

بررسی ارتباط آندومتریوز و بروز اختلالات فشارخون حاملگی در زنان نخست زا

دکتر فرحناز مردانیان^۱، مریم کیان پور^{۲*}، دکتر الهه شریفیان^۳

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲. مربی گروه پرستاری مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. دستیار گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۵

خلاصه

مقدمه: آندومتریوز یکی از بیماری‌های شایع سنین باروری و پره اکلامپسی یک بیماری سیستمیک با درگیری ارگان‌های مختلف است که خطرات زیادی برای مادر به ویژه در سندرم HELLP و اکلامپسی و برای جنین به دنبال دارد. نتایج متناقضی از مطالعات در زمینه ارتباط آندومتریوز و اختلالات هیپرتانسیو بارداری گزارش شده است. بنابراین با توجه به زمینه مشترک فعالیت آنژیوژنز در دو اختلال آندومتریوز و پره اکلامپسی، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی پره اکلامپسی و اختلالات هیپرتانسیو بارداری در زنان نخست زا مبتلا به آندومتریوز و افراد سالم انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کوهورت تاریخی پرونده‌های ۸۹۳ زن که به دلیل ناباروری طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۲ در بیمارستان‌های الزهرا (س)، شهید بهشتی و مرکز باروری و ناباروری اصفهان تحت عمل لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند، استخراج شد. ۱۰۱ بیمار مبتلا به آندومتریوز و ۱۰۱ نفر از افراد غیر مبتلا به آندومتریوز در هر گروه وارد و ابتلاء به پره اکلامپسی و فشارخون بارداری، در حاملگی بعد از انجام لاپاراسکوپی در دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های کای اسکوتر، تی دانشجویی و تست دقیق فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ارتباط معنی داری بین آندومتریوز با پره اکلامپسی و هیپرتانسیو بارداری وجود نداشت ($p=0/5$). ۲ نفر (۲٪) از زنان مبتلا به آندومتریوز و ۳ نفر (۳٪) از زنان غیر مبتلا به آندومتریوز به پره اکلامپسی مبتلا بودند. فراوانی فشارخون بارداری در زنان مبتلا به آندومتریوز ۶/۹٪ و در زنان بدون آندومتریوز ۸/۹٪ به دست آمد که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/3$).

نتیجه گیری: فراوانی آندومتریوز و اختلالات فشارخون بارداری در زنان با و بدون سابقه آندومتریوز تفاوتی با هم ندارد و سابقه آندومتریوز با افزایش اختلالات هیپرتانسیو بارداری همراه نمی باشد.

کلمات کلیدی: آندومتریوز، اپیدمیولوژی، پره اکلامپسی، هیپرتانسیو بارداری

* نویسنده مسئول مکاتبات: مریم کیان پور؛ مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن:

۰۳۱-۳۴۳۳۷۱۱۰، پست الکترونیک: kianpour@mail.mui.ac.ir

مقدمه

آندومتريوز یکی از بیماری های زنان است که مشخصه آن وجود و رشد بافت آندومتر (غدد و استروما) در خارج از محل اصلی خود (حفره رحم) می باشد (۱، ۲). رسوب بافت آندومتریال در اکثر موارد در لگن (تخمدان ها، پریتونئوم، لیگامان یوتروساکرال، فضای دوگلاس، سپتوم رکتوواژینال) یافت می شود (۱).

آندومتريوز از بیماری های شایع سنین باروری محسوب می شود؛ به طوری که در ۱۰٪ زنان سنین باروری و ۵۰-۲۰٪ زنان نابارور یافت می شود (۳).

