

بررسی ارزش تشخیصی تست‌های غربالگری سه ماه دوم بارداری در خصوص رخداد بیماری پره‌اکلامپسی در اواخر بارداری در زنان مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰

دکتر افسانه نوایی^۱، دکتر منیژه یوسفی مقدم^۲، دکتر بهناز سوییزی^۳، دکتر محبوبه نعمت شاهی^۴، مژده ناوی نژاد^۵، دکتر میترا افتخاری یزدی^{۶*}

۱. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. دانشیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۴. استادیار گروه پزشکی جامعه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۵. کارشناس ارشد آموزش مامایی، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۶. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: پره‌اکلامپسی در نتیجه خون‌رسانی ضعیف عروق جفتی ایجاد می‌شود که ناشی از بازسازی ناکافی شریان‌های مارپیچی عروق رحم مادری است. تشخیص و پیش‌بینی زودهنگام پره‌اکلامپسی (PE) ممکن است از عوارض جنینی و مادری جلوگیری کند. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارزش تشخیصی تست‌های غربالگری سه ماه دوم بارداری در خصوص رخداد بیماری پره‌اکلامپسی در اواخر بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی طی بازه زمانی ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ در کلینیک پریناتولوژی سبزوار انجام شد. ۱۵۰ بیمار مراجعه کننده با خطر بالا از نظر پره‌اکلامپسی در غربالگری سه ماهه دوم بارداری وارد مطالعه شدند. تشخیص پره‌اکلامپسی نیز با مستندات بستری در بیمارستان انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های توصیفی، منحنی ROC و نمودار مشخصه عملکرد (AUC) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۱۵۰ نفری که بر اساس غربالگری سه ماهه دوم بارداری از نظر پره‌اکلامپسی پرخطر شناسایی شده بودند، فقط ۱۲ نفر (۸٪) مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند. دقت آلفا فتوپروتئین (AFP) ۰/۴۵، اینهیپین A ۰/۴۳، جزء آزاد بتای هورمون گونادوتروپین کوریونیک انسانی (fβ-hCG) ۰/۲۷ و استریول غیرکونژوکه (UE3) ۰/۵۷ برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی به‌دست آمد. با اطمینان ۹۵٪، سطح UE3 بین ۰/۴۲ و ۰/۷۳ بهترین ارزش تشخیصی برای پره‌اکلامپسی را داشت. بیشترین حساسیت و ویژگی UE3 برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی به ترتیب ۶۶٪ و ۴۹٪ برای نقطه MOM ۰/۷۴ بود.

نتیجه‌گیری: کاهش استریول غیرکونژوکه می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر در پیش‌بینی پره‌اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرد. صرف پرخطر بودن غربالگری سه ماهه دوم بارداری نمی‌تواند خطر پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کند.

کلمات کلیدی: استریول غیر کونژوکه، آلفا فتوپروتئین، اینهیپین A، بتا HCG، پره‌اکلامپسی، غربالگری سه ماهه دوم بارداری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر میترا افتخاری یزدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۵۱-۴۴۰۱۱۳۰۰؛ پست الکترونیک: m_eftkhari1144@yahoo.com

مقدمه

پره‌اکلامپسی (PE)^۱، یک اختلال عمده در دوران بارداری است که با فشارخون جدید طی بارداری مرتبط است. این عارضه بیشتر در نزدیکی ترم رخ می‌دهد. اگرچه اغلب با پروتئینوری جدید همراه است، اما فشارخون بالا و سایر علائم یا نشانه‌های پره‌اکلامپسی ممکن است در برخی از زنان در غیاب پروتئینوری ظاهر شود. این وضعیت ۷-۲٪ از بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱، ۲) و یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در زنان باردار، جنین و نوزادان است (۳). در سرتاسر جهان هر ۸ دقیقه یک مرگ مادر و سالیانه ۵۰۰۰۰ یا مرگ جنین به این دلیل اتفاق می‌افتد (۴، ۵). پره‌اکلامپسی با عوارضی از جمله آسیب اعضای (مانند پروتئینوری، افزایش آنزیم‌های کبدی، ادم ریوی یا مغزی) و یا محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس همراه است (۱، ۲). اختلالات فشارخون بارداری و به‌ویژه پره‌اکلامپسی زودرس نیز با افزایش قابل توجه خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی و عروق مغزی و بیماری در درازمدت همراه است (۵).

