بررسی ارتباط میزان آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیوتیک سه ماهه دوم حاملگی با زایمان پره‌ترم

دکتر آتوسا دبیری اسکوئی[۱]، دکتر مهسا جمشید اصل[۲]، دکتر سقراط فقیه‌زاده[۳]، دکتر عبدالرضا اسماعیل‌زاده[۴]، فاطمه بیات[۵*]

۱. استادیار گروه پریناتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۲. دکترای تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۳. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۴. دانشیار گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات ژن‌درمانی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۵. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۰۸ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۸/۰۲/۰۹

خلاصه

مقدمه: زایمان زودرس، یکی از عارضه‌های مهم بارداری است که تأثیر بسزایی در سلامت و مرگ‌ومیر نوزادان دارد، لذا پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام آن از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط میزان آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیوتیک سه ماهه دوم حاملگی و زایمان پره‌ترم انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه مقطعی تحلیلی در بازه زمانی شهریور سال ۱۳۹۳ تا بهمن ماه ۱۳۹۴ بر روی ۶۰ نفر از افرادی که به‌دلیل غربالگری مثبت سه ماهه اول، بین هفته‌های ۲۰-۱۵ (میانگین ۱۷ هفته) آمنیوسنتز شده بودند؛ انجام شد. میزان آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فرتین نمونه‌های فریز شده ۴۰ نفر با زایمان ترم و ۲۰ نفر با زایمان پره‌ترم با روش اسپکتروفتومتری و الایزا مورد آزمایش قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های تی و کای دو انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین میزان آلفافتوپروتئین در زایمان ترم ۹۶/۴۴±۳۸۲/۱۴ و در زایمان پره‌ترم ۱۲۲/۸۳±۵۴۷/۴۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر، میزان آلکالن فسفاتاز در زنان ترم ۱۳/۰۱±۲۷/۳۵ و در زنان پره‌ترم ۱۵/۵۱±۷۴/۴۵ یونیت بر لیتر و میزان فریتین زایمان ترم ۹۶/۴۴±۳۸۲/۱۴ و در زایمان پره‌ترم ۱۲۲/۸۳±۵۴۷/۴۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که میزان هر سه نشانگر در زایمان پره‌ترم نسبت به زایمان ترم به‌طور معناداری بالاتر بود (p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: بین میزان آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیون و زایمان پره‌ترم، ارتباط مثبت و معنی‌داری وجود دارد که ممکن است به درک ما از پاتوفیزیولوژی زایمان زودرس کمک کند. با توجه به نتایج به‌دست آمده توصیه می‌شود تحقیقات دیگری با تعداد نمونه بیشتر نیز صورت گیرد.

کلمات کلیدی: آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز، آمنیوسنتز، زایمان پره‌ترم، فریتین

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** فاطمه بیات؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران. **تلفن:** ۰۲۴-۳۳۵۳۳۸۱۸؛ **پست الکترونیک:** f.bayat680@gmail.com

مقدمه

زایمان زودرس، به زایمان قبل از ۳۷ هفته بارداری اطلاق می‌شود و یکی از مهم‌ترین موارد چالش در مراقبت‌های بهداشتی پره‌ناتال می‌باشد که نرخ بروز آن در تمامی کشورها در حال افزایش است (۳-۱). هر ساله حدود ۱۵ میلیون کودک (۱۱/۱٪) در دنیا به‌صورت زودرس متولد می‌شوند (۴) که عامل خطر ۵۰٪ مرگ‌های نوزادی و عامل مرگ سالانه یک میلیون کودک زیر ۵ سال است (۵، ۶). علاوه بر افزایش مرگ‌ومیر، زایمان زودرس سبب افزایش پیامدهای نامطلوب نوزادی، اختلالات تکاملی- عصبی (فلج مغزی به‌خصوص دیسپلژی اسپاستیک، اختلالات بینایی به‌دلیل رتینوپاتی نارسی و اختلالات شنوایی)، افزایش خطر بیماری‌های دوران بزرگسالی (دیابت و فشارخون)، تحمیل استرس بر خانواده‌ها و هزینه‌های قابل توجه اجتماعی می‌گردد (۱، ۷، ۸). همچنین زایمان زودرس علت ۳/۱٪ زندگی با ناتوانی تعدیل شده (DALYs)[1] است که نشان می‌دهند بار جهانی این بیماری حتی بیشتر از مالاریا و ایدز می‌باشد (۹).

