

## 2007 تعیین رابطه پره اکلامپسی با دی دایمر در زنان باردار

دکتر زویا طاوسیان\* دکتر عزت السادات حاج سید جوادی\*\* دکتر سید امیر فرزام\*\*\* دکتر احمد جوادی\*\*

## Evaluation of correlation between pre- eclampsia with D-Dimer

Z Tacoosian❖ E Hajseyed Javadi SA Farzam A Javadi

دریافت: ۸۴/۱۲/۶ پذیرش: ۸۵/۱۱/۲۵

## \*Abstract

**Background:** Recently, D- dimer has been designated as a biomarker with potential for diagnosis & management of pre-eclampsia.

**Objective:** To determine the correlation between pre-eclampsia and D-dimer and also comparing of results with those of control group obtained at third trimester.

**Methods:** This was a descriptive analytical study performed on pregnant women at their third trimester. The patients were divided into two groups of 30 members marked as case group with pre-eclampsia and control group with normal pregnancy. Plasma level of D-dimer was quantitatively measured by agglutination technique.

**Findings:** Pre-eclampsia showed a significant correlation with plasma D-dimer. In third trimester, pre-eclamptic women were demonstrated to have significantly higher levels of D-dimer compared with normal pregnant women,  $721.43 \pm 401.13$  vs.  $322.26 \pm 117.65$  ng/ml ( $P < 0.001$ ). D-dimer was also shown to have a positive correlation with severity of condition in pre-eclamptic women.

**Conclusion:** Regarding the data obtained in present study, plasma D-dimer level may be a potential biomarker for hematologic and fibrinolytic changes occurs in pre-eclampsia. Also, D-dimer could be considered as a biomarker to evaluate the risk factors of pre-eclampsia.

**Keywords:** Pre-Eclampsia, Pregnancy, Plasma, D-dimer

## \* چکیده

**زمینه:** امروزه دی دایمر به عنوان یک شاخص بیوشیمیایی مهم در زمینه تشخیص و اداره پره اکلامپسی مطرح است.

**هدف:** مطالعه جهت تعیین رابطه پره اکلامپسی با دی دایمر در زنان باردار انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۸۳ بر روی ۶۰ زن حامله مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی کوثر قزوین انجام شد. ۳۰ زن مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و ۳۰ زن با حاملگی طبیعی به عنوان شاهد انتخاب شدند. سطح دی دایمر پلاسماهای افراد با روش آگلوتیناسیون بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر سنجیده و یافته‌ها در دو گروه مقایسه شد. داده‌ها با آزمون‌های مجذور کای و تی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین دی دایمر پلاسما در مبتلایان به پره اکلامپسی  $721.43 \pm 401.13$  و در گروه شاهد  $322.26 \pm 117.65$  نانوگرم بر میلی لیتر و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). در ضمن میزان دی دایمر پلاسما با شدت پره اکلامپسی و نیز پیامد حاملگی رابطه معنی دار داشت ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به یافته‌ها، دی دایمر می‌تواند یک شاخص بیوشیمیایی مفید در تعیین تغییرات هماتولوژیک و فیبرینولیتیک پره اکلامپسی و معیار سنجش خطر و پیامد نامطلوب در پره اکلامپسی باشد.

**کلید واژه‌ها:** پره اکلامپسی، آبستنی، پلاسما، دی دایمر

\* متخصص جراحی زنان و زایمان

\*\* استادیار جراحی زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\*\* استادیار آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: استان مرکزی، شازند، بیمارستان تأمین اجتماعی، تلفن: ۰۹۱۲۳۸۴۶۰۳

❖Email: Z\_Tavoosian@Yahoo.com



**\* مقدمه :**

آسیب‌دیده آزاد می‌شود و نقش مهمی در فیبرینولیز ایفا می‌کند. و TPA سبب تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین می‌شود و آنزیم پلاسمین پروتئاز، فیبرین را تجزیه می‌کند. (۲ و ۷ و ۶ و ۷ و ۸)

این محصولات با پیوستگی متقاطع قطعه‌های فیبرینی به نام دی‌دایمر سنجیده می‌شوند. (۲ و ۶ و ۷ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲)

غلظت‌های افزایش یافته دی‌دایمر در این زنان باردار نشانه انعقادپذیری بالاتر داخل عروقی و متعاقب آن فیبرینولیز بیشتر در آن‌هاست. (۲ و ۶ و ۷)

این تأثیرات می‌تواند پیامد حاملگی را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، سنجش دی‌دایمر در نحوه اداره بیماران مبتلا به پره اکلامپسی مفید است و دی‌دایمر شاخص مناسبی به نظر می‌رسد. (۲ و ۶ و ۷ و ۸ و ۱۳)

تعیین رابطه پره اکلامپسی با دی‌دایمر در زنان باردار انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها :**

این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی-درمانی کوثر قزوین انجام شد. دو گروه مورد و شاهد (هر گروه ۳۰ نفر) از زنان حامله مراجعه‌کننده به این بیمارستان که در سه ماهه سوم بارداری قرار داشتند، انتخاب شدند.