این اختلال شایع که تقریباً در ۷۰٪ بیماران با درد مزمن لگنی یافت می شود (۴، ۵)، یک بیماری التهابی مزمن است که با پاسخ التهابی عمومی در حفره پریتونئن همراه می باشد (۶، ۷). این بیماری به عنوان بیماری با یک زمینه ایمونولوژیک شناخته شده است (۸). اتیولوژی ایمونولوژیک / التهابی به عنوان فرضیه ایجاد آندومتريوز به صورت افزایش غلظت ماکروفاژهای فعال شده، سیتوکین ها، سلول های B، T (۹)، فاکتورهای رشد و مواد تحریک کننده رگ سازی همراه می باشد (۱۰). آنژیوژنز پاتوفیزیولوژی مهم در ایجاد آندومتريوز است (۱۱). واسطه مهم رگ زایی VEGF می باشد (۱۲، ۱۳) این فاکتور دارای پتانسیلی قوی، در روند رگ زایی فیزیولوژیک و پاتولوژیک می باشد (۱۲). این اختلال یکی از بهترین وضعیت های شناخته شده تغییرات آنژیوژنز است. به علاوه VEGF بیان تعداد دیگری از فاکتورهای آنژیوژنیک رشد و سیتوکین ها (FGF, IGF, PGF, IL-1, IL-8) در بافت های بجا و نابجای آندومتريوز در زنان با آندومتريوز تقویت می شود (۳). در مطالعه مردانیان و همکار (۲۰۱۴) نیز افزایش معنادار IL-1 α در مایع سرویکوواژینال زنان مبتلا به آندومتريوز در مقایسه با زنان گروه کنترل گزارش شد (۱۴).

پلی مورفیسم ژن های تنظیم کننده آنژیوژنز فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF)^۱، به طور ویژه ای با حاملگی های عارضه دار شامل سقط خودبخودی، زایمان زودرس و پره اکلامپسی همراه است (۱۵).

اختلالات هیپرتانسیو از شایع ترین علل مرگ در دوران حاملگی می باشد و در ۱۰-۵٪ حاملگی ها رخ می دهد. به علاوه تقریباً در ۷-۳٪ حاملگی ها عارضه پره اکلامپسی که یکی از علل مرتبط با مرگ مادران است، رخ می دهد (۱۹-۱۶). پره اکلامپسی یکی از مشکلات مامایی است که به دلیل میزان بالای عوارض مادری و مرگ های مرتبط با آن و همچنین عوارض بالای نوزادی که به دلیل بیماری و یا به دلیل ختم زود هنگام بارداری که منجر به عوارض مربوط به نارس می شود، بسیار مورد توجه است (۲۰). این عارضه عموماً به عنوان نقص در خون رسانی رحمی - جفتی شناخته شده است (۲۱ و ۲۲). اگرچه بسیاری از مطالعات به بررسی تأثیر آندومتريوز بر میزان لقاح و لانه گزینی به دنبال انجام IVF پرداخته اند، ولی تاکنون در زمینه بروز عوارضی نظیر پره اکلامپسی، دانش کمتری وجود دارد. در مطالعه متآنالیز بارنهارت و همکاران (۲۰۰۲) که حاصل ۲۲ مطالعه منتشر شده بود، در زنان نابارور مبتلا به آندومتريوز در مقایسه با زنان نابارور با سایر علل کاهش لقاح، لانه گزینی و میزان حاملگی پس از روش های کمک باروری گزارش شد (۲۳). اگرچه این موضوع به نقص اووسیت / کیفیت جنین و یا کاهش کیفیت آندومتريال نسبت داده شده است (۲۴)، اما از مباحثی است که نیاز به روشن شدن دارد. بنابراین با توجه به زمینه مشترک فعالیت آنژیوژنز در دو اختلال آندومتريوز و پره اکلامپسی، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی پره اکلامپسی و اختلالات هیپرتانسیوین بارداری در زنان نخست زا مبتلا به آندومتريوز و زنان سالم انجام شد.

روش کار

در این مطالعه کوهورت تاریخی پرونده زنان بدون حاملگی قبلی^۲ که از فروردین ماه سال ۱۳۸۲ الی مهرماه سال ۱۳۸۶ در بیمارستان های الزهرا (س)، شهید بهشتی و مرکز باروری و ناباروری اصفهان تحت عمل لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند، به روش نمونه گیری آسان استخراج شد و بر اساس نتیجه لاپاروسکوپی، در دو گروه مواجهه یافته (مبتلا به

² Nulligravid

¹ vascular endothelial growth factor

داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد و آزمون های کای اسکوئر، تی دانشجویی و آزمون دقیق فیشر و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

پس از بکارگیری معیارهای ورود و خروج از مطالعه، مجموعاً ۲۰۲ نفر در دو گروه نمونه (۱۰۱ نفر) و شاهد (۱۰۱ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. زنان دو گروه از لحاظ سن همسان سازی شدند.