پیشگیری زایمان زودرس، جزء الویت‌های بهداشت عمومی است که می‌توان با مدیریت بهتر سبب تأخیر یا مهار آن شد و مرگ‌ومیر، عوارض و هزینه‌ها را کاهش داد (۷، ۱۰). تلاش‌های بسیاری جهت یافتن یک روش دقیق و کارآمد برای پیش‌بینی پارگی زودرس کیسه آب (PPROM)[2] و لیبر پره‌ترم خودبه‌خود (SPB)[3] که شایع‌ترین علل زایمان زودرس هستند، انجام شده است؛ ولی به‌دلیل مشخص نبودن پاتوژنز دقیق زایمان زودرس، روش غربالگری مؤثری وجود ندارد (۱۱، ۱۲). از طرفی علائم و نشانه‌های اولیه، اغلب خفیف‌اند و حتی ممکن است در حاملگی‌های طبیعی نیز اتفاق بیفتند و تشخیص زودهنگام زایمان زودرس را دشوار کند (۱، ۱۳).

متخصصین مامایی بر این باورند که عفونت‌های نهفته، از علل شایع زایمان زودررس هستند و به‌دلیل نهفته بودن عفونت، هیچ‌گونه علائم بالینی مانند تب وجود ندارد (۱۴). امروزه مطالعات متعددی بر روی برخی بیومارکرها در سرم و ادرار مادر، ترشحات واژن، موکوس سرویکس، مایع آمنیون به‌دست آمده از آمنیوسنتز و غیره انجام شده و ارتباط آن با زایمان زودررس سنجیده شده است (۱۵) که می‌توان به شاخص‌هایی مانند آلفافیتوپروتئین، آلکالین فسفاتاز و فریتین اشاره کرد (۱۰، ۲۰-۱۶). بهترین روش پی بردن به وجود مارکرهای التهابی، مطالعه مایع آمنیون از طریق آمنیوسنتز است که ما را به فهم دقیق‌تری از عوامل مداخله‌گر زایمان زودرس می‌رساند (۱۲). آمنیوسنتز، روش تهاجمی و گران‌قیمتی است؛ لذا جهت غربالگری مناسب نمی‌باشد، ولی اگر وجود یک مارکر بتواند مکانیسم زایمان زودرس را روشن کند و سبب بهبود درک از وضعیت پاتوفیزیولوژیک آن شود؛ با وجود مضرات روش، بسیار باارزش است (۱۵).

آلفا فتوپروتئین که در گذشته به آلبومین جفتی معروف بود، از پروتئین‌های اصلی پلاسماست که در دروان حاملگی توسط کیسه زرده جنین تولید می‌شود (۲۱، ۲۲). اگرچه آلفا فتوپروتئین در طول بارداری بر التهاب دلالت دارد، در افراد بالغ و غیرباردار، مهم‌ترین تومور مارکر سرطان کبد است (۲۳، ۲۴). آلکالن فسفاتاز (ALP)[4]، یک متالوآنزیم سه هسته‌ای است که هیدرولیز و دفسفریلاسیون مونواسترهای فسفر را تسریع می‌کند (۲۵، ۲۶). ژن آلکالن فسفاتاز در دندان، سیستم عصبی مرکزی، استخوان، روده و جفت بیان می‌شود (۲۷). در دوران بارداری، ایزوآنزیمی از آن در جفت بیان شده و کار تمایز سلول‌های تروفوبلاست به سنسیشیوتروفوبلاست را انجام می‌دهد؛ لذا میزان آن در دوران حاملگی، ۲ برابر سطح طبیعی در افراد غیرباردار است و در ۱۰ هفتگی به پیک غلظت خود می‌رسد و ممکن است در میزان‌های بالا، سبب التهاب و نارسایی جفت شود (۱۸، ۳۲-۲۸). فریتین‌ها، جزء سوپر خانواده‌ای از پروتئین‌های اکسیداسیون، ذخیره‌سازی و کانی‌سازی آهن می‌باشند که تقریباً توسط تمامی ارگانیسم‌ها ساخته می‌شوند (۳۳). همچنین نقش فریتین به‌عنوان یک شاخص التهابی فاز حاد نیز به‌خوبی شناخته شده است (۳۴). با توجه به نتایج ضد و نقیض در مطالعات

