌اکلامپسی نسبت به افراد دارای پلی‌مورفیسم 1082GG در این ژن شد [۸]. در حالی‌که در مطالعه Daher و همکاران در برزیل بر روی زنان سفید و سیاه‌پوست مشخص شد که در سفیدپوستان با پره‌اکلامپسی، پلی‌مورفیسم 1082AA- نسبت به سفیدپوستان بدون پره‌اکلامپسی درصد بیشتری را نشان می‌دهد [۹]. در مطالعه Sowmya و همکاران بر روی ۸۸ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۱۰۰ زن باردار بدون پره‌اکلامپسی هیچ تفاوت معنی‌داری بین داشتن پلی‌مورفیسم‌های G/G، G/A و A/A در موقعیت 1082- پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰ یافت نشد [۱۰]. در مطالعه Yang و همکاران با متآنالیز نتایج حاصل از مطالعات قبلی مشخص شد که علت تناقض بین مطالعات مختلف در همراهی پلی‌مورفیسم - 1082 G/A و پره‌اکلامپسی ممکن است منطقه جغرافیایی نقش داشته باشد. به‌طوری‌که در گروه‌های مورد مطالعه آسیایی و آمریکای جنوبی، وجود آلل G با ریسک پره‌اکلامپسی همراه بود. اما این همراهی با گروه‌های اروپایی و آمریکای شمالی مشاهده نشد. همچنین در مورد دو گروه آفریقایی و اروپا-آسیایی به‌خاطر وجود یک مطالعه مرتبط این مقایسه انجام نشد [۱۱]. با این حال علت دقیق این اختلال هنوز مشخص نشده است و نیاز به مطالعات گسترده‌تری دارد [۱۲، ۱۱]. باتوجه به این که سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ در زنان باردار با پره‌اکلامپسی در جمعیت‌های مختلف تحت تأثیر عواملی چون علل ژنتیکی تغییر می‌یابد، هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ و پره‌اکلامپسی در زنان باردار در طی سه‌ماهه سوم بارداری در بندرعباس بود.

بعد از شستشو و حذف ناخالصی‌ها، سوپسترای آنزیم (TMB) اضافه و OD نمونه‌ها توسط دستگاه ELISA reader در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. در کیت، میزان ضریب انحراف تست‌ها کمتر از ۱۰ درصد تعیین شده بود.

کیت‌های Human IL-10 ELISA (MyBiosource، آمریکا) اندازه‌گیری شد. در این کیت از پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای پوشانده شده با آنتی IL-10 پلی‌کلونال استفاده شد. بعد از افزودن سرم و شستشوی مطابق کیت، کمپلکس پراکسیداز-آویدین اضافه شد.

جدول شماره ۱- شاخص‌های مربوط به شدت بیماری پره‌اکلامپسی

اختلال	خفیف	شدید
فشارخون دیاستولی	کمتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه	بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌متر جیوه
فشارخون سیستولی	کمتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه	بیشتر یا مساوی ۱۶۰ میلی‌متر جیوه
سردرد	ندارد	دارد
اختلالات بینایی	ندارد	دارد
درد قسمت فوقانی شکم	ندارد	دارد
الگوری	ندارد	دارد
تشنج (اکلامپسی)	ندارد	دارد
کراتینین سرم	طبیعی	بالا
ترومبوسیتونی ( $100,000/l$ )	ندارد	دارد
بالا بودن ترانس آمینازهای سرمی	حداقل	قابل توجه
محدودیت رشد جنین	ندارد	آشکار است
ادم ریوی	ندارد	دارد

