مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۱۱، بهمن ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

ارتباط بین پلی مورفیسم ژن گلوتاتیون پراکسیداز۱ (*GPX1pro198Leu*) با بیماری پره اکلامپسی در جنوب ایران

مرضیه علیپور: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

سیروس نعیمی: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران (* نویسنده مسئول) naeimis@kau.ac.ir

محمد مهدی مغنی باشی: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

خلیل خاشعی ورنامخواستی: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

زینب محمودیان: گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

چکیده

زمینه و هدف: نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد پره اکلامپسی به دلیل افزایش نیاز جفت به اکسیژن واضح می‌باشد. گلوتاتیون پراکسیداز ۱، با کاهش هیدروژن پراکسید از سلول در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند. به نظر می‌رسد حضور برخی از پلی مورفیسم‌ها در این آنزیم باعث کاهش فعالیت آن شود. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم GPX1pro198Leu ژن گلوتاتیون پراکسیداز۱ با بیماری پره اکلامپسی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مورد- شاهدی که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد، ۱۵۰ زن مبتلا به بیماری پره‌اکلامپسی به عنوان مورد و۱۵۰ زن سالم باردار فاقد هر گونه بیماری به عنوان شاهد انتخاب شدند. پس از نمونه گیری و استخراج DNA، پلی‌مورفیسم اشاره شده با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار در فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT (P_{GPX1}=۰/۰۴۷) در موقعیت پلی مورفیسم Gpx1Pro 198Leu ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ 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_{GPX1}=۰/۶۷۱). بجز پارامتر چند زایی (P_{GPX1}=۰/۰۱۸). در مورد سایر فاکتورهایی دیگر مورد سنجش اختلاف معنی‌داری بین گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به معنی‌دار بودن ارتباط بین پلی‌مورفیسم GPX1pro198Leu و بروز پره اکلامپسی می‌توان حضور این پلی مورفیسم را به عنوان عامل پیش بینی کننده‌ی ایجاد پره اکلامپسی در نظر گرفت.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

GPX1،

پلی مورفیسم،

پره‌اکلامپسی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۱۲

تاریخ چاپ: ۹۹/۱۱/۰۷

شیوه استناد به این مقاله:

Alipour M, Naeimi S, Moghanibashi MM, Khashei Varnamkhasti Kh, Mahmmodian Z. Association between Glutathione peroxidase1 gene (GPX1pro198Leu) polymorphism with preeclampsia in south of Iran. Razi J Med Sci. 2021;27(11):39-48.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;27(11):39-48. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Association between Glutathione peroxidase1 gene (GPX1pro198Leu) polymorphism with preeclampsia in south of Iran

Marzieh Alipour: Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
Siros Naeimi: Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran (*Corresponding author) naeimis@kau.ac.ir
Mohammad Mahdi Moghanibashi: Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
Khalil Khashei Varnamkhasti: Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
Zeynab Mahmmodian: Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Abstract

Background & Aims: Preeclampsia is a common and serious hypertensive disorder affecting approximately 5-8 % of pregnancies. This disease associated with increased blood pressure more than 140/90 mmHg in the second half of pregnancy and proteinuria more than 300 mg/24 h and is considered as one of the three leading causes of maternal and fetal mortality and related complications. This complication is a systemic disorder and can lead to difficulties in the mother, such as kidney and liver dysfunction. As well as, the risk of injury in the fetus, such as fetal growth restriction, which is considered as one of the most important causes of neonatal mortality, is common. Oxidative stress is an imbalance between the production of ROS and antioxidant defences, resulting in increased levels of ROS with resultant damage of cellular components including DNA, proteins and lipids. Normal pregnancy is characterised by a low grade oxidative stress; there are increased circulating levels of oxidised low-density lipoproteins and a reduction in total antioxidant capacity in pregnant women when compared with non-pregnant women. Excessive oxidative stress is generally thought to be involved in the pathology of many pregnancy-related disorders such as fetal growth restriction (FGR), preeclampsia and miscarriage. Dysfunctional placentation is proposed to provoke a hypoxic reperfusion injury causing elevated oxidative stress in preeclampsia. By 10–12 weeks' gestation in normal pregnancy maternal blood flow in the placenta causes a local increase in oxygen and elevation in the activity of the antioxidant enzymes. One of the most relevant enzymatic antioxidants is glutathione peroxidase (GPx). Currently there is no treatment for preeclampsia except delivery of the placenta and the baby, with the attendant risk of iatrogenic prematurity and significant neonatal morbidity and mortality. As a result, intensive research endeavours have focused on defining the molecular mechanisms of preeclampsia and the identification of new pre symptomatic biomarkers of the condition. It seems that the polymorphisms in the *Glutathione peroxidase1 gene* is one of the leading causes of the disease. This study aimed of this study was to evaluate the relationship between *Glutathione peroxidase1 gene* (GPX1pro198Leu) polymorphism with preeclampsia.
Methods: In the present case-control study conducted at Islamic Azad University of Kazerun in 2017, 150 preeclampsia patients with systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg with two repetitions and at least 6 hours apart and also Proteinuria /00.3 g in 24-hour urine with ≥ +1 were in urine strip test were selected from patients referred to Vali-e-Asr Hospital in Kazerun for further molecular studies. In order to select women in the case group, first all diagnosed with preeclampsia were selected as candidates for the study, and after reviewing the clinical history, women with a history of any internal diseases were excluded from the study. The women in the control group (150 women) were selected from healthy pregnant women who had referred to the hospital for routine examinations and were matched to the patient group in terms of gestational age and place of residence. 5 ml of peripheral blood was collected from the subjects. Then DNA was extracted by salting out method. Polymorphism was determined using PCR-RFLP method. Data were analyzed using SPSS software and Chi-square statistical test.
Results: Results showed that the products of each genotype appeared on the gel as bands of 261 and 75 bp for CC homozygotes, 336, 261 and 75 bp for CT heterozygotes and 336 bp for TT