میانگین سن زنان در گروه آندومتريوز در زمان زایمان $27/4 \pm 3/16$ سال (با محدوده سنی ۱۸-۳۷ سال) و در گروه غیر مبتلا $27/3 \pm 3/38$ سال (با محدوده سنی ۲۰-۳۸ سال) بود که بر اساس آزمون تی مستقل این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/85$).

۲ نفر (۲٪) از زنان گروه مورد و ۳ نفر (۳٪) از زنان گروه شاهد به پره اکلامپسی مبتلا بودند که بر اساس آزمون فیشر این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/5$). اگرچه فراوانی فشارخون بارداری در زنان گروه مبتلا به آندومتريوز ۶/۹٪ و در زنان غیر مبتلا به آندومتريوز ۸/۹٪ بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/3$).

فراوانی پره اکلامپسی و هیپرتانسیون بارداری در دو گروه در جدول ۱ و ۲ نشان داده شده است. بر اساس نتایج این دو جدول، ارتباط معنی داری بین آندومتريوز با پره اکلامپسی و هیپرتانسیون بارداری وجود نداشت ($p=0/5$).

آندومتريوز صرف نظر از شدت بیماری (۴۳۷ نفر) و غیر مواجهه (عدم ابتلاء به آندومتريوز) (۴۵۶ نفر) قرار گرفتند. به دلیل عدم امکان تماس تلفنی با بیماران، ۱۶۵ نفر از گروه مبتلا و ۲۰۷ نفر از گروه غیر مبتلا از مطالعه خارج شدند. پس از تماس تلفنی با افراد باقی مانده نیز ۱۶۱ نفر از گروه مبتلا به آندومتريوز و ۱۱۷ نفر از افراد غیر مبتلا به دلیل عدم وقوع بارداری حذف شدند. در نهایت ۲۲۸ نفر (۱۱۱ نفر از بیماران مبتلا به آندومتريوز و ۱۱۷ نفر از افراد غیر مبتلا) که باردار شده و زایمان کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

از طریق تماس تلفنی سؤالاتی در مورد محل انجام زایمان، تعداد جنین و سابقه فشارخون مزمن پرسیده شد و به مراکز درمانی محل زایمان واحدهای پژوهش مراجعه شد. سپس پرونده آنان استخراج و فراوانی وقوع هیپرتانسیون بارداری و پره اکلامپسی زنان دو گروه بررسی شد. تعریف پره اکلامپسی بر اساس وجود دو شاخص افزایش فشارخون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ میلی متر جیوه و یا فشارخون دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی متر جیوه در زن بارداری که قبلاً دارای فشارخون طبیعی بوده است و وجود پروتئین ۳۰۰ میلی گرم یا بیشتر (۰/۳ گرم) در نمونه ادرار ۲۴ ساعته و یا حضور پابرجای ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر پروتئین (نتیجه +) در تست نواری) در نمونه های تصادفی ادرار بود (۱۷، ۲۵). لازم به ذکر است که فشارخون در حاملگی، ۲ بار به فاصله ۴ ساعت اندازه گیری (۲۶) و در پرونده زن باردار هنگام بستری در بیمارستان ثبت شده بود. به دلیل تأثیر سن بر احتمال وقوع پره اکلامپسی، افراد دو گروه از نظر سن (در زمان زایمان) همسان سازی شدند.

جدول ۱- فراوانی نسبی پره اکلامپسی در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به آندومتريوز

سطح معنی داری*	گروه مواجهه نیافته		گروه مواجهه یافته		گروه
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
$p=0/5$	۳	۳	۲	۲	وقوع پره اکلامپسی
	۹۷	۹۸	۹۸	۹۹	بلی
	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰	۱۰۱	خیر
					جمع

* آزمون دقیق فیشر

جدول ۲- فراوانی نسبی هیپرتانسیون بارداری در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به آندومتريوز

سطح معنی داری*	گروه مواجهه نیافته		گروه مواجهه یافته		وقوع هیپرتانسیون بارداری
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
	۹	۹	۷	۷	بلی
$p=0/3$	۹۱	۹۲	۹۳	۹۴	خیر
	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰	۱۰۱	جمع

*آزمون کای دو

بحث

در مطالعه حاضر فراوانی پره اکلامپسی در بیماران مبتلا به آندومتريوز با گروه کنترل ارتباط آماری معنی داری نداشت. فراوانی فشارخون حاملگی نیز در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. در واقع نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباطی بین آندومتريوز و بیماریهای هیپرتانسیو دوران بارداری وجود ندارد.