دو معیار اصلی برای تعریف پره اکلامپسی در گروه مورد عبارت بودند از فشار خون مساوی یا بیش‌تر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و وجود پروتئینوری حداقل +۱ در آزمون نواری نمونه تصادفی ادرار. بیماران مبتلا به پره اکلامپسی در دو گروه مبتلایان به پره اکلامپسی خفیف و شدید قرار می‌گرفتند. معیارهای قرارگیری در گروه پره اکلامپسی شدید شامل هر یک از موارد زیر بود: فشارخون دیاستولیک بیش از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه، پروتئینوری مداوم در حد +۲ یا بیش‌تر، وجود سردرد، اختلال بینایی، درد اپی‌گاستر، اولیگوری، تشنج، افزایش کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های

اختلال‌های مربوط به افزایش فشار خون در حاملگی و پره اکلامپسی اختلال‌های شایعی هستند که به همراه خون‌ریزی و عفونت، سه عامل مرگبار برای زنان حامله در سراسر دنیا محسوب می‌شوند. با وجود تحقیقات گسترده، هنوز چگونگی آغاز یا تشدید فشار خون در حاملگی حل نشده باقی مانده است. (۱)

یکی از عوارض بسیار مهم در زمینه پره اکلامپسی، عوارض خون‌ریزی‌دهنده‌ای است که در نتیجه تغییرات خونی در پره اکلامپسی به وقوع می‌پیوندد. این تغییرات گاهی برای مادر و جنین مخاطره‌آمیز است. از این تغییرات می‌توان به ترومبوسیتوپنی، کاهش میزان پلاسمایی تعدادی از عوامل انعقادی نظیر فیبرینوژن و از سویی افزایش تعدادی دیگر از عوامل انعقادی نظیر مهارگر فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI)، مواد مشتق از فیبرینوژن (FDP) و دی‌دایمر اشاره کرد. (۲ و ۱)

بر اساس بسیاری از مطالعاتی که تاکنون در زمینه تغییرات عوامل انعقادی در رابطه با پره اکلامپسی انجام شده، فیبرینوژن پلاسمای مورد توجه خاصی بوده است. در واقع فیبرینوژن پلاسمایی یکی از عوامل انعقادی است که نه تنها دچار تغییرات چشمگیر در پره اکلامپسی همراه جدایی زودرس جفت می‌شود، بلکه کاهش معنی‌دار آن در پره اکلامپسی شدید گزارش شده است. همراه با کاهش فیبرینوژن، مواد مشتق از فیبرین در پلاسمای افزایش می‌یابد که با عنوان FDP یا دی‌دایمر بیان می‌شوند. (۲ و ۱)

از آن‌جا که اساس آسیب‌شناسی پره اکلامپسی با اسپاسم عروقی و آسیب اندوتلیال عروقی است، این تغییرات انعقادی خون می‌تواند در پیامدهای مربوط به حاملگی، نحوه اداره آنها و نوع زایمان نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشد. (۳ و ۴)

افزایش سطح انعقادپذیری در حاملگی وجود دارد که در پره اکلامپسی چشمگیرتر خواهد بود. فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (TPA) از سلول‌های اندوتلیال

روی نمونه پلاسما بیمار آزمایش می‌شد. به‌طور متداول این پلاسما به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق و ۶ ماه در دمای ۳۰- درجه سانتی‌گراد قابل نگه‌داری است. در این روش امکان استفاده از سرم نیز وجود داشت. (۱۴) نتیجه سنجش دی‌دایمر به‌صورت کمی و بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر بیان شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

### \* یافته‌ها :

سن افراد گروه مورد و شاهد از ۱۸ تا ۳۰ سال متغیر بود و میانگین سن دو گروه به ترتیب  $28 \pm 2/2$  و  $27 \pm 4/1$  سال بود. میانگین سن حاملگی در گروه مورد ۳۶ هفته و ۶ روز و در گروه شاهد ۳۷ هفته و ۳ روز، میانگین تعداد حاملگی‌ها در هر دو گروه ۲ و میانگین تعداد زایمان‌ها در هر دو گروه ۱ بود و این تفاوت در هیچ‌یک از موارد ذکر شده بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بر اساس معیارهای شدت پره‌اکلامپسی در گروه مورد، ۲۱ نفر در گروه پره‌اکلامپسی شدید و ۹ نفر در گروه پره‌اکلامپسی خفیف قرار گرفتند.