[1] Disability Adjusted Life Years
[2] Premature Preterm Rupture Of Membrane
[3] Spontaneous Preterm Labor
[4] Alkalin Phosphatase

مختلف و نبود مارکری برای پیش‌بینی زایمان زودرس، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط آلفا فتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیوتیک در سه ماهه دوم حاملگی و زایمان زودرس انجام شد.

روش‌کار

این مطالعه مقطعی تحلیلی پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان به شماره (ZUMS.REC.1394.260) بر روی ۶۰ نفر زن بارداری که به‌دلیل غربالگری سه ماهه اول مثبت، آمنیوسنتز شده بودند، در بازه زمانی شهریور سال ۱۳۹۳ تا بهمن ماه سال ۱۳۹۴ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم مصرف سیگار و مواد مخدر، حاملگی تک‌قلویی، نبود اختلالات مادرزادی نوزاد، اطمینان از سن دقیق حاملگی و صدک وزن جنین بین ۹۰-۱۰٪ برای سن بارداری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود اختلالات کروموزومی، محدودیت رشد داخل رحمی، فشارخون حاملگی، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، جراحی‌های مادر در طی بارداری، جفت سرراهی، دکولمان جفت، بیماری‌های مزمن مادر و عدم تمایل مادر جهت همکاری در مطالعه بود.

در این مطالعه جامعه پژوهش تمام زنان بارداری بودند که اندیکاسیون انجام آمنیوسنتز (وجود غربالگری مثبت سه ماهه اول) را داشته و به درمانگاه پریناتولوژی بیمارستان آیت‌الله موسوی شهر زنجان مراجعه کرده بودند. با استفاده از فرمول حجم نمونه برای برآورد نسبت جامعه و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و میزان دقت d=۰/۱، حداقل ۶۰ نفر در نظر گرفته شد. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران و تکمیل پرسشنامه فردی، مامایی و پزشکی و توضیح در مورد مطالعه، در طول مدت یک‌سال در هفته‌های ۲۰-۱۵ بارداری، افراد دارای اندیکاسیون تحت آمنیوسنتز قرار گرفتند. آمنیوسنتز توسط متخصص پریناتولوژی با گاید سونوگرافی و سوزن شماره 21-G و روش freehand انجام شد. ۲۰ سی‌سی از نمونه جهت انجام کاریوتایپ به آزمایشگاه مرجع فرستاده شد و ۱ سی‌سی از مایع آمنیون به‌عنوان نمونه مورد آزمایش سانتریوفوژ شده و در تیوپ‌های پلی‌پرولین در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد، به‌صورت کدگذاری نگهداری شد. ۲۵۴ نفر در طول یک‌سال تحت آمنیوسنتز قرار گرفتند که از میان این افراد، ۱۱ نفر به‌دلیل وجود اختلال کروموزومی از مطالعه کنار گذاشته شدند. از میان ۲۴۳ نفر باقی‌مانده، ۶۰ نفر از افراد با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده (جدول اعداد تصادفی) انتخاب شدند و تا زمان زایمان پیگیری شدند.