اگرچه مشخص شده است که ایسکمی جفتی باعث آزاد شدن عوامل جفتی در گردش خون مادر شده و منجر به سندرم بالینی پره‌اکلامپسی می‌شود، پاتوژنز زمینه‌ای پره‌اکلامپسی همچنان نامشخص است (۱، ۳). راهبردهای مؤثر برای پیشگیری، درمان و تشخیص زودهنگام پره‌اکلامپسی وجود ندارد، اثربخشی روش‌های پیش‌بینی پره‌اکلامپسی باید مورد بررسی فوری قرار گیرد و ثابت شود (۳). فرض بر این است که پره‌اکلامپسی در نتیجه خون‌رسانی ضعیف پلاسمایی ایجاد می‌شود که ناشی از بازسازی ناکافی شریان‌های مارپیچی مادری است (۳، ۶).

به‌نظر می‌رسد که مارکرهای^۲ زیستی غربالگری قبل از تولد امکان پیش‌بینی پره‌اکلامپسی را دارند. غربالگری چهارگانه در سه ماهه دوم بارداری می‌تواند علائم هشدار دهنده اولیه برای پیامدهای نامطلوب بارداری مادر و جنین را ارائه دهد (۷، ۸).

در مطالعه لانگ و همکاران (۲۰۱۸) سطوح سرمی مارکرهای زیستی غربالگری قبل از تولد در سه ماهه دوم بارداری در زنان مبتلا شده به پره‌اکلامپسی غیرطبیعی بود. احتمال تولد نوزادان نارس و نوزادان کم‌وزن در این زنان بیشتر بود. علاوه بر این، خطر پره‌اکلامپسی با سطوح پایین استریول غیرکونژوکه (UE3)^۳ و آلفا فتوپروتئین (AFP)^۴ و جزء آزاد بتای هورمون گونادوتروپین کوریونیک انسانی (fβ-hCG)^۵ بالا در هفته‌های ۲۰-۱۵ بارداری کاهش یافت (۳). در مطالعه شاه و همکاران (۲۰۲۲) میانگین غلظت سرمی اینهیبین^۶ A در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی بیشتر از افراد دارای فشارخون بارداری بود (۹).

کاربرد مارکرهای زیستی به‌عنوان یک تست غربالگری رایج در پیش‌بینی پره‌اکلامپسی و شدت آن باید در مطالعات چندمرکزی شامل افراد قومیت‌های مختلف باید مورد مطالعه قرار گیرد (۱۰).

در این راستا مطالعه حاضر با هدف پیش‌بینی میزان بروز واقعی پره‌اکلامپسی با کمک غربالگری سه ماهه دوم بارداری در زنان مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در سال‌های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مقطعی که به‌صورت توصیفی - تحلیلی انجام شد، تمام مادران باردار مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در بازه زمانی سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱ که تست چهارگانه غربالگری جنینی را طی سه ماهه دوم بارداری انجام داده و خطر پره‌اکلامپسی در آنان مثبت شده بود، نمونه موردنظر را تشکیل دادند.

نمونه‌گیری به‌صورت سرشماری انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت مادر جهت همکاری و شرکت در مطالعه، حاملگی تک‌قلویی و داشتن خطر بروز پره‌اکلامپسی در غربالگری سه ماهه دوم بود. عدم