با  $P=0/001$  گزارش شد. همچنین میانگین سطح اینترلوکین ۱۰ در گروه دارای پره‌اکلامپسی ( $22/5 \text{ pg/ml}$ ) نسبت به گروه بدون پره‌اکلامپسی ( $38/75 \text{ pg/ml}$ ) کاهش معنی‌داری ( $P<0/001$ ) نشان داد (نمودار شماره ۱). از آنجایی که شاخص توده بدنی مادران در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری داشت، به عنوان متغیر مخدوش‌کننده در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای پیش‌بینی‌کننده در پره‌اکلامپسی، متغیرهایی که بین دو گروه متفاوت بودند ( $P<0/2$ )، در تجزیه و تحلیل رگرسیون چند متغیره گنجانده شد (جدول شماره ۳). پس از کنترل اثر شاخص توده بدنی به‌عنوان متغیر مخدوش‌کننده، اثر اینترلوکین ۱۰ بر اساس رگرسیون لجستیک معنی‌دار بود. به عبارت دیگر، با توجه به نتایج جدول شماره ۳، اگر اینترلوکین ۱۰ یک واحد افزایش یابد، شانس ابتلا به پره‌اکلامپسی به میزان  $1/36$  برابر ( $P=0/001$ ) کاهش می‌یابد. همچنین، شاخص توده بدنی مادران، شانس ابتلا به پره‌اکلامپسی را افزایش می‌دهد و شانس ابتلا به پره‌اکلامپسی به ازای هر واحد شاخص توده بدنی مادران ( $P=0/001$ ) به میزان  $1/76$  برابر افزایش می‌یابد. همچنین ارتباط سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ و پره‌اکلامپسی در زنان باردار بر اساس شدت بیماری مورد مطالعه قرار گرفت. ابتدا، نرمالیت متغیر اینترلوکین ۱۰ در دو گروه شدت پره‌اکلامپسی (خفیف و شدید) با آزمون کولموگروف-اسمیرنف تأیید و سپس از Independent t-test برای بررسی

#### تحلیل داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ تجزیه و تحلیل شد. داده‌های کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار تجزیه و تحلیل شد و متغیرهای کیفی با استفاده از جداول فرکانسی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه، سن مادر، سن حاملگی و اینترلوکین ۱۰ جزء متغیرهای مستقل بودند. در حالی که شاخص توده بدنی متغیر مخدوش‌کننده و ابتلا به پره‌اکلامپسی متغیر وابسته است. جهت بررسی نرمالیت این متغیرها از آزمون کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. توزیع متغیرهای سن مادر، سن حاملگی و شاخص توده بدنی دارای توزیع نرمال بود. از این‌رو، برای مقایسه این متغیرها از آزمون t-student استفاده شد (جدول شماره ۲). سطح معنی‌داری برای مطالعه حاضر  $0/05$  بود. اما توزیع متغیر اینترلوکین ۱۰ دارای توزیع نرمال نبود، بنابراین برای مقایسه این متغیر در دو گروه از آزمون من ویتنی استفاده شد (نمودار شماره ۱).

#### نتایج

خصوصیات زنان باردار مورد مطالعه با پره‌اکلامپسی (گروه مورد) و بدون پره‌اکلامپسی (گروه شاهد) در جدول شماره ۲ ذکر شده است. به‌طوری که بین سن مادر و همچنین سن بارداری در زمان نمونه‌گیری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. اما میزان BMI (شاخص توده بدنی) گروه مورد بیشتر از گروه شاهد

ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ و پره اکلامپسی، ...