در این مطالعه آمنیوسنتز در بازه زمانی ۲۰-۱۵ هفته انجام شد که در دو گروه مورد مطالعه به‌طور تقریبی ۱۷ هفته برآورد شد. این افراد در صورت دارا بودن معیارهای ورود، به‌عنوان واحدهای پژوهش انتخاب شدند. سپس نمونه‌های کدگذاری شده مایع آمنیون توسط یک ایمونولوژیست بررسی شد. آلکالن فسفاتاز با روش اسپکتروفوتومتری و دستگاه Mindray BS-800، و فریتین و آلفافیتوپروتئین با روش‌الایزا (Enzyme-Immunosorbent Assay Linked) و توسط همین فرد انجام شد تا اطمینان بیشتری از یکسان بودن نحوه انجام آزمایشات توسط یک فرد واحد و دستگاه واحد وجود داشته باشد. برای پایایی دستگاه و روش الایزا، یک نمونه ۱۰ بار توسط ایمونولوژیست آزمایش شد و نتیجه یکسانی حاصل شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. متغیرهای کمی مانند سن مادر، سن حاملگی، وزن نوزادان، زمان انجام آمنیوسنتز به‌صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای اسمی با جدول توزیع فراوانی توصیف شدند. جهت مقایسه سه نشانگر مذکور در مایع آمنیون دو گروه از آزمون تی و جهت مقایسه داده‌های اسمی از آزمون کای دو استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰ نفر زایمان ترم و ۲۰ نفر زایمان پیش از موعد داشتند. میانگین سن مادران در گروه زایمان ترم ۵/۹۱±۳۰/۵۵ و در گروه زایمان پره‌ترم ۵/۵۴±۳۰/۰۰ بود که تفاوت معناداری نداشت (p=۰/۱۲۸). آمنیوسنتز در بازه زمانی ۲۰-۱۵ هفته انجام شد که در دو گروه مورد مطالعه به‌طور تقریبی ۱۷ هفته برآورد شد

(۹/۹±۱۱۸/۷ روز در گروه ترم و ۱۲/۷±۱۱۹/۶ روز در گروه پره‌ترم)؛ و تفاوت معناداری وجود نداشت (p=۰/۱۲). میانگین زمان ختم بارداری برای گروه زایمان ترم ۰/۷۷±۳۹/۶۲ هفته و در گروه زایمان پره‌ترم ۳/۴۸±۳۳/۳۵ هفته بود. تعداد بارداری‌ها در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (p=۰/۱)، ولی تعداد زایمان‌ها در گروه پره‌ترم به‌طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۲). علت ختم بارداری در زنان پره‌ترم، پارگی کیسه آب و در زنان ترم، شروع خودبه‌خود انقباضات زایمانی بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱- جدول فراوانی مشخصات واحدهای پژوهش

متغیرها / گروه		ترم درصد (تعداد)	پره ترم درصد (تعداد)	سطح معنی‌داری*
تعداد بارداری	۱	۲۲ (۵۵)	۸ (۴۰)	۰/۱
	۲	۹ (۲۲/۵)	۲ (۱۰)	
	۳	۸ (۲۲)	۷ (۳۵)	
	۴	۱ (۲/۵)	۳ (۱۵)	
تعداد زایمان	نولی‌پار	۲۲ (۵۵)	۹ (۴۵)	۰/۰۲
	۱	۱۳ (۳۲/۵)	۳ (۱۵)	
	۲	۵ (۱۲/۵)	۵ (۲۵)	
	۳	۰ (۰)	۳ (۱۵)	
تعداد سقط	۰	۴۰ (۱۰۰)	۱۸ (۹۰)	۰/۲
	۱	۰ (۰)	۲ (۱۰)	
علت انجام آمنیوسنتز	ریسک بالای تریزومی ۲۱	۳۸ (۹۵)	۲۰ (۱۰۰)	۰/۷۹
	ریسک بالای تریزومی ۱۸	۲ (۵)	۰ (۰)	
علت ختم بارداری	شروع خود به خود انقباضات	۳۸ (۹۵)	۱ (۵)	<۰/۰۰۱
	پارگی کیسه آب	۲ (۵)	۱۹ (۹۵)	
موالید	تولد زنده	۴۰ (۱۰۰)	۱۲ (۸۵)	۰/۳۵
	مرگ نوزاد بعد از تولد	۰ (۰)	۳ (۱۵)	
نوع زایمان	واژینال	۱۹ (۴۷/۵)	۸ (۴۰)	۰/۷۸
	سزارین	۲۱ (۵۲/۵)	۱۲ (۶۰)	