³ Unconjugated estriol

⁴ Alpha-fetoprotein

⁵ free beta - Human chorionic gonadotropin

⁶ Inhibin A

¹ Preeclampsia

² Marker

تمایل به همکاری، عدم امکان پیگیری، سقط جنین قبل از هفته ۲۰ بارداری، تشخیص دیابت نوع ۱ یا نوع ۲، افزایش چربی خون، فشارخون بالا در زمان شروع مطالعه، بیماری‌های قلبی - عروقی یا سندرم متابولیک قبل از بارداری، سابقه بیماری سیستمیک شدید مانند سیروز کبدی، نارسایی مزمن کلیه، کم‌خونی شدید یا اختلالات ایمنی و غدد درون‌ریز درمان نشده (هیپوآدرناللیسم، هیپوآدرناللیسم و پرکاری تیروئید یا کم‌کاری تیروئید) جزء معیارهای خروج از مطالعه بودند. ابزار گردآوری داده‌ها شامل سه قسمت بود. قسمت اول اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به بارداری‌های قبلی و سابقه بیماری‌ها بود. قسمت دوم اطلاعات مربوط به نتیجه آزمایش غربالگری؛ و قسمت سوم اطلاعات مربوط به زمان زایمان و بروز پره‌اکلامپسی بود. اطلاعات مورد نیاز شامل سن مادر، تعداد بارداری، زایمان و سقط، میزان مارکرهای سرمی غربالگری سه ماهه دوم، مراقبت‌های بارداری و آزمایشات مورد نیاز از طریق پرونده موجود در کلینیک و دفتر ثبت زایمان و یا پرونده بیمارستانی برای بررسی ابتلاء افراد به پره‌اکلامپسی در بیمارستان شهیدان مبینی و یا از طریق مصاحبه و بررسی آزمایشات جمع‌آوری شد. پرسشنامه با استفاده از پرونده بیمار تکمیل شد که تمام مدارک و اطلاعات توسط تیم درمان کلینیک تأیید شده بود. پرسشنامه شامل: مشخصات فردی و اطلاعات باروری و مشخصات مامایی، چک‌لیست عوارض بارداری و بروز پره‌اکلامپسی بود. برای طراحی پرسشنامه خودساخته، محقق نظر ۷ نفر از متخصصان مربوطه را پرسیده و پس از لحاظ نمودن پیشنهادات و اصلاحات لازم، فرم نهایی تهیه شد.

تمام مادران بارداری که غربالگری مرحله دوم بارداری را انجام داده بودند و شرایط ورود به پژوهش را داشتند و به کلینیک ویژه مراجعه نموده بودند، به روش آسان انتخاب شده و وارد مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از ایشان، روش کار و اهداف برای آنها توضیح داده شد و با آنها در مورد روش کار و نحوه پیگیری‌ها مشاوره شد. سپس تمام مشخصات فردی از نظر تعداد بارداری، سابقه بیماری‌ها، سابقه پره-

اکلامپسی و ... از بیمار پرسیده شد و در پرسشنامه ثبت گردید. در مرحله بعد تمام اطلاعات مربوط به غربالگری مادران از جمله نتیجه غربالگری سه ماهه دوم (تست چهارگانه: AFP، hCG، و اینهیپین A) در پرسشنامه‌ها ثبت شد. واحدهای پژوهش تا انتهای بارداری با پژوهشگر در ارتباط بودند (از زمان غربالگری حدود ۱۵ هفته تا زمان زایمان ۴۰ هفته) و در صورت بروز هرگونه مشکل می‌توانستند با پژوهشگر مشاوره داشته باشند و یا توسط استاد راهنمای اول (پریناتولوژیست) ویزیت شوند (بر اساس کدهای اخلاق در پژوهش) و در نهایت پژوهشگر با بررسی پرونده‌های زایمانی، اطلاعات موردنیاز را استخراج و در پرسشنامه‌ها ثبت می‌کرد. نتیجه زایمان از نظر بروز پره‌اکلامپسی (پروتئینوری بیشتر از +۱ همزمان با فشار خون سیستولیک حداقل ۱۴۰ یا دیاستولیک حداقل ۹۰ میلی‌متر جیوه در دو اندازه‌گیری به فاصله حداقل ۴ ساعت بعد از هفته ۲۰ بارداری، پروتئینوری جدید (۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته / یا بیشتر) یا نسبت پروتئین به کراتینین بیشتر از ۰/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فشار خون بالا (در محدوده سیستولیک ۱۶۰ یا بالاتر یا دیاستولیک ۱۱۰ یا بالاتر) علی‌رغم افزایش دوز دارو، اختلال مغزی (سر درد) یا اختلال بینایی پایدار، افزایش آشکار آنزیم‌های کبدی (۲ برابر حداکثر نرمال)، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از 100×10^9)، نارسایی کلیوی جدید یا پیشرونده غلظت کراتینین سرم بیش از ۰/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا ۲ برابر شدن غلظت کراتینین سرم در غیاب سایر بیماری‌های کلیوی) و سن بارداری در زمان زایمان بررسی شد و پرسشنامه مربوط تکمیل گردید. اطلاعات مادرانی که در زمان زایمان، پره‌اکلامپسی در آنها تشخیص داده شد، ثبت و به آنها یادآوری می‌شد که می‌توانند در صورت بروز مشکل از فلوشیپ پریناتولوژی مشاوره بگیرند. مادرانی که فشار خون نرمال داشتند، جهت شناسایی دقیق‌تر، ۱ هفته بعد از زایمان مجدد ویزیت می‌شدند و فشارخون آنها چک می‌شد و در صورت افزایش فشارخون، پروتئینوری نیز چک می‌شد.