میانگین دی‌دایمر پلاسما در گروه مبتلایان به پره‌اکلامپسی برابر  $40.1/13 \pm 721/43$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و بیش‌ترین مقدار در این گروه برابر ۱۷۹۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر متعلق به فردی مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید با پی‌آمد نامطلوب حاملگی (پره‌اکلامپسی و تأخیر رشد جنین) بود. حداقل میزان دی‌دایمر برابر ۲۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در زنی با پره‌اکلامپسی خفیف و بدون پی‌آمد نامطلوب حاملگی به دست آمد. میانگین دی‌دایمر پلاسما در گروه شاهد برابر  $117/65 \pm 322/26$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

سطح دی‌دایمر پلاسما در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به زنان گروه شاهد بیش‌تر و

کبدی، محدودیت رشد جنین و ادم ریوی. اگر هیچ‌یک از این موارد وجود نداشتند و بیمار فقط دو معیار یاد شده در مورد پره‌اکلامپسی را داشت در گروه خفیف جای داده می‌شد.

گروه شاهد از زنان حامله طبیعی که از لحاظ شرایط سنی، تعداد زایمان، تعداد حاملگی، سن حاملگی، وضعیت اقتصادی و اجتماعی با گروه مبتلا یکسان شده بود، انتخاب شدند.

ابتدا افراد شرکت‌کننده، در مورد تحقیق توجیه می‌شدند و رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها اخذ می‌شد. سپس ۲ سی‌سی خون در لوله مخصوص PT گرفته و در اسرع وقت برای سنجش دی‌دایمر پلاسما به آزمایشگاه ارسال می‌شد. از آن جا که آزمایشگاه خارج از بیمارستان بود، حداکثر زمان رسیدن نمونه به آن جا ۶ ساعت در نظر گرفته شده بود.

اطلاعات دموگرافیک و اختصاصی بیماران در پرسش‌نامه طراحی شده ثبت می‌شدند که وجود یا عدم وجود پیامد نامطلوب شامل جدایی زود هنگام جفت، زایمان زودرس، خون‌ریزی غیر عادی حین و بعد از زایمان و مرگ داخل رحمی جنین را نیز در برداشت. در نهایت میزان دی‌دایمر سنجش‌شده، در پرسش‌نامه هر فرد ثبت می‌شد.

بیماران دچار مشکلات خاص زمینه‌ای نظیر مشکلات انعقادی، مصرف داروهای ضد انعقاد، بیماری‌های بافت همبند مانند سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید یا لوپوس، از مطالعه حذف شدند. در صورتی که نمونه خون ارسالی دیرتر از ساعت مقرر به آزمایشگاه رسانده می‌شد نیز، مورد از مطالعه حذف می‌شد. در این تحقیق تعداد افرادی که ابتدا وارد مطالعه شدند ۸۰ نفر بود که ۲۰ نفر از مطالعه کنار گذاشته شدند.

برای سنجش دی‌دایمر پلاسما، از کیت آگلوتیناسیون دی‌دایمر ساخت Neufahm- NB آلمان استفاده شد که آنتی‌بادی ویژه‌ای با استفاده از روش آگلوتیناسیون بر

این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ) (جدول شماره ۱).

#### جدول ۱ - توزیع دی‌دایمر در گروه‌های مورد مطالعه

جمع	شاهد	مورد		گروه دی‌دایمر (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
		پره‌اکلامپسی شدید	پره‌اکلامپسی خفیف	
۱۹	۱۶	۰	۳	۰-۳۰۰
۲۴	۱۴	۴	۶	۳۰۰-۶۰۰
۱۰	۰	۱۰	۰	۶۰۰-۹۰۰
۳	۰	۳	۰	۹۰۰-۱۲۰۰
۴	۰	۴	۰	>۱۲۰۰
۶۰	۳۰	۲۱	۹	جمع

مبتلایان به وضوح از گروه شاهد بالاتر بود. مشابه همین نتایج در تحقیق پیتارد در سال ۱۹۸۴ به دست آمد که تفاوت‌های معنی‌داری در میزان فیبرینوژن و دی‌دایمر زنان مبتلا به اکلامپسی و گروه با حاملگی طبیعی وجود داشت.<sup>(۹)</sup>