* آزمون کای دو

به‌دلیل تفاوت معنی‌دار بین تعداد زایمان‌ها و علت ختم بارداری در گروه پره‌ترم و ترم، جهت تعدیل داده‌ها از آزمون کوواریانس استفاده شد که بر اساس نتایج آن، هر سه نشانگر (آلکالن فسفاتاز، فریتین و آلفافتوپروتئین) در مایع آمنیون گروه مبتلا به زایمان زودرس به‌طور معناداری بالاتر از گروه زایمان ترم بودند (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه بیومارکرهای مایع آمنیون در دو گروه زایمان ترم و پره‌ترم

بیومارکرها		انحراف معیار ± میانگین	حداکثر	حداقل	سطح معنی‌داری*
آلکالن فسفاتاز (واحد بر لیتر)	ترم	۱۳/۰۱±۲۷/۳۵	۷۷	۱۱	p<۰/۰۰۱
	پره‌ترم	۱۵/۵۱±۷۴/۴۵	۱۰۴	۳۸	
فریتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	ترم	۱۸/۹۸±۳۳/۰۱	۷۴/۵	۴/۷	p<۰/۰۰۱
	پره‌ترم	۳۱/۷۰±۷۱/۴۷	۱۶۰	۳۴/۲۰	
آلفافتوپروتئین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	ترم	۹۶/۴۴±۳۸۲/۱۴	۵۵۶/۸۰	۱۱۲	p<۰/۰۰۱
	پره‌ترم	۱۲۲/۸۳±۵۴۷/۴۷	۷۷۳/۴۰	۳۴۰/۳۰	

* آزمون تی

بحث

با توجه به‌علل مولتی فاکتوریال و پاتوفیزیولوژی ناهمگون، درک زایمان زودرس چالش برانگیز است. مطالعات بسیاری جهت یافتن ارتباط بین نشانگرهای بیوشمیایی و زایمان زودرس در زنان بدون علامت انجام شده است، ولی همچنان نتایج متناقض زیادی وجود دارد (۱۶). با وجود علل بسیار زیاد زایمان زودرس، نقش التهاب و عفونت، یک عامل خطر بسیار مهم و شناخته شده این بیماری است (۳۵). در این مطالعه مایع آمنیون سه ماهه دوم (میانگین ۱۷ هفته) حاصل از آمنیوسنتز در زنانی که نتیجه غربالگری سه ماهه اول مثبت داشتند، ولی از نظر کروموزومی منفی و نیاز به ختم بارداری نبود، بررسی و ارتباط بین بیومارکرهای آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیون سه ماهه دوم با زایمان زودرس سنجیده شد که هر سه بیومارکر به‌طور معنی داری در زنان با زایمان پره‌ترم بالاتر بودند ($p<۰/۰۰۱$).