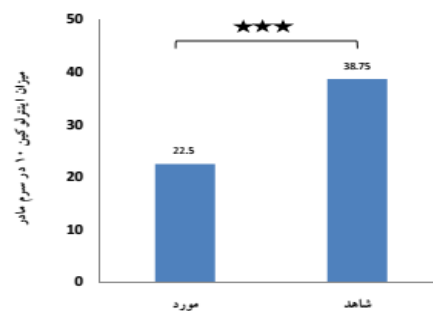
دارند. در این مطالعه با بررسی ۳۰ زن باردار با پره اکلامپسی، کاهش سطح سرمی اینترلوکین ۱۰ در مقایسه با ۳۰ زن باردار بدون پره اکلامپسی گزارش شد. افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی چون IL-15 و TNF- $\alpha$  و کاهش سطح سیتوکین‌های ضدالتهابی همچون IL-10 ممکن است باعث پاسخ‌های التهابی در زنان باردار دچار پره اکلامپسی در ماه‌های آخر شود [۳]. IL-10 به‌عنوان یک سیتوکین کلیدی در پاسخ‌های Th2 در یک حاملگی طبیعی سه نقش مهم را ایفا می‌کند: تشکیل موفق جفت، کنترل التهاب و تنظیم عملکرد عروق و نقص در عملکردهای IL-10 در بارداری منجر به پره اکلامپسی می‌شود [۱۳]. در مطالعه Makris و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر روی ۱۲ زن مبتلا به پره اکلامپسی (گروه مورد) کاهش سطح اینترلوکین ۱۰ نسبت به ۳۱ زن باردار بدون پره اکلامپسی (گروه شاهد) مشاهده شد. در این مطالعه مشخص شد که زنان با ژنوتیپ AA در پرموتر IL-10 سطح بیان کمتری از این ژن را نسبت به پلی‌مورفیسم‌های AG و GG داشتند [۱۴]. در مطالعه‌ای Peraçolia و همکاران بر روی ۹۵ زن باردار با پره اکلامپسی زودهنگام و ۱۴۲ زن با پره اکلامپسی دیرهنگام نشان دادند سطح IL-10 خون در زنان با پره اکلامپسی زودهنگام به میزان بیشتری کاهش یافت [۱۵]. در مطالعه Weel و همکاران بر روی ۲۰ زن بدون پره اکلامپسی، ۴۰ زن با پره اکلامپسی زودهنگام و ۸۰ زن با پره اکلامپسی دیرهنگام مشخص شد که سطح IL-10 جفتی، در افراد با پره اکلامپسی نسبت به افراد بدون پره اکلامپسی کاهش یافته بود. همچنین در پره اکلامپسی زودهنگام این کاهش نسبت به پره اکلامپسی دیرهنگام کاهش بیشتری نشان داد [۱۶]. در مطالعه حاضر نیز مشابه با بسیاری از مطالعات، کاهش سطح معنی‌دار اینترلوکین ۱۰ در مادران با پره اکلامپسی (۲۲/۲۵) در مقایسه با مادران گروه شاهد (۳۸/۷۵) مشاهده شد. یک مطالعه توسط Orange و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان داد که مهار اینترلوکین ۱۰ به‌طور قابل‌توجهی موجب کاهش جفت‌های اینترلوکین ۱۰ و افزایش فشار متوسط شریانی می‌شود [۱۷]. نتایج مطالعات انجام‌شده توسط Benian و همکاران [۴] علاوه بر این که رابطه مثبتی بین IL-10 جفت و فشارخون را نشان داده است؛ رابطه مثبتی بین IL-10 گردش خون و فشارخون دیاستولیک را نیز گزارش کرده است. مطالعه Hanna و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان داد که سطوح اینترلوکین ۱۰ در سه‌ماهه اول و دوم بارداری بالاتر از سه‌ماهه سوم بود که نشان‌دهنده نقش اینترلوکین ۱۰ در دوران بارداری به‌عنوان یک عامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است [۱۸]. در مطالعات انجام‌شده توسط Plevyak و همکاران، Makhseed و همکاران و رضایی و همکاران مشخص شد که

ارتباط بین شدت بیماری و مقدار نشانگر فوق استفاده شد که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/94$ ) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۲- مقایسه ویژگی‌های مادران باردار مبتلا به

پره اکلامپسی با گروه مادران غیر مبتلا به پره اکلامپسی

ویژگی	T	P
سن مادر	مورد	۲۶/۸±۵/۰۵
	شاهد	۲۶/۴±۴/۱۶
سن حاملگی در زمان نمونه‌گیری (هفته بارداری)	مورد	۳۵±۳/۸۹
	شاهد	۳۴/۹۸±۳/۸۲
BMI	مورد	۲۸/۱۵±۳/۴۵
	شاهد	۲۴/۴۵±۲/۸۵



نمودار شماره ۱- بررسی سطح سرمی IL-10 برحسب pg/ml در زنان باردار. کاهش سطح معنی‌دار IL-10 در زنان با پره اکلامپسی (گروه مورد) در مقایسه با زنان باردار بدون پره اکلامپسی (گروه شاهد) مشاهده شد.  $P < 0/001$  برای سطح IL-10 با آنالیزهای الیزا به‌دست آمد.