با همسر خود نسبت فامیلی داشتند و بقیه نسبت فامیلی نداشتند.

افراد حداقل ۱ و حداکثر ۷ بارداری داشتند. میانگین و انحراف معیار بارداری افراد شرکت کننده $2/5 \pm 1/26$ ، میانگین و انحراف معیار زایمان $1/14 \pm 1/06$ و میانگین و انحراف معیار سقط $0/38 \pm 0/62$ بود.

در غربالگری سه ماهه دوم بارداری افراد شرکت کننده حداقل میزان HCG (MOM $0/25$)، اینهیبین A (MOM $0/5$)، UE3 (MOM $0/3$)، AFP (MOM $0/44$) و حداکثر میزان HCG (MOM $3/46$)، اینهیبین A (MOM $3/61$)، UE3 (MOM $2/85$)، AFP (MOM $0/44$) بود. خطر پره‌اکلامپسی در غربالگری سه ماهه دوم بارداری در افراد شرکت کننده حداقل $0/02$ و حداکثر $0/25$ بود.

طبق تعریف استاندارد پره‌اکلامپسی، در نهایت ۱۲ نفر (۸٪) از افراد شرکت کننده که غربالگری پره‌اکلامپسی مثبتی داشتند، دچار پره‌اکلامپسی شده و ۶ نفر (۴٪) مبتلا به فشارخون بارداری شدند. در جدول ۱ پیامد بارداری در افراد مطالعه مشاهده می‌شود.

جدول ۱- شیوع فراوانی پیامد بارداری افراد شرکت کننده

پیامد	دارد		ندارد	
	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی
پره‌اکلامپسی	۱۲	۸	۱۳۸	۹۲
فشارخون بارداری	۶	۴	۱۴۴	۹۶
اکلامپسی	۰	۰	۱۵۰	۱۰۰
سندرم HELLP	۰	۰	۱۵۰	۱۰۰

قابل قبول بود. نقطه $0/74$ دارای حساسیت $0/66$ و ویژگی $0/49$ بیشترین نقطه از نظر حساسیت و ویژگی بود. AFP دقت کمتر از $0/50$ داشت و قدرت پیشگویی کنندگی آن غیرقابل قبول بود.

جدول ۲- قدرت پیش‌بینی کنندگی βHCG ، اینهیبین A، UE3، AFP

مارکرهای سرمی	سطح زیر نمودار	انحراف معیار	سطح معنی داری	دامنه اطمینان ۹۵ درصدی
βHCG	$0/27$	$0/05$	$0/009$	$0/15$
اینهیبین A	$0/43$	$0/081$	$0/43$	$0/59$
UE3	$0/57$	$0/08$	$0/37$	$0/73$
AFP	$0/45$	$0/07$	$0/64$	$0/60$

برای توصیف متغیر کمی از میانگین و انحراف معیار و متغیر کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از منحنی ROC انجام شد و میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. جهت استفاده از پرونده‌های کلینیک، با تماس تلفنی، رضایت شفاهی از زوجین دارای پرونده اخذ گردید. همچنین رضایت کتبی زوجین جهت نمونه‌گیری در ویزیت کسب شد.

مجوز لازم جهت استفاده از پرونده بیمارستانی و دفتر ثبت زایمان از کمیته اخلاق (IR.MEDSAB.REC.1399.179) دانشگاه علوم پزشکی سبزوار اخذ شد.