مطالعات بسیاری بر روی آلفافتوپروتئین سرم مادر به‌عنوان یکی از آیتم‌های غربالگری معمول سه ماهه دوم جهت پیشگویی خطر زایمان زودرس انجام شده و ارتباط مثبتی نیز یافت شده است (۳۸-۳۶). در مطالعه مروری میزیجوسی و همکاران (۲۰۱۵) بیان شد که میزان آلفافتوپروتئین در التهاب حاد دوران حاملگی افزایش پیدا می‌کند و با زایمان پره‌ترم و سایر اختلالات حاملگی نظیر پره‌مچوریتی، پارگی کیسه آب و غیره مرتبط است. همچنین شامل حوادث التهابی جفتی مانند ویلیت مزمن، ایسکمی، ترومبوز وریدی و کوریوآمنیونیت می‌شود. از طرفی بیان شده است که می‌توان از آلفافتوپروتئین به‌عنوان شاخص زایمان در حاملگی ترم استفاده کرد (۲۳). در متاآنالیز یوان و همکاران (۲۰۰۹) نیز نشان داده شد بین میزان آلفافتوپروتئین سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و زایمان زودرس ارتباط مثبت وجود دارد (۱۰). مطالعه اسمیت و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که خطر ایجاد زایمان پره‌ترم با تعداد کاراکترهای مادر و میزان آلفافتوپروتین سرم مادر ارتباط دارد (۳۹). در مطالعات مذکور محیط آزمایش سرم مادر بود، ولی در مطالعه حاضر آلفافتوپروتئین در مایع آمنیون حاصل از آمنیوسنتز سنجیده شد، با این وجود همچون مطالعات ذکر شده، تفاوت معناداری در دو گروه مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$).

در مطالعات مختلف علت افزایش آلکالن فسفاتاز، ایجاد شکاف در جفت مطرح شده است. همانطور که ذکر شد، آلکالن فسفاتاز نقش تمایز سلولی را در جفت انجام می‌دهد و مطالعات نشان داده‌اند که از بین رفتن اپی‌تلیوم سنسیشیال در ویلوس[1] نابالغ، سبب از دست رفتن آلکالن فسفاتاز جفتی و افزایش آن در گردش خون مادر می‌شود (۲۸). در مطالعه مارکاندون و همکاران (۲۰۱۱) نیز بیان شد که در فضای بین ویلوسی به‌دلیل هیستوسیتوز در سنسیشیوتروفوبلاست، لیژن ایجاد شده که سبب افزایش آلکالن فسفاتاز می‌شود و پس از آن فیبرین در جفت رسوب کرده و سبب نارسایی جفت می‌گردد (۳۱). در مطالعه فرانسیس و همکار (۲۰۱۱) بیان شد که افزایش شدید آلکالن فسفاتاز در سه ماهه سوم می‌تواند نشانگر احتمالی نارسایی جفت، زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد باشد (۳۲). در مطالعه هوراس و همکاران (۲۰۱۱) که بر روی زنان بستری در بیمارستان به‌دلیل زایمان زودرس انجام شده بود؛ مشاهده گردید که افزایش میزان آلکالن فسفاتاز سرم در ارتباط با سطح افزایش یافته CRP (نه به‌تنهایی) می‌تواند نشانگر زایمان زودرس باشد (۱۹). در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که افزایش آلکالن فسفاتاز مایع آمنیون در سه ماهه دوم بارداری با زایمان پره‌ترم به‌طور معناداری ارتباط دارد. در مطالعه کوهورت ازگو- ادریک و همکاران (۲۰۱۴) مارکر آلکالن فسفاتاز، فریتین و چند مارکر دیگر در مایع آمنیون از طریق آمنیوسنتز و سرم مادر در سه ماهه دوم اندازه‌گیری شد. میزان فریتین مایع آمنیون (نه سرم مادر) در دو گروه تفاوت معناداری داشت ($p=۰/۰۵$) در مطالعه حاضر نیز میزان فریتین مایع آمنیون به‌طور معناداری در گروه پره‌ترم بالاتر بود، ولی میزان آلکالن فسفاتاز در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p=۰/۲$) (۱۸). در مطالعه ازگو-ادریک و همکاران در مقایسه با مطالعه حاضر، میانگین سنی افراد (۳۵ در مقابل ۳۰)، زمان انجام مطالعه (۲۲-۱۶ هفته در مقابل ۲۰-۱۵ هفته) و اندیکاسیون انجام آمنیوسنتز

[1] villus

(غربالگری سه ماهه اول مثبت، سابقه آناپلوئیدی و سن بالای ۳۵ سال مادر در مقابل با نتیجه مثبت غربالگری سه ماهه اول) متفاوت بود؛ لذا تفاوت در نتایج ممکن است به دلایل ذکر شده باشد.