Keywords
GPX1,
Polymorphism,
Preeclampsia

Received: 03/10/2020
Published: 26/01/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

homozygotes. The results of chi-square test showed a significant relationship between the control group and the patient in the frequency of CC, CT and TT genotypes in the GPx1Pro 198Leu polymorphism position (P_{GPX1}=0.047). There was no significant relationship between the control group and the patient in the frequency of both C and T alleles in the Gpx1Pro198Leu polymorphic position (P_{GPX1}=0.671). The results of the study of the relationship between Gpx1Pro 198Leu polymorphism and paraclinical factors, including; Severity of preeclampsia, urinary protein excretion, patient swelling, age at onset of disease, primi para, multiple pregnancy, previous history of preeclampsia, history of miscarriage, diabetes mellitus and hypothyroidism showed that except for the multipara parameter (P_{GPX1}=0. 018) Significant relationship between other parameters studied such as Severity of preeclampsia (P_{GPX1}=0.209), urinary protein excretion (P_{GPX1}=0.710), patient swelling (P_{GPX1}=0.419), age at onset of disease (P_{GPX1}=0.069), primipara (P_{GPX1}=0/160), previous history of Preeclampsia (P_{GPX1}=0.539), history of miscarriage (P_{GPX1}=0.708), diabetes mellitus (P_{GPX1}=0.110) and hypothyroidism (P_{GPX1}=0.221) with the mentioned polymorphism was not seen in the patient and control groups.

Conclusion: Due to serious risks of preeclampsia to mothers and infants, identifying markers that can predict the risk of this outcome is importance. Researchers have linked the gene polymorphisms to individual disease susceptibility and response to drug, and suggest that their presence may be a predictor of disease risk. In the present study, the relationship between *Glutathione peroxidase1 gene* (GPX1pro198Leu) polymorphism with preeclampsia was investigated. This polymorphism, by replacing cytosine with thymine at nucleotide 599 (C.599C> T) of exon 2 of the GPX1 gene, converts the amino acid proline to leucine and affects enzyme activity. The results showed that the frequency of CC, CT and TT genotypes, despite the frequency of C and T alleles in the Gpx1Pro198Leu polymorphism site, the gene encoding glutathione peroxidase 1 among pregnant women with preeclampsia and Healthy pregnant women have a significant difference. In 2012, a polymorphism (rs713041) related to the gene encoding the enzyme glutathione peroxidase 4 with preeclampsia was also demonstrated. Similarly, in this study, the existence of a significant difference in the percentage of homozygous individuals for the C allele in the polymorphic position indicates the association of polymorphism with the incidence of the disease. There are also other studies linking the T allele of the Gpx1Pro198Leu polymorphic site to the occurrence of some diseases such as They have proven lung malignancy, cerebral hemorrhage and coronary artery disease. Also, in a recent study conducted in 2018, the presence of CAT-21A / T polymorphism in the catalase-encoding gene has been introduced as a predisposing factor for preeclampsia. In this study, the association of Gpx1Pro198Leu polymorphism with factors such as; Severity of preeclampsia, urinary protein excretion, patient swelling, age at onset of disease, primi para, multiple pregnancy, previous history of preeclampsia, history of miscarriage, diabetes mellitus and hypothyroidism Checked out. In other cases except for the multiplicity parameter, no significant relationship was observed with Gpx1Pro198Leu polymorphism. However, since the occurrence of preeclampsia is most likely the result of the interaction of several polymorphic genes, the absence of a significant association between a gene polymorphism and disease risk factors will not be unexpected, so it is better to achieve a more reliable assessment of polymorphism status in different genes should be examined. Considering the significant relationship between Gpx1Pro198Leu polymorphism and the occurrence of preeclampsia, which emphasizes the role of genetic predisposition in the occurrence of this disease, the presence of this polymorphism can be predicted as a factor Considered the cause of preeclampsia.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Alipour M, Naeimi S, Moghanibashi MM, Khashei Varnamkhasti Kh, Mahmmodian Z. Association between Glutathione peroxidase1 gene (GPX1pro198Leu) polymorphism with preeclampsia in south of Iran. Razi J Med Sci. 2021;27(11):39-48.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