یافته‌ها

در این مطالعه شرکت‌کنندگان سن ۴۶-۱۵ سال داشتند. میانگین سنی افراد شرکت کننده $30/89 \pm 6/30$ سال و میانگین BMI افراد شرکت کننده $20/20 \pm 5/94$ کیلوگرم بر متر مربع بود. ۸۹ نفر (۵۹/۳٪) شهری و بقیه روستایی بودند. ۲۴ نفر (۲۶٪)

بر اساس نتایج جدول ۲، βHCG دقت کمتر از $0/50$ داشته و قدرت پیشگویی کنندگی آن غیرقابل قبول بود. اینهیبین A دقت کمتر از $0/50$ داشت و قدرت پیشگویی کنندگی آن غیرقابل قبول بود و UE3 دقت $0/70-0/50$ داشت و قدرت پیشگویی کنندگی آن

بر اساس نتایج جدول ۳، از بین متغیرهای بررسی شده شامل سن مادر ($p=0/25$)، BMI ($p=0/04$)، تعداد بارداری ($p=0/63$)، جنسیت نوزاد ($p=0/2$) و محل سکونت ($p=0/2$)، فقط BMI با پره‌اکلامپسی ارتباط داشت؛ به طوری که میانگین BMI در گروه پره-اکلامپسی به طور معنادارتری نسبت به افراد سالم بالاتر بود ($p=0/04$).

جدول ۳- ارتباط متغیرهای دموگرافیک و مامایی با پره‌اکلامپسی

سطح معنی‌داری	سالم	پره‌اکلامپسی		
$*p=0/2$	۵۸ (۴۲)	۳ (۲۵)	روستایی	محل سکونت
	۸۰ (۵۸)	۹ (۷۵)	شهری	
$*p=0/2$	۵۹ (۴۲/۸)	۸ (۶۶/۷)	دختر	جنسیت نوزاد
	۷۹ (۵۷/۲)	۴ (۳۳/۳)	پسر	
$**p=0/25$	۳۰/۷۴ (۶/۴)	۳۲/۵۸ (۴/۹)	میانگین \pm انحراف معیار	سن مادر
	۷۴/۳	۸۹/۲۹	میانگین رتبه	
$**p=0/04$	۲۶/۶۱ (۴/۹)	۳۰/۷۷ (۶/۶)	میانگین \pm انحراف معیار	BMI مادر
	۹۹/۵	۷۳/۴۱	میانگین رتبه	
$**p=0/63$	۲/۴۹ (۱/۲۸)	۲/۵۸ (۱/۰۸)	میانگین \pm انحراف معیار	تعداد بارداری
	۷۵/۰۱	۸۱/۰۸	میانگین رتبه	

متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند. * تست دقیق فیشر، ** آزمون یومن ویتنی

بحث

جنین، محدودیت رشد، وزن کم هنگام تولد، GDM و زایمان زودرس مرتبط بود (۷)، اما در مطالعه حاضر، ارتباطی بین این مارکر و پره‌اکلامپسی یافت نشد و این مارکر قدرت پیش‌بینی پره‌اکلامپسی را نداشت. در مطالعه شاه و همکاران (۲۰۲۲) در پاکستان، متوسط غلظت اینهیبین A در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور قابل توجهی بیشتر از افراد مبتلا به فشارخون حاملگی و بارداری با فشارخون نرمال بود. علاوه بر این، در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید نسبت به زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف، میانگین غلظت سرمی اینهیبین A به طور قابل توجهی بیشتر بود (۹). مقادیر اینهیبین A در زنان باردار با عواقب نامطلوب بالاتر بوده است (۱۲). در مطالعه فرزانه و همکاران (۲۰۱۹) در تهران، سطح زیر نمودار برای اینهیبین A برابر ۰/۶۵ گزارش شد (۱۱) که این میزان در مطالعه حاضر ۰/۴۳ بود. در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۲۱) در کره جنوبی (۲۰۲۱) اینهیبین A در حاملگی دوقلو به زیر منحنی ۰/۷۳ رسید (۱۳).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، در نهایت ۱۲ نفر (۸٪) از افراد شرکت کننده که غربالگری پره‌اکلامپسی مثبتی داشتند، دچار پره‌اکلامپسی شدند. از کل افراد مورد بررسی، ۶ نفر (۴٪) دچار فشارخون بارداری شدند. در مطالعات دیگر شیوع پره‌اکلامپسی در جمعیت عمومی ۴/۶٪ (۷)، در جمعیت با بارداری پرخطر ۲۱/۵٪ و در جمعیت کم‌خطر ۲/۵٪ (۱۱) گزارش شده است. همچنین در مطالعه ایزیاری و همکاران (۲۰۲۲) شیوع پره‌اکلامپسی در گروه دارای پیامدهای نامطلوب بارداری ۷/۱۳٪ بود (۱۲) که علت اختلاف شیوع پره‌اکلامپسی در مطالعات بررسی شده و مطالعه حاضر، جمعیت مورد مطالعه و نقطه برش برای تعیین گروه پرخطر می‌باشد. در مطالعه حاضر میانگین اینهیبین A برابر $1/33 \pm 0/50$ بود. در مطالعه یو و همکاران (۲۰۲۰) در چین، میانگین این مارکر در افراد دارای پره‌اکلامپسی $1/34 \pm 0/83$ گزارش شد. در مطالعه نامبرده افزایش سطح اینهیبین A در بارداری به طور قابل توجهی با پره‌اکلامپسی، ماکروزومی، ناهنجاری