جدول شماره ۳- نتایج تحلیل لجستیک رگرسیون عوامل مرتبط با

پره اکلامپسی

متغیر	ضریب رگرسیون (β)	EXP (β)	سطح اطمینان ۹۵ درصد	P
شاخص توده بدنی	۰/۵۶۵	۱/۷۶	(۲/۴۴, ۱/۲۶)	۰/۰۰۱
اینترلوکین ۱۰	-۰/۳۱۱	۱/۳۶	(۰/۶۱, ۰/۸۸)	۰/۰۰۱

جدول شماره ۴- ارتباط بین شدت پره اکلامپسی و اینترلوکین ۱۰

شدت	تعداد	X ± SD	P
خفیف	۲۰	۱۰۹/۳۴±۵/۰۴	۰/۹۴
شدید	۱۰	۱۰۹/۱۶±۶/۹۲	۰/۹۴

## بحث

پره اکلامپسی یکی از عوارض اواخر حاملگی است [۱۲] که عوامل مهمی از جمله پاسخ ایمنی بدن مادر در بروز آن نقش

پلی مورفیسیم‌های ژنی مشاهده شده است. با این حال یکی از دلایل پره‌اکلامپسی در زنان باردار در استان هرمزگان می‌تواند همراهی پلی مورفیسیم‌های خاص با کاهش سطح IL-10 در این افراد باشد که به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز می‌باشد. از آنجایی که سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که در مراحل مختلف ساخته می‌شوند و دارای نیمه عمر کوتاه هستند، ممکن است آماده‌سازی سرم افراد در زمان‌های مختلف در دوران بارداری انجام شود و این ممکن است منجر به تغییر سطح این سیتوکین شود. بنابراین توصیه می‌شود در مطالعات آینده، زنان با سابقه این بیماری به‌طور منظم در دوران بارداری تحت نظارت قرار گیرند و سطح سرمی سیتوکین‌ها در هر سه مرحله از دوران سه‌ماهه بارداری بررسی شود.

#### نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی دارای سطوح پایین‌تری از اینترلوکین ۱۰ نسبت به زنان بدون پره‌اکلامپسی بودند. این یافته‌ها می‌تواند برای اهداف تشخیصی و درمانی در آینده مورد استفاده قرار گیرد.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دانشجویی با کد ۹۶۰۱۲۷ می‌باشد. نویسندگان این مقاله از راهنمایی‌های مشاوران مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید محمدی کمال تشکر و قدردانی را دارند. همچنین از کلیه پرسنل و مدیران بیمارستان خلیج فارس به خاطر کمک‌ها و پشتیبانی‌های بی‌شائبه آن‌ها قدردانی می‌نماییم.

#### References:

- [1] Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res* 2014; 6(1): 1-7.
- [2] Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol* 2014; 5: 244.
- [3] Kalantar F, Rajaei S, Heidari AB, Mansouri R, Rashidi N, Izad MH, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-15 and interleukin-10 in patients with pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnant women. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2013; 18(6): 463-6.
- [4] Benian A, Madazli R, Aksu F, Uzun H, Aydin S. Plasma and placental levels of interleukin-10, transforming growth factor-beta1, and epithelial-cadherin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2): 327-31.