در مطالعه کورتلاتی و همکاران (۲۰۰۳) با بررسی ۱۳۷ بیمار مبتلا به آندومتريوز، فراوانی پره اکلامپسی در این افراد در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد، البته این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (۶/۶٪ در افراد مبتلا به آندومتريوز در مقابل ۱۱٪ در گروه کنترل) (۲۷).

بروسنز و همکاران (۲۰۰۷) در یک مرکز IVF، با بررسی ۲۴۵ زن مبتلا به آندومتريوز و ۲۷۴ زن سالم که نازایی با علت مردانه داشتند، به بررسی ارتباط اختلالات هیپرتانسیون بارداری با آندومتريوز پرداختند. در مطالعه آن‌ها فراوانی پره اکلامپسی در زنان مبتلا به آندومتريوز ۶/۶ برابر کمتر از افراد غیر مبتلا بود. آن‌ها شیوع پره اکلامپسی و هیپرتانسیون بارداری را در زنان مبتلا به آندومتريوز به ترتیب ۰/۸٪ و ۳/۵٪ و در افراد غیر مبتلا به آندومتريوز ۵/۸٪ و ۸/۷٪ به دست آوردند (۱۵). در مطالعه ایسکسون و همکاران (۱۹۹۸) نیز با بررسی حاملگی‌های ایجاد شده به دنبال IVF، شیوع هیپرتانسیون بارداری در گروهی از بیماران که نازایی با علت نامشخص داشتند، بیش از گروه کنترل بود (۲۸). سه مطالعه فوق نتایج تقریباً مشابهی داشتند و در واقع بیان کردند که آندومتريوز، اثرات محافظت کننده ای در برابر بیماری‌های هیپرتانسیو بارداری دارد که این نتیجه با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

در مطالعه هادفیلد و همکاران (۲۰۰۹) که ۳۲۳۹ زن مبتلا به آندومتريوز و ۲۰۵۶۴۰ زن غیر مبتلا به آندومتريوز مورد بررسی قرار گرفتند، شیوع پره اکلامپسی و هیپرتانسیون بارداری در زنان مبتلا به آندومتريوز (به ترتیب ۳/۲٪ و ۱۰/۹٪) تفاوت معنی داری با افراد غیر مبتلا به آندومتريوز (به ترتیب ۳/۲٪ و ۱۱/۳٪) نداشت (۲۹)، در واقع ارتباطی بین آندومتريوز و بیماری‌های هیپرتانسیو بارداری به دست نیامد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

مکانیسمی که توسط آن آندومتريوز بتواند وقوع پره اکلامپسی را تحت تأثیر قرار دهد، به طور دقیق شناخته نشده است، ولی پاپازگلو و همکاران (۲۰۰۴) بیان کردند که پلی مورفیسم ژن‌های تنظیم کننده رگ زایی در ایجاد اختلالاتی از قبیل آندومتريوز، سقط خودبه خود، زایمان زودرس و پره اکلامپسی نقش دارد (۳۰). در مطالعه اوسترلینک و همکاران (۱۹۹۳) افزایش فعالیت رگ زایی در مایع صفاقی بیماران مبتلا به آندومتريوز گزارش شد (۳۱). تیلور و همکاران (۲۰۰۲) و دونز و همکاران (۱۹۹۸) نیز در مطالعات خود افزایش فاکتورهای رگ زایی به خصوص VEGF را در بافت آندومتريوز اثبات کردند (۳، ۳۲). اسفندیاری و همکاران (۲۰۰۹) نیز با ایجاد یک مدل آندومتريوز خارج بدن، از طریق کشت بافت آندومتر در محیط کشت سه بعدی با ماتریکس فیبرینی، افزایش VEGF را در آندومتريوز نشان دادند (۳۳). در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۰۹) افزایش فاکتورهای ضد رگ‌زایی به خصوص (Soluble sFlt-1 (Fms-Like Tyrosine Kinase-1 و مهار فاکتورهای رگ زایی توسط این فاکتور در بیماران مبتلا به اختلالات هیپرتانسیو بارداری اثبات شد (۳۴). زاویر و همکاران (۲۰۰۵) با بررسی آندومتر و لایه زیرین آن به

وسيله سونو داپلر نشان دادند که جریان خون این ناحیه در بیماران مبتلا به آندومتریوز افزایش می یابد (۳۵).