در مطالعه حاضر میانگین HCG برابر $0/44 \pm 0/97$ بود و بین این مارکر و پره‌اکلامپسی ارتباطی یافت نشد، در حالی که مطالعات دیگر تأیید کرده‌اند که افزایش میزان سرمی HCG در سه ماهه دوم بارداری، پیش‌بینی کننده خوبی برای پره‌اکلامپسی در بارداری است (۱۷). در مطالعه حاضر سطح زیر نمودار برای این مارکر $0/27$ بود. در مطالعه فرزانه و همکاران (۲۰۱۹) سطح زیر نمودار $0/63$ ، حساسیت $47/02$ و ویژگی $78/75$ بود (۱۱). در مطالعه پانوار و همکاران (۲۰۱۹) در هند، سطح زیر نمودار برای این مارکر در پره‌اکلامپسی خفیف $0/81$ ، فاصله اطمینان $0/76$ تا $0/86$ و حساسیت و ویژگی 75 برای نقطه برش 29415 واحد در میلی‌لیتر^۱ و در پره‌اکلامپسی شدید سطح زیر نمودار $0/92$ ، فاصله اطمینان $0/86$ تا $0/98$ و حساسیت $86/7$ و ویژگی $79/1$ برای نقطه برش 29654 واحد در میلی‌لیتر بود. نتایج این مطالعه در هند نشان داد که beta HCG مارکر بسیار ارزشمندی در پیش‌بینی پیشرفت پره‌اکلامپسی بوده و مقادیر آن در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی به صورت چشم‌گیری بالاتر است. همچنین پانوار و همکاران (۲۰۱۹) با انجام این مطالعه کوهسورت بر روی 440 باردار، انجام مطالعات چندمرکزی بر روی اقلیت‌های مختلف را برای بررسی کاربرد این مارکر به‌عنوان غربالگری پره‌اکلامپسی در دوران بارداری توصیه نمودند (۱۰). در مطالعه یو و همکاران (۲۰۲۰) نیز سنجش مارکرهای تست چهارگانه با پیامدهای نامطلوب بارداری مانند فشارخون بارداری، وزن کم هنگام تولد، دیابت بارداری و پره‌ترم لیبر ارتباط داشتند، اما betaHCG عامل خطری برای پره‌اکلامپسی نبود و افزایش مقادیر آن با ماکروزومی در ارتباط بود (۸). در مطالعه حاضر میانگین EU3 برابر $0/29 \pm 0/76$ بود و سطح زیر نمودار $0/57$ داشت. این مارکر دقت $70-50\%$ داشت و قدرت پیشگویی کنندگی آن قابل قبول بود. نقطه دارای حساسیت 66% و ویژگی 49% بیشترین نقطه از نظر حساسیت و ویژگی بود. در مطالعه فرزانه و همکاران (۲۰۱۹) این مارکر سطح زیر نمودار $0/61$ ، حساسیت $47/68$ و ویژگی