کمبود اینترلوکین ۱۰ با پیامدهای حاملگی نامطلوب مانند سقط مکرر (RSA)، زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی همراه است [۲۱-۱۹]. با توجه به این‌که اینترلوکین ۱۰ یک سیتوکین مهم و کلیدی در زنان باردار است و اثرات مهاری بر پاسخ‌های ایمنی Th1 دارد، بنابراین کاهش سطح آن در زنان باردار می‌تواند پاسخ‌های التهابی و در نتیجه پره‌اکلامپسی را به همراه داشته باشد [۱۱]. در نتیجه می‌توان کاهش سطح اینترلوکین ۱۰ را در زنان باردار به‌عنوان یک زنگ خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی در استان هرمزگان معرفی نمود تا تمهیدات پزشکی مناسب برای این گروه از مراجعان به بیمارستان‌ها در صورت وجود انجام شود. در مطالعات انجام‌شده تاکنون، تغییرات ژن اینترلوکین ۱۰ در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی گزارش شده است. با این حال، در برخی از مطالعات، هیچ ارتباطی بین ژن اینترلوکین ۱۰ و ریسک پره‌اکلامپسی وجود ندارد. به‌عنوان نمونه Shaper و همکاران گزارش کردند که هیچ ارتباطی بین پره‌اکلامپسی و پلی مورفیسیم ژن اینترلوکین ۱۰ در زنان باردار وجود ندارد [۲۲]. همچنین Sowmya و همکاران هیچ تفاوت معنی‌داری بین داشتن پلی مورفیسیم‌های G/A، G/G و A/A در موقعیت 1082- پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰ در زنان باردار با پره‌اکلامپسی نیافتند [۱۰]. Yang و همکاران با متاآنالیز نتایج حاصل از مطالعات قبلی پیشنهاد کردند که علت تناقض بین مطالعات مختلف در همراهی پلی مورفیسیم 1082 G/A- و پره‌اکلامپسی ممکن است تفاوت در منطقه جغرافیایی باشد [۱۱]. هرچند دلایل دیگری از جمله نقش دیگر ژن‌ها و به عبارتی زمینه ژنتیکی افراد در هر منطقه ممکن است در ارتباط بین پلی مورفیسیم‌ها و انواع بیماری‌ها نقش داشته باشد و این امر مختص پره‌اکلامپسی نباشد، چون در بیماری‌های چند عاملی از جمله انواع سرطان‌ها نیز در بعضی جوامع ارتباط با بعضی

- [5] Szarka A, Rigo J, Jr., Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol* 2010; 11: 59.
- [6] Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Ponnampalam S, Teoh TG, Bennett PR. Changes in the Th1:Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J2. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 416739.
- [7] Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol* 2014; 5: 253.
- [8] Vural P, Degirmencioglu S, Saral NY, Demirkan A, Akgul C, Yildirim G, et al. Tumor

necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(1): 64-71.

[9] Daher S, Sass N, Oliveira LG, Mattar R. Cytokine genotyping in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55(2): 130-5.

[10] Sowmya S, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A. Evaluation of Interleukin-10 (G-1082A) Promoter Polymorphism in Preeclampsia. *J Reprod Infertil* 2013; 14(2): 62-6.

[11] Yang W, Zhu Z, Wang J, Ye W, Ding Y. Evaluation of association of maternal IL-10 polymorphisms with risk of preeclampsia by A meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2014; 18(12): 2466-77.

[12] Kalkunte S, Nevers T, Norris WE, Sharma S. Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2011; 88(2): 165-9.

[13] Cubro H, Kashyap S, Nath MC, Ackerman AW, Garovic VD. The Role of Interleukin-10 in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(4): 36.

[14] Makris A, Xu B, Yu B, Thornton C, Hennessy A. Placental deficiency of interleukin-10 (IL-10) in preeclampsia and its relationship to an IL10 promoter polymorphism. *Placenta* 2006; 27(4-5): 445-51.

[15] Peracoli JC, Bannwart-Castro CF, Romao M, Weel IC, Ribeiro VR, Borges VT, et al. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early-from late-onset preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2013; 100(2): 129-34.

[16] Weel IC, Baergen RN, Romao-Veiga M,

Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS, et al. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157584.

[17] Orange S, Horvath J, Hennessy A. Preeclampsia is associated with a reduced interleukin-10 production from peripheral blood mononuclear cells. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(1): 1-8.

[18] Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol* 2000; 164(11): 5721-8.

[19] Plevyak M, Hanna N, Mayer S, Murphy S, Pinar H, Fast L, et al. Deficiency of decidual IL-10 in first trimester missed abortion: a lack of correlation with the decidual immune cell profile. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(4): 242-50.

[20] Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MM. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49(5): 308-18.

[21] Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit* 2002; 8(8): CR607-10.

[22] Shaper AG, Kear J, Macintosh DM, Kyobe J, Njama D. The platelet count, platelet adhesiveness and aggregation and the mechanism of fibrinolytic inhibition in pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 433.