مقدمه

پره‌اکلامپسی سومین علت شایع مرگ و میر مادران در جهان و دومین علت شایع مرگ و میر مادران در ایران می‌باشد (۱). این اختلال، مخصوص بارداری بوده و ۵- ۸ درصد از همه‌ی بارداری‌ها و ۲۰ درصد از بارداری‌های اول را در بر می‌گیرد (۲). پره اکلامپسی با افزایش فشار خون و دفع پروتئین در ادرار بعد از هفته‌ی بیستم بارداری مشخص می‌شود (۳) و با بروز دو دسته از عوارض مادری شامل؛ جدا شدن زودرس جفت، تشنج، خونریزی مغزی، نابینایی، ادم مغزی، نارسایی حاد کلیه و اختلالات انعقادی و عوارض جنینی شامل؛ محدودیت رشد داخل رحمی، نارسی، کاهش اکسیژن رسانی به جنین و مرگ داخل رحمی همراه است. همچنین به نظر می‌رسد پره‌اکلامپسی علاوه بر عوارض کوتاه مدت، باعث ایجاد عوارض دراز مدت نظیر خطر بیماری‌های قلبی- عروقی و عوارض عصبی در مادر و نوزاد شود (۵، ۴). علی‌رغم چند دهه تحقیقات گسترده، هنوز چگونگی ایجاد و تشدید پره‌اکلامپسی بطور قطعی مشخص نشده و جز زایمان انتخابی، هیچ استراتژی درمانی برای آن وجود ندارد، لذا بنظر می‌رسد هیچ مداخله‌ی درمانی برای جلوگیری از بروز آن وجود نداشته باشد اما مطالعات بیشتر در مورد عوامل خطر پره اکلامپسی می‌تواند به چالش تشخیص زودرس بارداری‌هایی که از نظر بروز پره‌اکلامپسی پر خطر هستند، کمک کند (۸-۶). از عوامل خطر ساز پره‌اکلامپسی می‌توان به بیماری‌های زمینه‌ای کلیوی، کبدی و قلبی- عروقی مادر، دیابت قبل از بارداری، فشارخون ، سن مادر، سابقه‌ی خانوادگی، نخستزایی، بارداری‌های متعدد، بارداری دو یا چند قلویی و بروز تغییرات بیوشیمیایی ناشی از بارداری در بدن اشاره کرد (۹). تغییرات بیوشیمیایی رخ داده در بدن زن باردار در نتیجه‌ی افزایش میزان متابولیک جفت، با افزایش تقاضای انرژی همراه می‌باشد که منجر به جذب بیشتر اکسیژن و در نتیجه‌ی آن افزایش تمایل به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق گونه‌های آزاد اکسیژن می‌شود (۱۰). استرس اکسیداتیو به حالتی اطلاق می‌گردد که عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن پیش آید که این حالت در پاتوژنز پره‌اکلامپسی دخالت دارد، بطوریکه رادیکال‌های آزاد باعث شروع پراکسیداسیون لیپید می‌گردند و افزایش میزان این ماده در زنان باردار می‌تواند آسیب به جدار عروق را که به فراوانی در مبتلایان به پره‌اکلامپسی دیده می‌شود، به دنبال داشته باشد (۱۱). آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز۱ جزء مهمی از سیستم دفاع آنتی اکسیدانی می‌باشد که سطح رادیکال‌های آزاد سلول را کنترل می‌کند (۱۲). این آنزیم با کنترل غلظت H_2O_2 و سایر مشتقات سیتوتوکسیک اکسیژن نقش برجسته‌ای را در اعمال محافظت از سلول در برابر استرس اکسیداتیو ایفا می‌نماید. محققان حضور برخی از پلی مورفیسم‌های رایج نظیر GPX1pro198Leu در ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ را با فعالیت تغییر یافته‌ی آنزیم مرتبط می‌دانند (۱۴، ۱۳). به عنوان مثال نتایج حاصل از دو مطالعه‌ی جداگانه در سال ۲۰۰۴ (۱۵) و ۲۰۰۶ (۱۶) ارتباط بین حضور پلی مورفیسم GPX1pro198Leu را با کاهش عملکرد آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ به ترتیب در مبتلایان به سرطان مثانه و پستان اثبات نمود. درمطالعه‌ی حاضر نیز GPX1pro198Leu به عنوان پلی مورفیسم شاخص ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ انتخاب شد و ارتباط آن با بیماری پره‌اکلامپسی در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

روش کار

در این مطالعه مورد- شاهدی ۱۵۰ زن باردار مبتلا به بیماری پره‌اکلامپسی که دارای فشار خون سیستولی ≤ ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولی ≤۹۰ میلی‌متر جیوه با دو بار تکرار و حداقل ۶ ساعت فاصله‌ی زمانی و همچنین پروتئینوری ≤ ۰/۳ گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا ۱+ ≤ در تست نواری ادرار بودند از بین مراجعین به بیمارستان ولی عصر (عج) کازرون برای بررسی‌های ملکولی بیشتر در فاصله‌ی زمانی فروردین ۹۶ لغایت شهریور 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 (۱۵۰

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

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 ارائه شده است.