پاندین و همکاران (۲۰۰۱) گزارش کردند که شیوع عوارض بارداری از جمله پره اکلامپسی در زنانی که ناباروری با علت نامشخص دارند، بیش از جمعیت عمومی است (۳۶). گیودیک (۲۰۰۴) با بررسی بیان ژن در نمونه های آندومتر نشان داد که هماهنگی شبکه ژنی در طی دوره لانه گزینی آندومتر در بیماران مبتلا به آندومتریوز مختل می شود و این در حالی است که هماهنگی شبکه ژنی آندومتر، برای تهاجم طبیعی تروفوبلاست و ایجاد یک جفت با عملکرد مناسب مورد نیاز است (۳۷). سافلس و همکاران (۱۹۹۰) در مطالعه ای گزارش کردند که خطر بروز پره اکلامپسی در زنان بالای ۳۴ سال، ۳۰٪ به ازای هر سال افزایش می یابد (۳۸). در مطالعه بروسنز و همکاران (۲۰۰۷) به بررسی افراد با محدوده سنی ۴۴-۲۰ سال و میانگین سنی ۳۳ سال در دو گروه (۱۵) و در مطالعه هادفیلد و همکاران (۲۰۰۹) به بررسی افراد با محدوده سنی ۴۵-۱۵ سال و میانگین سنی ۲۸/۳ در جمعیت نمونه و ۳۱/۴ سال در جمعیت شاهد پرداخته شد (۲۹). در مطالعه حاضر محدوده سنی ۳۸-۱۸ سال و میانگین ۲۷/۴ سال بررسی شدند. از آنجایی که یکی از عوامل خطر اصلی در هیپرتانسیون بارداری افزایش سن است، داده های فوق می تواند تا حدودی توجیه کننده شیوع کمتر پره اکلامپسی و هیپرتانسیون بارداری در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مشابه باشد.

در مطالعات سایر محققین نیز گزارش شده است که بیماری زایی آندومتریوز وابسته به شدت رگ زایی است؛ به طوری که در درجات مختلف آندومتریوز، غلظت های متفاوتی از VEGF مشاهده می شود (۳۳)، بنابراین این احتمال وجود دارد که ضایعات مناطق مختلف و شدت های مختلف آندومتریوز، تأثیر متفاوتی در شیوع هیپرتانسیون بارداری داشته باشند (۱۵). در مطالعه هادفیلد و همکاران (۲۰۰۹) به بررسی افراد مبتلا به آندومتریوز در زیر گروه های مختلف از جمله آندومتریومای تخمدان، آندومتریوز صفاقی و آندومتریوز با درگیری حداقل دو منطقه پرداختند (آندومتریومای تخمدان و آندومتریوز با درگیری بیشتر از یک ناحیه،