۷۳/۶۲ داشت (۱۱). مطالعه ایزاری و همکاران (۲۰۲۲) در مقدونیه در اروپا نشان داد که میزان این مارکر با پره‌اکلامپسی ارتباط ندارد (۱۲). کیم و همکاران (۲۰۲۱) با استفاده از سن مادر، BMI و اینهیبین A، بروز پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کردند (۱۳). مطالعه لانگ و همکاران (۲۰۱۸) در چین نشان داد با کاهش هر ۱ واحد، خطر پره‌اکلامپسی 65% افزایش می‌یابد. سطوح پایین در زنان باردار که به پره‌اکلامپسی مبتلا شده‌اند، ممکن است ناشی از تغییر پاتولوژیک پره-اکلامپسی باشد. ممکن است پرفوزیون ناکافی جفت منجر به تضعیف عملکرد جفت شده و سپس تبدیل DHEAS به استریول و ترشح کاهش یابد. علاوه بر این، سطوح در پره‌اکلامپسی شدید و خفیف تفاوت معنی‌داری نداشت (۳). این مسئله نشان می‌دهد که سطوح سرمی ممکن است به‌عنوان یک پیش‌بینی کننده پره‌اکلامپسی استفاده شود، اما شدت آن را منعکس نمی‌کند. نتایج دیگر مطالعه حاضر نشان داد میانگین AFP، $0/34 \pm 0/40$ و دقت آن در پیش‌بینی پره‌اکلامپسی $0/45$ بود، اما در مطالعه فرزانه و همکاران (۲۰۱۹) سطح زیر نمودار (دقت) $0/70$ ، حساسیت $64/90\%$ و ویژگی $74/26\%$ بود (۱۱). مطالعه یو و همکاران (۲۰۲۰) در چین نیز نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، افزایش غلظت AFP و اینهیبین A عوامل خطر برای پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس هستند (۸). در مطالعه ایزاری و همکاران (۲۰۲۲)، زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به گروه کنترل، به‌طور قابل توجهی مقادیر AFP سرم بالاتری داشتند (۱۲). مطالعه لانگ و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد میزان $MOM > 1/43$ AFP با خطر پره‌اکلامپسی همراه است (۳)، اما در مطالعه حاضر قدرت AFP در پیش‌بینی پره‌اکلامپسی تأیید نشد.

عدم پاسخ برخی مراجعہ کنندگان به پیگیری‌های بعدی، عدم مراجعہ برخی از زنان باردار به مرکز درمانی شهر سبزوار در صورت بروز عارضه و آزمایشگاه‌های مختلف ارائه دهنده نتیجه آزمایش، از مشکلات و محدودیت‌های مطالعه بود. داشتن حجم نمونه بیشتر می‌تواند عوارض قابل انتساب به نمونه‌گیری را بهتر و دقیق‌تر نشان دهد.

¹ IU/ International Unit

ماهه دوم بارداری نمی‌تواند خطر پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کند.

همچنین مطالعات دیگر می‌تواند سایر عوارض نامطلوب بارداری را بررسی نموده و روش‌های درمانی مختلف مانند مصرف آسپرین را در افراد پرخطر برای پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار دهد.

تشکر و قدردانی

این طرح حاصل پایان‌نامه دانشجوی دکترای عمومی می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار اجرا شد. بدین‌وسیله از تمامی مادران باردار و همسرانشان و نیز همکاران عزیز در دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به‌خاطر همکاری و همراهی‌شان تشکر و قدردانی می‌شود.

نتیجه‌گیری

کاهش استریول غیرکونژوگه می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر در پیش‌بینی پره‌اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرد. از بین مارکرهای سرمی سه ماهه دوم بارداری فقط استریول غیرکونژوگه تا حدی قدرت پیش‌بینی پره‌اکلامپسی را دارد. صرف پرخطر بودن غربالگری سه