پس از اخذ رضایت نامه از افراد مورد مطالعه و پر کردن پرسشنامه، ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA جمع آوری گردید. پس از جمع آوری کلیه‌ی نمونه‌ها، DNA به روش Salting out توسط کیت شرکت (GeNet Bio, Korea) استخراج گردید. جهت تعیین پلی‌مورفیسم از روش PCR-RFLP استفاده شد و واکنش PCR در حضور پرایمرهای زیر که براساس توالی ژن مربوطه توسط نرم افزارهای ملکولی Oligo 7 و Blast طراحی و سپس توسط شرکت Macrogen سنتز شد، انجام گرفت (جدول ۲).

مخلوط واکنش PCR در حجم نهایی ۱۹ میکرولیتر شامل؛ ۰/۷ میکرولیتر (۰/۳۹ پیکومول) از هر پرایمر، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس 2x PCR Master Mix (Ampliqon, Odense, Denmark)، ۴/۱ Red. Mg cl2 میکرولیتر H_2O (آب مقطر استریل) و ۱ میکرولیتر DNA ژنومیک آماده گردید و تحت برنامه‌ی دمایی - زمانی طبق جدول ۳ قرار گرفت.

سپس محصول PCR، ۳۳۶ جفت بازی پلی‌مورفیسم GPX1pro198Leu توسط آنزیم محدودالاثر Apa_1 (Fermentas, USA) (ظرف مدت ۱۶ ساعت تحت دمای ۳۷°C) مورد هضم قرار گرفت. در ادامه قطعات برش یافته بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز و از طریق رنگ آمیزی Safe Stain ، باندهای ظاهر شده مشاهده گردیدند (شکل ۱). محصولات مربوط به هر ژنوتیپ بصورت باندهایی با اندازه‌های ذکر شده در جدول ۴ بر روی ژل نمایان شدند.

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

خصوصیات	کنترل (n=۱۵۰)	بیمار (n=۱۵۰)	مقدار p
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
میانگین سن (سال)	۲۷/۲۳±۴/۸۶	۳۰/۰۹±۶/۸۷	۰/۳۳۹
دامنه سنی (سال)	۳۸-۱۶	۴۸-۱۶	-
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/ مترمربع)	۲۶/۱۹±۳/۶۰	۲۵/۸۳±۳/۴۷	۰/۲۱۴
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۰۹/۳۷±۱۱/۰۷	۱۵۱/۸۴±۱۰/۷۸	<۰/۰۰۱
فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۶۴/۸۵±۹/۰۲	۹۴/۹۵±۶/۸۸	<۰/۰۰۱

جدول ۲- مشخصات پرایمرهای مورد مطالعه

ژن‌ها	نام آغازگر	توالی آغازگر 3′ -5′
GPX1 pro198Leu	Forward	5′- TGCCCCTACGCAGGTACAG -3′
	Reverse	5′- CCAAATGACAATGACACAGGACA -3′

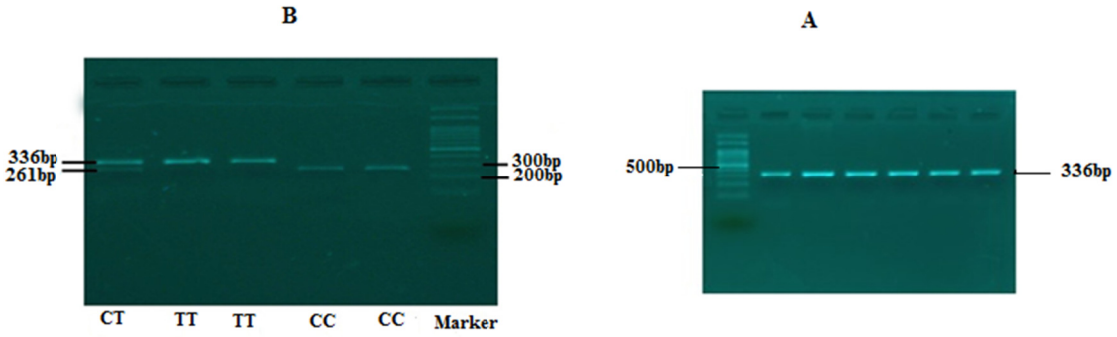
جدول ۳- برنامه دمایی - زمانی PCR جهت تکثیرقطعه GPX1 pro198Leu

1	First denaturation	95^0c	4 Min
2	denaturation	95^0c	25 sec
3	Annealing	60. 1^0c	25 sec
4	Extension	72^0c	25 sec
5	Final Extension	72^0c	7Min

جدول ٤- قطعات حاصل از تاثیر آنزیم Apa_1 بر روی محصولات PCR

موقعیت	آنزیم محدودالاثر	اندازه قطعات حاصل از هضم آنزیمی(bp) در ژنوتیپ‌های مختلف
GPX1 pro198Leu	ApaI	*Homozygous* CC : 261bp and75bp *Heterozygous* CT: 336, 261and75bp *Homozygous* TT: 336bp

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل ۱- A: محصول PCR حاصل از تکثیر ژن Gpx1Pro 198Leu؛ اندازه باند ۳۳۶ جفت باز، B: محصول RFLP برروی ژل آگارز نشان دهنده‌ی ژنوتیپ‌های ژن Gpx1Pro 198Leu، مارکر ملکولی ۵۰bp شرکت یکتا تجهیزآزما.