نشان دهنده مراحل شدیدتر آندومتریوز هستند). در مطالعه آن ها تفاوتی بین شیوع اختلالات هیپرتانسیون بارداری در این زیر گروه ها وجود نداشت (۲۹). این یافته هادفیلد، فرضیه نقش محافظت کننده آندومتریوز یا به عبارت دیگر آنژیوژنز در پره اکلامپسی را کمرنگ تر می کند. در مطالعه حاضر به دلیل عدم ذکر مرحله آندومتریوز در برخی از گزارشات لاپاروسکوپی، امکان تعیین دقیق شدت آندومتریوز تنها در ۴۰٪ بیماران وجود داشت (۶۸٪ به مرحله I و II و ۳۲٪ به مرحله II و IV آندومتریوز مبتلا بودند)، لذا بررسی جداگانه شیوع پره اکلامپسی در مراحل مختلف آندومتریوز مقدور نبود. دونز و همکاران (۱۹۹۸) در مطالعات *in vitro* افزایش VEGF را در ضایعات آندومتریوز گزارش کردند (۳۲). در مطالعه اسفندیاری و همکاران (۲۰۰۹) با بازسازی یک مدل آندومتریوز خارج بدن، از طریق کشت بافت آندومتر در محیط کشت سه بعدی با ماتکریس فیبرینی، سطح VEGF در نمونه هایی از آندومتر که در آن ها رگ زایی رخ داده بود، بالاتر از نمونه های فاقد رگ زایی بود (۳۳). تیلور و همکار (۲۰۰۲) در مطالعات گسترده خود به بررسی فاکتورهای رگ زایی مختلف پرداختند. آن ها نشان دادند که اینترلوکین ۱ (IL-1) که به وسیله ماکروفاژهای فعال شده در فضای صفاقی تولید می شود، از طریق تحریک ترشح VEGF، نقش مهمی در تشکیل عروق جدید در ضایعات آندومتریوز ایفا می کند. همچنین دریافتند که سلول های استرومایی آندومتریومای تخمدان، نسبت به بافت طبیعی آندومتر، سطح بالاتری از IL-6 تولید می کند. نقش IL1,6، هیپوکسی و استروژن تخمدان در القاء ترشح VEGF در ضایعات آندومتریوز به اثبات رسیده است (۳). علاوه بر شواهد فوق، مطالعه زاویر و همکاران (۲۰۰۵) نیز افزایش میزان رگ زایی را در بیماری آندومتریوز اثبات کردند. آن ها با بررسی آندومتر و لایه زیرین آن^۱ به وسیله سونو داپلر، نشان دادند که جریان خون این ناحیه در بیماران مبتلا به آندومتریوز افزایش می یابد (۳۵).

تشکیل جفت نیازمند رگ زایی در سطحی وسیع است تا یک شبکه عروقی غنی، جهت تأمین نیازهای جنین

¹ Sub and intraendometrial area

ایجاد شود. وسعت و میزان این رگ زایی، به تعادل بین فاکتورهای رگ زایی و ضد رگ زایی وابسته است. در پره اکلامپسی افزایش تولید sFlt-1 و sEng این تعادل را به سمت فاکتورهای ضد رگ زایی به هم می زند (۳۴). ولف و همکاران (۲۰۰۵) با سنجش سطح sFlt-1، در زنان با حاملگی اول و مقایسه آن با سطح این فاکتور در حاملگی دوم، به این نتیجه رسیدند که بالاتر بودن سطح sFlt-1 در اولین حاملگی، می تواند یکی از عوامل افزایش شیوع پره اکلامپسی در زنان نخست زا باشد (۳۹). شواهد فوق، محققان را جهت بررسی مستقیم ارتباط آندومتريوز و پره اکلامپسی بیشتر ترغیب کرد.

بستر آندومتريال در زمان لقاح، یکی از مطلوب ترین فاکتورهای تعیین کننده لانه گزینی و پیامدهای بعدی حاملگی است. اینفیلتراسیون لکوسیتی و سیتوکین ها نقش بسیار مهمی در باروری انسان ایفا می کنند. افزایش سطح سیتوکین ها با قاعدگی، تخمک گذاری، لانه اوایل لوتئونیواسیون و لانه گزینی ضروری می باشند (۴۰). در مطالعه زاویر و همکاران (۲۰۰۵) شواهدی مبنی بر آنژیوژنز بیش از حد در آندومتريوز گزارش شد (۳۵).

در حالی که ویژگی پره اکلامپسی رگ زایی ناکافی، در نتیجه اختلال عملکرد اندوتلیال سلول، مالفورماسیون عروق یا بازگشت و تخریب بازسازی رگ زایی رخ می دهد (۴۱)، بنابراین اگرچه این دو اختلال به ظاهر دارای زمینه مشترک آنژیوژنز می باشند، اما در آندومتريوز، آنژیوژنز بیش از حد و در پره اکلامپسی آنژیوژنز ناکافی رخ می دهد. بنابراین در زمینه آنژیوژنز بیش از حد که ویژگی آندومتريوز است، بروز پره

اکلامپسی در حالی که این اختلال با رگ زایی ناکافی و مالفورماسیون عروقی و صدمه به بازسازی عروقی همراه است، چگونه امکان پذیر می باشد. لذا مطالعات دیگری با حجم نمونه و طراحی کوهورت آینده نگر، ضمن اندازه گیری مارکرهای دخیل در روند آنژیوژنز نظیر فاکتورهای رشد آنژیوژنز و سیتوکین ها، در هر دو اختلال به منظور پی بردن به مکانیسم های دخیل در بروز پره اکلامپسی در زمینه ابتلاء به آندومتريوز ضروری به نظر می رسد. از محدودیت های این مطالعه، کافی نبودن تعداد بیماران در طی ۲-۳ سال اخیر بود که استفاده از پرونده های سال های قبل از آن را می طلبید و به دلیل تغییر آدرس و تلفن، امکان دسترسی به تعدادی از بیماران امکان پذیر نبود.