منابع

1. Neuman RI, Alblas van der Meer MM, Nieboer D, Saleh L, Verdonk K, Kalra B, et al. PAPP-A2 and inhibin A as novel predictors for pregnancy complications in women with suspected or confirmed preeclampsia. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(19):e018219.
2. Hitzerd E, Neuman RI, Broekhuizen M, Simons SH, Schoenmakers S, Reiss IK, et al. Transfer and vascular effect of endothelin receptor antagonists in the human placenta. *Hypertension* 2020; 75(3):877-84.
3. Long W, Zhou Q, Wang H, Lu B, Chen Y, Zhang B, et al. Second-trimester maternal serum screening biomarkers in the risk assessment for preeclampsia. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2018; 48(3):308-13.
4. Sharabi-Nov A, Premru Sršen T, Kumer K, Fabjan Vodušek V, Fabjan T, Tul N, et al. Maternal Serum Inhibin-A Augments the Value of Maternal Serum PIGF and of sFlt-1/PIGF Ratio in the Prediction of Preeclampsia and/or FGR Near Delivery—A Secondary Analysis. *Reproductive Medicine* 2021; 2(1):35-49.
5. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research* 2019; 124(7):1094-112.
6. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology* 2014; 10(8):466-80.
7. Yue CY, Zhang CY, Ni YH, Ying CM. Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome?. *Plos one* 2020; 15(5):e0232634.
8. Yue CY, Zhang CY, Ying CM. Serum markers in quadruple screening associated with adverse pregnancy outcomes: A case-control study in China. *Clinica chimica acta* 2020; 511:278-81.
9. Shah S, Aamir M, Haroon ZH, Bibi A, Akber R, Khalid UB. Determination of Serum Inhibin-A Levels in Differentiating Pre-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Pakistan Armed Forces Medical Journal* 2022; 72(3):1027-31.
10. Panwar M, Kumari A, Arora R, Singh V, Bansiwala R. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug discoveries & therapeutics* 2019; 13(1):34-7.
11. Farzaneh F, Sharifi M, Nourinasab N, Younesi S. Value of α -fetoprotein, β -HCG, inhibin A, and UE3 at second trimester for early screening of preeclampsia. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2019; 8(1):30-3.
12. Izairi P, Velickova N, Stojovski M, Izairi A. The Importance of Prenatal Screening of Serum Biomarkers of Quadruple Test and Fetoplacental Unit in the Prediction of Perinatal Risk and Pregnancy Outcome. *Acta Medica Balkanica: International Journal of Medical Sciences* 2022; 7(13-14):129-42.
13. Kim YR, Jung I, Heo SJ, Chang SW, Cho HY. A preeclampsia risk prediction model based on maternal characteristics and serum markers in twin pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2021; 34(21):3623-8.

The diagnostic value of screening tests in the second trimester of pregnancy regarding the incidence of preeclampsia in late pregnancy in women referred to the perinatology clinic of Sabzevar University of Medical Sciences in 2021-2022

Afsaneh Navaee¹, Manijeh Yousefi Moghadam², Behnaz Sovizi³, Mahboubeh NeamatShahi⁴,
Mozhdeh Navi Nezhad⁵, Mitra Eftekhari Yazdi^{6*}

1. General practitioner, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
2. Associate Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
5. M.Sc. in Midwifery Education, Vice President of Treatment, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
6. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Received: May 29, 2024 Accepted: Aug 31, 2024

Abstract

Introduction: Preeclampsia occurs as a result of poor perfusion of the placental vessels, which in turn, arises from insufficient regeneration of the spiral arteries of the maternal uterus. Early diagnosis and prediction of preeclampsia (PE) may prevent fetal and maternal complications. The present study was conducted with aim to determine the diagnostic value of screening tests in the second trimester of pregnancy regarding the incidence of preeclampsia in late pregnancy.

Methods: This cross-sectional study was conducted during 2021-2022 in the Perinatology Clinic of Sabzevar. In this study, 150 patients with high risk of preeclampsia in the screening of the second trimester of pregnancy were included. Preeclampsia was diagnosed using hospitalization documents. Data were analyzed using descriptive tests, ROC curve, and the Area under the Curve (AUC). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of 150 high-risk individuals in terms of preeclampsia, only 12 (8%) were diagnosed with preeclampsia. The accuracy of different factors to predict preeclampsia was obtained: 0.45 for AFP, 0.43 for inhibin a, 0.27 for beta HCG, and 0.57 for UE3. With 95% confidence, UE3 level between 0.42 and 0.73 had the best diagnostic value for preeclampsia. The highest sensitivity and specificity of UE3 for predicting preeclampsia was 66% and 49%, respectively for 0.74 MOM.

Conclusion: The reduction of unconjugated estriol can be used as a biomarker in predicting preeclampsia. The high risk of screening in the second trimester of pregnancy cannot merely predict the risk of preeclampsia.

Keywords: Alpha-fetoprotein, Beta HCG, Inhibin a, Preeclampsia, Second trimester screening, Unconjugated estriol

► Please cite this article as:

Navaee A, Yousefi Moghadam M, Sovizi B, NeamatShahi M, Navi Nezhad M, Eftekhari Yazdi M. The diagnostic value of screening tests in the second trimester of pregnancy regarding the incidence of preeclampsia in late pregnancy in women referred to the perinatology clinic of Sabzevar University of Medical Sciences in 2021-2022. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(6):10-17. DOI: 10.22038/ijogi.2024.75271.5874