آنالیز آماری: داده‌های حاصل شده با کمک نرم افزار SPSS و آزمون آماری Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT پلی مورفیسم Gpx1Pro 198Leu در بیماران و گروه کنترل

نتایج حاصل از آزمون مربع کای ارتباط معنی‌داری را بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT در موقعیت پلی مورفیسمی Gpx1Pro 198Leu نشان داد (P_{GPX1}=۰/۰۴۷) (جدول ۵).

مقایسه‌ی فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل‌های C و T در موقعیت پلی مورفیسمی Gpx1Pro 198Leu در بیماران و گروه کنترل

نتایج حاصل از آزمون مربع کای ارتباط معنی‌داری را بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی هر دو آلل C و T در موقعیت پلی مورفیسمی Gpx1Pro198Leu نشان نداد (P_{GPX1}=۰/۶۷۱) (جدول۶).

بررسی ارتباط پلی مورفیسم Gpx1Pro 198Leu با پارامترهای پاراکلینیکالی

نتایج بررسی ارتباط پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu با فاکتورهای پاراکلینیکالی مورد نظر تحقیق از جمله؛ شدت پره‌اکلامپسی، میزان دفع پروتئین در ادرار، ورم بیمار، سن شروع، نخستزایی، چندزایی، چندقلویی، سابقه‌ی ابتلا قبلی، سابقه سقط، دیابت و کم کاری تیروئید نشان داد که بجز پارامتر چندزایی (P_{GPX1}=۰/۰۱۸) رابطه‌ی معنی‌داری میان سایر پارامترهای دیگر مورد بررسی همچون شدت پره‌اکلامپسی (P_{GPX1}=۰/۲۰۹)، میزان دفع پروتئین در ادرار (P_{GPX1}=۰/۷۱۰)، ورم بیمار (P_{GPX1}=۰/۴۱۹)، سن شروع (P_{GPX1}=۰/۰۶۹)، نخستزایی (P_{GPX1}=۰/۱۶۰)، سابقه‌ی ابتلا قبلی (P_{GPX1}=۰/۵۳۹)، سابقه سقط (P_{GPX1}=۰/۷۰۸)، دیابت (P_{GPX1}=۰/۱۱۰) و کم کاری تیروئید (P_{GPX1}=۰/۲۲۱) با پلی مورفیسم مذکور در گروه بیمار و کنترل دیده نشد (جدول ۵).

جدول ۵- مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌های CC ، CT و TT در موقعیت پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل

گروه	Gpx1Pro 198Leu				جمع کل نمونه‌ها	P Chi-square Test
	CC	CT	TT	مقایسه C/T با CC	مقایسه TT با CC	
کنترل	٪۱۰ -۱۵	٪۵۰/۶۷-۷۶	٪۳۹/۳۳-۵۹			٪۱۰۰ -۱۵۰
بیمار	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰ -۳۰			٪۱۰۰ -۱۵۰
تعداد کل نمونه‌ها	٪۲۸ -۸۴	٪۴۲/۳۳-۱۲۷	٪۲۹/۶۷-۸۹			٪۱۰ -۳۰۰
p-value				۰/۰۰۲	۰/۱۳۱	
OR				۰/۳۳۶	۰/۵۸۵	
CI 95%				۰/۶۸۵-۰/۱۶۴	۱/۱۹۰-۰/۲۸۷	

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول ٦- مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های C و T در موقعیت پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و گروه کنترل

گروه	Gpx1Pro 198Leu		جمع کل نمونه‌ها	P Chi-square Test	OR	CI 95%
	C	T				
کنترل	٪۶۴/۶۷ – ۱۹۴	٪۳۵ /۳۳–۱۰۶	٪۱۰۰ –۳۰۰			
بیمار	٪۶۳ –۱۸۹	٪۳۷ – ۱۱۱	٪۱۰۰ –۳۰۰	۰/۶۷۱	۱/۰۷۵	۱/۵۰–۰/۷۷۰
تعداد کل نمونه‌ها	٪۶۳/۸۳ – ۳۸۳	٪۳۶/۱۷ – ۲۱۷	٪۱۰ –۶۰۰			

جدول ۷- بررسی ارتباط پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu با پارامترهای پاراکلینیکالی شدت پره‌اکلامپسی، میزان دفع پروتئین، ورم، سن شروع، نخست‌زایی، چندزایی، چندقلویی، سابقه‌ی ابتلا قبلی، سابقه‌ی سقط، دیابت و کم کاری تیروئید در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و گروه کنترل