نتیجه گیری

فراوانی آندومتريوز و اختلالات هیپرتانسیون بارداری بعدی در بین زنان با سابقه آندومتريوز و بدون آن تفاوتی ندارد و سابقه آندومتريوز با افزایش اختلالات هیپرتانسیون بارداری همراه نمی باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مدیریت مراکز آموزشی و درمانی بیمارستان های الزهراء (س)، شهید بهشتی و مرکز باروری و ناباروری اصفهان به جهت صدور مجوز استفاده از پرونده های بیماران، پرسنل واحد بایگانی به دلیل همکاری در استخراج پرونده ها و واحدهای پژوهش که طی تماس تلفنی ما را در جمع آوری داده ها یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:123.
2. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khulifa EA, EL-Metwally TH, AL-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(2):240-6.
3. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955:89-100.
4. Katorza E, Soriano D, Stockheim D, Mashiach R, Zolti M, Seidman DS, et al. Severe intraabdominal bleeding caused by endometriotic lesions during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):501.e1-4.

5. Grope Italian per lo Studio dell' Endometriosis. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9(6):1158-62.
6. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1-85.
7. Hippeli S, Elstner EF. Transition metal ion-catalyzed oxygen activation during pathogenic processes. *FEBS Lett* 1999; 443(1):1-7.
8. Malhotra N, Karmakar D, Tripathi V, Luthra K, Kumar S. Correlation of angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(3):224-7.
9. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):243-54.
10. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's textbook of gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 2012.
11. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98(2):482-9.
12. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, et al. Identification and localization of alternatively spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell line. *Biol Reprod* 1993; 48(5):1120-8.
13. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5(12):1806-14.
14. Mardanian F, Sheikh-Soleimani Z. The diagnostic role of cervico-vaginal fluid interleukins-1 α in endometriosis: a case-control study. *J Res Med Sci* 2014; 19(12):1145-9.
15. Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, Imeraj L, Yao Z, Cloke B, et al. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2007; 22(6):1725-9.
16. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70(12):2317-24.
17. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1):181-92.
18. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77(1):67-75.
19. Lindheimer MD, Katz AI. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Annu Rev Med* 1989; 40:233-50.
20. Heidary S, Farhadifar F, Rahimi E, Shahgheybi S, Rezayi M, Soufizadeh N. Assessment the prognostic value of platelet indices in preeclampsia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(36):8-14. (Persian).
21. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474:259-75.
22. Roberts JM. Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):992-7.
23. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1148-55.
24. Garrido N, Pellicer A, Remohi J, Simón C. Uterine and ovarian function in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):183-92.
25. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Spong CY Williams obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
26. Dane B, Dane C, Kiray M, Koldas M, Cetin A. A new metabolic scoring system for analyzing the risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(6):921-4.
27. Kortelahti M, Anttila MA, Hippeläinen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis-- a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56(4):207-12.
28. Isaksson R, Gissler M, Titinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17(7):1755-61.
29. Hadfield RM, Lain SJ, Rahnes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod* 2009; 24(9):2348-52.
30. Papazoglou D, Galazious G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(5):321-4.
31. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59(4):778-82.
32. Donnez J, Smoes S, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13(5):1686-90.
33. Ay J, Asvandiari N, Kasper R. Secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) in three-dimensional culture of human endometrium: a model of endometriosis outside the body. *J Reprod Infertil* 2009; 10(2):95-100. (Persian).



34. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24:147-58.
35. Xavier P, Beires J, Barros H, Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84(1):52-9.
36. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001; 16(12):2593-7.
37. Giudice LC. Microarray expression profiling reveals candidate genes for human uterine receptivity. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4(5):299-312.
38. Saftlas AF, Olson DR, Franks AI, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United states, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2):460-5.
39. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(1):16-22.
40. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis -- a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56(4):207-12.
41. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438(7070):932-6.