در مطالعه آمینا و همکاران (۲۰۱۵) نشان داده شد که افزایش سطح سرمی فریتین در سه ماهه اول با زایمان زودررس ارتباط دارد (۲۰). در مطالعه ون ین و همکارن (۲۰۱۳) در زنانی که زایمان زودرس داشتند، سطح فریتین سرم در هر سه ماهه نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بالاتر بود (۴۰). در مطالعه برنا و همکاران (۲۰۰۹) که ارتباط فریتین مایع آمنیون در سه ماهه دوم و زایمان زودرس بررسی شد، مشاهده گردید که فریتین با زایمان زودررس ارتباط معناداری ندارد، ولی فریتین بالای ۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر برای تشخیص زایمان زودرس حساسیت ۳۵٪، ویژگی ۸۶٪، ارزش اخباری مثبت ۳۸٪ و ارزش اخباری منفی ۸۵٪ دارد (۴۱). در مطالعه حاضر نیز میانگین میزان فریتین مایع آمنیون در زنانی که زایمان سر موعد داشتند ۱۸/۹۸±۳۳/۰۱ و در زنان با زایمان پره‌ترم ۳۱/۷۰±۷۱/۴۷ بود و ارتباط معناداری بین زایمان زودرس و میزان فریتین مایع آمنیون یافت شد ($p<۰/۰۰۱$).

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به محیط آزمایش مارکرها در مایع آمنیون حاصل از آمنیوسنتز اشاره کرد، با توجه به بررسی‌های انجام شده، بیشتر مطالعات ارتباط این مارکرها و زایمان پره‌ترم در محیط سرم مادر را بررسی کرده بودند. از آنجایی که واحدهای پژوهش مادرانی بودند که اندیکاسیون آمنیوسنتز ژنتیکی داشتند، لذا جزء بارداری‌های پرخطر محسوب می‌شدند که جزء نقاط ضعف این مطالعه بود. از نقاط ضعف مطالعه حاضر، عدم بررسی سابقه زایمان پره‌ترم و نارسایی سرویکس بود.

نتیجه‌گیری

بین میزان آلفافتوپروتئین، آلکالن فسفاتاز و فریتین مایع آمنیون و زایمان پره‌ترم، ارتباط مثبت و معنی‌داری وجود دارد که ممکن است به درک ما از پاتوفیزیولوژی زایمان زودرس کمک کند. با توجه به نتایج به‌دست آمده، توصیه می‌شود تحقیقات دیگری با تعداد نمونه بیشتر نیز صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام زنان باردار و پرسنل بیمارستان آیت‌الله موسوی شهر زنجان که در انجام این مطالعه همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
2. Hudić I, Stray-Pedersen B, Tomić V. Preterm birth: pathophysiology, prevention, diagnosis, and treatment. Biomed Res Int 2015; 2015:417965.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012; 379(9832):2162-72.
4. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: a review. Semin Fetal Neonatal Med 2018; 23(2):126-32.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health 2013; 10(1):S2.
6. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet 2012; 379(9832):2151-61.
7. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21(2):68-73.
8. Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-term neurodevelopmental outcomes after preterm birth. Iran Red Crescent Med J 2014; 16(6):e17965.
9. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 380(9859):2197-223.

10. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145(1):57-64.
11. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21(2):100-5.
12. Tency I. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. Facts Views Vis Obgyn 2014; 6(1):19-30.
13. Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Prediction of preterm birth. Minerva Ginecol 2013; 65(3):345-60.
14. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science 2014; 345(6198):760-5.
15. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2005; 192(5):S36-46.
16. Chan RL. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. Biomed Res Int 2014; 2014:164081.
17. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Ryckman KK, O'Brodovich HM, Gould JB, et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. BJOG 2015; 122(11):1484-93.
18. Ozgu-Erdinc AS, Cavkaytar S, Aktulay A, Buyukkagnici U, Erkaya S, Danisman N. Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40(6):1540-6.
19. Huras H, Ossowski P, Jach R, Reron A. Usefulness of marking alkaline phosphatase and C-reactive protein in monitoring the risk of preterm delivery. Med Sci Monit 2011; 17(11):CR657-62.
20. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, et al. High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. Br J Nutr 2015; 114(3):455-61.
21. Temelso B, Alser KA, Gauthier A, Palmer AK, Shields GC. Structural analysis of α-fetoprotein (AFP)-like peptides with anti-breast-cancer properties. J Phys Chem B 2014; 118(17):4514-26.
22. Muglia L, Locker J. Developmental regulation of albumin and α-fetoprotein gene expression in the rat. Nucleic Acids Res 1984; 12(17):6751-62.
23. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein (AFP) and inflammation: is AFP an acute and/or chronic phase reactant? J Hematol Thrombo Dis 2015; 3:191.
24. Jang ES, Jeong SH, Kim JW, Choi YS, Leissner P, Brechot C. Diagnostic performance of alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence, osteopontin, Dickkopf-1 and its combinations for hepatocellular carcinoma. PloS One 2016; 11(3):e0151069.
25. Chen SL, Liao RZ. Phosphate monoester hydrolysis by trinuclear alkaline phosphatase; DFT study of transition states and reaction mechanism. Chemphyschem 2014; 15(11):2321-30.
26. Borosky GL. Catalytic activity of human placental alkaline phosphatase (PLAP): insights from a computational study. J Phys Chem B 2014; 118(49):14302-13.
27. Silvent J, Gasse B, Mornet E, Sire JY. Molecular evolution of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase allows prediction and validation of missense mutations responsible for hypophosphatasia. J Biol Chem 2014; 289(35):24168-79.
28. Boronkai A, Than N, Magenheim R, Bellyei S, Szigeti A, Deres P, et al. Extremely high maternal alkaline phosphatase serum concentration with syncytiotrophoblastic origin. J Clin Pathol 2005; 58(1):72-6.
29. Nozawa S, Arai H, Jeng C, Itakura M, Ohta H, Suzuki K, et al. Shift of placental alkaline phosphatase isoenzymes in the course of pregnancy. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1984; 36(8):1145-54.
30. Vongthavaravat V, Nurnberger MM, Balodimos N, Blanchette H, Koff RS. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy: a case report. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(2):505-6.
31. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillositis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. Placenta 2011; 32(2):140-5.
32. Ferianec V, Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight. Neuro Endocrinol Lett 2011; 32(2):154-7.
33. Bradley JM, Le Brun NE, Moore GR. Ferritins: furnishing proteins with iron. J Biol Inorg Chem 2016; 21(1):13-28.
34. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. Metallomics 2014; 6(4):748-73.
35. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. J Leukoc Biol 2016; 99(1):67-78.
36. Rosner JY, Fox NS, Saltzman D, Klauser CK, Rebarber A, Gupta S. Abnormal biochemical analytes used for aneuploidy screening and adverse pregnancy outcomes in twin gestations. Am J Perinatol 2015; 32(14):1331-5.
37. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies. Prenat Diagn 2010; 30(8):727-33.

38. Alleman BW, Smith AR, Byers HM, Bedell B, Ryckman KK, Murray JC, et al. A proposed method to predict preterm birth using clinical data, standard maternal serum screening, and cholesterol. Am J Obstet Gynecol 2013; 208(6):472.e1-11.
39. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity. Int J Epidemiol 2006; 35(5):1169-77.
40. Hsu WY, Wu CH, Hsieh CT, Lo HC, Lin JS, Kao MD. Low body weight gain, low white blood cell count and high serum ferritin as markers of poor nutrition and increased risk for preterm delivery. Asia Pac J Clin Nutr 2013; 22(1):90-9.
41. Borna S, Mirzaie F, Abdollahi A. Mid-trimester amniotic fluid C-reactive protein, ferritin and lactate dehydrogenase concentrations and subsequent risk of spontaneous preterm labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49(4):400-3.
42.