ویژگی‌ها	ژنوتیپ‌ها (تعداد – درصد)			جمع کل نمونه‌ها (تعداد– درصد)	مقدار p
	CC	CT	TT		
شدت بیماری					
فشار خون خفیف	٪۴۳/۱۰ –۵۰	٪۳۵/۳۴ –۴۱	٪۲۱/۵۵ – ۲۵	٪۱۰۰ –۱۱۶	
فشار خون متوسط	٪۵۰ –۱۳	٪۳۸/۴۶ –۱۰	٪۵۳/۱۱ – ۳	٪۱۰۰ –۲۶	۰/۲۰۹
فشار خون شدید	٪۷۵ –۶	٪۰ – ۰	٪۲۵ – ۲	٪۱۰۰ – ۸	
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ –۶۹	٪۳۴ –۵۱	٪۲۰ –۳۰	٪۱۰۰ –۱۵۰	
دفع پروتئین در ادرار					
ندارد	۲۲-٪۴۱/۵	۲۳-٪۴۳/۴	۸ -٪۱۵/۱	٪۱۰۰ –۵۳	
تریس	۸-٪۴۴/۴	۴-٪۲۲/۲	۶- ٪۳۳/۴	٪۱۰۰ –۱۸	
۱+	۲۲-٪۴۷/۸۲	۱۵-٪۳۳/۳۳	۹- ٪۱۹/۵۶	٪۱۰۰ –۴۶	
۲+	۶- ٪۴۰	۵- ٪۳۳/۳۳	٪۲۶/۶۷–۴	٪۱۰۰ –۱۵	۰/۷۱۰
۳+	۹-٪۶۴/۳	۳- ٪۲۱/۴	٪۱۴/۲۸–۲	٪۱۰۰ –۱۴	
۴+	٪۵۰ –۲	۱- ٪۲۵	٪۲۵ –۱	٪۱۰۰ –۴	
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ –۶۹	٪۳۴–۵۱	٪ ۲۰–۳۰	٪۱۰۰ –۱۵۰	
میزان ورم بیمار					
ندارد	٪۳۴/۷۸–۸	٪۴۳/۴۸–۱۰	٪۲۱/۷۴–۵	٪۱۰۰ –۲۳	
۱+	٪۴۲/۸۶–۳۹	٪۳۴/۰۷–۳۱	٪۲۳/۰۷–۲۱	٪۱۰۰ –۹۱	
۲+	٪۶۴–۱۶	٪۲۴–۶	٪۱۲–۳	٪۱۰۰ –۲۵	۰/۴۱۹
۳+	٪۵۴/۵۴–۶	٪۳۶/۳۶–۴	٪۹/۰۹–۱	٪۱۰۰ –۱۱	
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶–۶۹	٪۳۴–۵۱	٪۲۰ –۳۰	٪۱۰۰ –۱۵۰	
سن شروع بیماری					
<۲۰سال	٪۴۰ –۴	٪۳۰ –۳	٪۱۰ –۳	٪۱۰۰ –۱۰	
۲۰– ۳۵ سال	٪۴۱/۲۸–۴۵	٪۳۴/۸۶–۳۸	٪۲۳/۸۵–۲۶	٪۱۰۰ –۱۰۹	۰/۰۶۹
> ۳۵ سال	٪۶۴/۵۲–۲۰	٪۳۲/۲۶–۱۰	٪۳/۲۲–۱	٪۱۰۰ –۳۱	
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶–۶۹	٪۳۴–۵۱	٪۲۰–۳۰	٪۱۰۰ –۱۵۰	

بحث

با توجه به مخاطرات جدی مادری و نوزادی در پره‌اکلامپسی شناسایی نشانگرهایی که بتواند خطر وقوع این پیامد را پیش بینی نماید، از اهمیت بالایی بر خوردار است. در حال حاضر محققان به این نتیجه رسیده‌اند که میزان بروز پره‌اکلامپسی به شدت تحت تاثیر قومیت قرار می‌گیرد و در نتیجه زمینه‌ی ژنتیکی در آن نقش دارد. در سال ۲۰۰۹، طی یک بررسی مشخص شد که بیش از ۷۰ ژن دارای ارتباط احتمالی با پره‌اکلامپسی می‌باشند و خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی را ۲۰-۴۰ درصد در دختران مادران مبتلا، ۱۱- ۳۷ درصد در خواهران زنان مبتلا و ۲۲- ۴۷ درصد در دو قلوها افزایش می‌دهند (۱۷) . محققان حضور چند شکلی‌های ژنتیکی را در ژن‌ها عامل تفاوت فردی در ایجاد حساسیت نسبت به بیماری و پاسخ به درمان دارویی می‌دانند و بیان می‌دارند حضور آنها می‌تواند پیش بینی کننده‌ی خطر ابتلا به بیماری باشد. به عنوان مثال بررسی ارتباط بین فنوتیپ و ژنوتیپ آنزیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول ۷- ادامه

ویژگی‌ها	ژنوتیپ‌ها (تعداد - درصد)			جمع کل نمونه‌ها (تعداد- درصد)	مقدار p
	CC	CT	TT		
نخستزایی					
زنان نخستزای کنترل	٪۴۴/۵۹-۳۳	٪۴۴/۵۹-۳۳	٪۱۰/۸۱-۸	٪۱۰۰ -۷۴	
زنان نخستزای بیمار	٪۴۷/۶۲ -۳۰	٪۳۱/۷۵-۲۰	٪۲۰/۶۳-۱۳	٪۱۰۰ -۶۳	۰/۱۶۰
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۵/۹۸ -۶۳	٪۳۸/۶۹-۵۳	٪۱۵/۳۳-۲۱	٪۱۰۰ -۱۳۷	
چندزایی					
زنان چندزای کنترل	٪۳۴/۲۱-۲۶	٪۵۶/۵۷-۴۳	٪۹/۲۱ -۷	٪۱۰۰ -۷۶	
زنان چندزای بیمار	٪۴۴/۸۲ -۳۹	٪۳۵/۶۳-۳۱	٪۱۹/۵۴-۱۷	٪۱۰۰ -۸۷	۰/۰۱۸
تعداد کل نمونه‌ها	٪۳۹/۷۸ -۶۵	٪۴۵/۳۹-۷۴	٪۱۴/۷۲-۲۴	٪۱۰۰ -۱۶۳	
چندقلویی					
چند قلو	٪۴۵/۱۳-۶۵	٪۳۴/۰۲-۴۹	٪۲۰/۸۳-۳۰	٪۱۰۰ -۱۴۴	
یک قلو	٪۶۶/۶۶ -۴	٪۳۳/۳۳-۲	٪۰ - ۰	٪۱۰۰ -۶	۰/۴۰۰
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰-۳۰	٪۱۰۰ -۱۵۰	
سابقه قبلی ابتلا					
دارد	٪۳۸/۴۶-۵	٪۳۰/۷۶-۴	٪۳۰/۷۶-۴	٪۱۰۰ -۱۳	
ندارد	٪۴۶/۷۱ -۶۴	٪۳۴/۳۰-۴۷	٪۱۸/۹۷-۲۶	٪۱۰۰ -۱۳۷	۰/۵۳۹
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰ -۳۰	٪۱۰۰ -۱۵۰	
سابقه سقط					
دارد	٪۴۰ -۱۲	٪۴۰ -۱۲	٪۴۰-۶	٪۱۰۰ -۳۰	
ندارد	٪۴۷/۵ -۵۷	٪۳۲/۵ -۳۹	٪۲۰-۲۴	٪۱۰۰ -۱۲۰	۰/۷۰۸
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰ -۳۰	٪۱۰۰ -۱۵۰	
دیابت					
دارد	٪۷۷/۷۷-۷	٪۲۲/۲۲-۲	٪۰ - ۰	٪۱۰۰ -۹	
ندارد	٪۴۳/۹۷ -۶۲	٪۳۴/۷۵-۴۹	٪۲۱/۲۷-۳۰	٪۱۰۰ -۱۴۱	۰/۱۱۰
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰-۳۰	٪۱۰۰ -۱۵۰	
کم کاری تیروئید					
دارد	٪۶۴/۷۰ -۱۱	٪۱۷/۶۴-۳	٪۱۷/۶۴-۳	٪۱۰۰ -۱۷	
ندارد	٪۴۳/۶۰ -۵۸	٪۳۶/۰۹-۴۸	٪۲۰/۳۰-۲۷	٪۱۰۰ -۱۳۳	۰/۲۲۱
تعداد کل نمونه‌ها	٪۴۶ -۶۹	٪۳۴-۵۱	٪۲۰ -۳۰	٪۱۰۰ -۱۵۰	

کاتالاز، در سال ۲۰۰۶، تایید کرد که حضور انواعی از پلی مورفیسم‌ها می‌توانند عامل تغییر عملکرد آنزیم کاتالاز، جزئی از سیستم آنتی اکسیدانی بدن باشند (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز ارتباط پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ (GPX1) با بیماری پره‌اکلامپسی در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. این پلی مورفیسم، با جایگزین کردن سیتوزین توسط تیمین در نوکلئوتید ۵۹۹ (C.599C>T) اگزون ۲ ژن GPX1، باعث تبدیل اسید آمینه پرولین به لوسین می‌شود و بر فعالیت آنزیم اثر می‌گذارد. نتایج حاصله نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT علی‌رغم فراوانی آلل‌های C و T در موقعیت پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۱ بین زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری دارد. در سال ۲۰۱۲، نیز ارتباط پلی مورفیسم (rs713041) مربوط به ژن رمز کننده‌ی آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ۴ با پره اکلامپسی اثبات شده است. به طور مشابه در این مطالعه نیز وجود اختلاف معنی‌دار در درصد افراد هموزیگوت برای آلل C در موقعیت پلی مورفیسمی مذکور، بیانگر ارتباط چندشکلی با بروز بیماری در نظر گرفته شده است (۱۹). همچنین مطالعات دیگری ارتباط آلل T موقعیت پلی مورفیسمی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Gpx1Pro198Leu با بروز برخی از بیماری‌ها نظیر؛ بدخیمی ریه (۲۰)، خونریزی مغزی (۲۱) و بیماری عروق کرونر (۲۲) را اثبات نموده‌اند. همچنین در تحقیقی که اخیرا سال ۲۰۱۸ انجام شده است، حضور پلی مورفیسم CAT-21A/T در ژن رمز کننده‌ی آنزیم کاتالاز به عنوان فاکتور مستعد کننده‌ی فرد به پره‌اکلامپسی معرفی شده است (۲۳). در این مطالعه نیز ارتباط پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu با فاکتورهایی نظیر؛ شدت پره اکلامپسی، میزان دفع پروتئین در ادرار، میزان ورم بیمار، سن شروع بیماری، نخست‌زایی، چندزایی، بارداری چندقلویی، سابقه‌ی ابتلاء قبلی به پره‌اکلامپسی، سابقه‌ی سقط و بیماری‌های دیابت و کم کاری تیروئید بررسی شد. در مورد سایر موارد بجز پارامتر چندزایی ارتباط معنی‌داری با پلی مورفیسم Gpx1Pro198Leu دیده نشد. اما از آنجایی که بروز پره‌اکلامپسی به احتمال زیاد نتیجه‌ی تداخل عمل چندین ژن پلی مورفیک می‌باشد (۲۴)، عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین یک پلی مورفیسم ژنی با فاکتورهای خطر بیماری دور از انتظار نخواهد بود، لذا بهتر است جهت دستیابی به ارزیابی مطمئن‌تر با غلبه بر محدودیت چنین طرح‌هایی مبنی بر تهیه نمونه، وضعیت پلی مورفیسم در ژن‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به معنی‌دار بودن ارتباط بین پلی‌مورفیسم GPX1pro198Leu و بروز پره اکلامپسی که تاکید کننده‌ی نقش زمینه‌ی ژنتیکی در بروز این بیماری است، می‌توان حضور این پلی مورفیسم را به عنوان عامل پیش بینی کننده‌ی ایجاد پره اکلامپسی در نظر گرفت.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد واحد کازرون و کلیه عزیزانی که نهایت همکاری را در اجرای این پژوهش داشتند، کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

تاییدیه اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد با کد اخلاق IR.IAU.KAU.REC.1398.005 مصوبه دانشگاه آزاد اسلامی واحدکازرون است.

References

1. Nehbandani S, Koochakzai M, Mirzaee F, Moghimi F. Prevalence of preeclampsia and its maternal and fetal complications in women referring to Amiralmomenin Hospital of Zabol in 2014-2015. J Birjand Univ Med Sci. 2018;24(4):306-12. [Persian]
2. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2007;26(1):67-76.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstetr Gynecol. 2003;102(1):181-92.
4. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. translated by Ghazi Jahani B, Ghotbi R, Aghsa M. Williams obstetrics. 2014;23.
5. Sharemi SH, Milani F, Zahiri Z, Zendedel M, Salamat F, Rafipour B, et al. Comparison of pre-eclampsia risk factors regarding to its severity in pregnant women referred to Alzahra Hospital of Rasht, Iran, 2012. Iran J Obstetr Gynecol Infertil. 2013;16(69):1-8. [Persian]
6. Danforth DN. Danforth's obstetrics and gynecology: Lippincott williams & wilkins; 2008.
7. Kahnamouei-aghdam F, Amani F, Hamidimoghaddam S. Prevalence of pre-eclampsia and eclampsia risk factors among pregnant women, 2011-2013. Int J Adv Med. 2015;2(2):128-32. [Persian]
8. Movahed F, Lalooha F, Moinodin R, Dabbaghi Ghale T, Rezaee Majd Z, Yazdi Z. The effect of aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler ultrasonography findings. J Adv Med Biomed Res. 2017;25(108):11-9. [Persian]
9. Jafari Zare S, Jafary R, Motavalli R. Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as a Marker to Determine the Extent of Disease in Patients with Preeclampsia. J Ardabil Univ Med Sci. 2017;16(4):389-98. [Persian]
10. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. J Physiol. 2006;572(1):25-30.
11. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine: Oxford University Press, USA; 2015.
12. Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

General Subjects. 2013;1830(5):3289-303.
13. Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Zak A. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. Folia Biol. 2014;60(4):153.
14. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. Am J Clin Nutr. 2008;87(6):1939-44.
15. Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Wang L, Oyama C, Sato K, et al. Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. J Urol. 2004;172(2):728-32.
16. Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, et al. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. Carcinogenesis. 2006;27(4):820-5.
17. Stiefel P, Miranda ML, Bellido LM, Luna J, Jiménez L, Pamies E, et al. Genotype of the CYBA promoter− 930A/G, polymorphism C677T of the MTHFR and APOE genotype in patients with hypertensive disorders of pregnancy: An observational study. Med Clin. 2009;133(17):657-61.
18. Ahn J, Nowell S, McCann SE, Yu J, Carter L, Lang NP, et al. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 2006;15(6):1217-22.
19. Du XH, Dai XX, Song RX, Zou XZ, Sun WY, Mo XY, et al. SNP and mRNA expression for glutathione peroxidase 4 in Kashin-Beck disease. Br J Nutr. 2012;107(2):164-9.
20. Ratnasinghe D, Tangrea JA, Andersen MR, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, et al. Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. Cancer Res. 2000;60(22):6381-3.
21. Pera J, Slowik A, Dziedzic T, Pulyk R, Wloch D, Szczudlik A. Glutathione peroxidase 1 C593T polymorphism is associated with lobar intracerebral hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):445-9.
22. Tang NP, Wang LS, Yang L, Gu HJ, Sun QM, Cong RH, et al. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Clin Chim Acta. 2008;395(1-2):89-93.
23. Yassaee F, Salimi S, Etemadi S, Yaghmaei M. Comparison of CAT-21A/T gene polymorphism in women with Preeclampsia and Control Group. Adv Biomed Res. 2018;7. [Persian]
24. Redman C, Jacobson S, Russell R. Hypertension in pregnancy. de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice. 2010.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]