همچنین مطالعه‌ای در ژاپن نشان داد که افزایش دی‌دایمر و کاهش میزان فیبرینوژن در پره‌اکلامپسی دیده می‌شود.<sup>(۱۰)</sup> در مطالعه بیلو و همکاران که تعدادی از عوامل انعقادی و ضد انعقادی از جمله دی‌دایمر خون زنان حامله پره‌اکلامپتیک اندازه‌گیری و با گروه شاهد مقایسه شد، دی‌دایمر، TPA و PAI-1 زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به زنان حامله عادی افزایش معنی‌دار داشت. البته نحوه سنجش دی‌دایمر در تحقیق بیلو روش الیزا بود.<sup>(۱۴)</sup>

علی‌رغم نتایج این مطالعه و سایر تحقیقات مشابه<sup>(۱۶،۱۵)</sup> در سال ۱۹۹۸ رویلی در مطالعه‌ای دی‌دایمر را با روش الیزا، سنجید و آن‌را شاخص ضعیفی برای پره‌اکلامپسی در نظر گرفت.<sup>(۳)</sup> در سال ۱۹۹۶ نیز پاترسون مطالعه‌ای مبنی بر عدم تغییر معنی‌دار فیبرینوژن و دی‌دایمر در پره‌اکلامپسی نسبت به حاملگی طبیعی به انجام رسانید.<sup>(۴)</sup>

یکی دیگر از نکات قابل توجه این پژوهش، بالا بودن سطح دی‌دایمر در پره‌اکلامپسی شدید نسبت به انواع خفیف بود که ارتباط معنی‌داری را نشان داد. همچنین سطح دی‌دایمر با پی‌آمدهای نامطلوب حاملگی ارتباط داشت و پی‌آمدهای ناگوار در گروه مبتلایان به پره‌اکلامپسی شدید، بیش‌تر تجربه می‌شدند. در تحقیقی که در سال ۱۹۹۹ در ژاپن انجام شد موارد منجر به سزارین در پره‌اکلامپسی در میزان دی‌دایمر تفاوت معنی‌داری را نسبت به افراد مبتلا با زایمان طبیعی نشان دادند.<sup>(۱۰)</sup> در مطالعه ما نیز میزان سزارین در گروه مورد نسبت به شاهد بیش‌تر بود.

میزان دی‌دایمر در گروه زنان پره‌اکلامپتیک بر حسب شدت پره‌اکلامپسی میان گروه خفیف و شدید تفاوت معنی‌دار داشت ( $P < 0.001$ ) و هرچه شدت پره‌اکلامپسی بیش‌تر می‌شد میزان دی‌دایمر پلاسما نیز بیش‌تر می‌شد. پی‌آمد نامطلوب حاملگی نیز در شرایط مشابه، در افرادی با دی‌دایمر بالاتر بیش‌تر دیده شد. پی‌آمدهای نامطلوب مد نظر در این مطالعه در گروه مورد فقط در میان ۱۰ نفر دیده نشد و ۲۰ نفر دیگر دچار یک یا چند مورد از پی‌آمدهای ذکر شده بودند. در حالی که در گروه شاهد ۲۱ نفر هیچ‌گونه پی‌آمد نامطلوبی نداشتند و ۹ نفر دچار نوعی پی‌آمد نامطلوب شده بودند.

در ضمن در گروه پره‌اکلامپسی میزان سزارین برای ختم حاملگی بیش از گروه شاهد بود (۱۰ مورد سزارین در مقابل ۴ مورد).

#### \* بحث و نتیجه‌گیری :

بر اساس نتایج این مطالعه، تفاوت معنی‌داری در سطح دی‌دایمر پلاسما در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به زنان حامله عادی که همگی در سه‌ماهه سوم بارداری بودند، وجود داشت؛ به‌طوری‌که میزان دی‌دایمر در گروه

norotensive & pre-eclampsia pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 176: 520-6

8. Bonnar J, Mc Micol GP, Douglas AS. The behavior of the coagulant factors and fibrinolytic mechanism in abruption placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 76:799

9. Pitchard JA, Breken AB. Clinical & laboratory studies on severe abruption placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 7: 682

10. Kobujash T, Tokunga N, Suginar M. Hamamans college, Japan: Coagulation fibrinolysis disorder is patients with severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 70: 52-6

11. Letsky EA. Haemostatic problems associated with pregnancy. In: Edmonds DK, editor. *Dewhurst's textbook of obstetrics & gynecology for postgraduates*. Oxford UK: Blackwell; 1999. 201-37

12. Clark P, Brennan J, Conkie JA, Mc call F, Greer IA, Walke ID. Activated protein C sensitivity, proteins and coagulations in normal pregnancy. *Thromb haemost* 1998; 79:1166-70

13. Declerck PJ, Alessi MC, Verstreken N, Kruihof EKO, Juhan Vague I, Collen D. Measurement of plasminogen activator inhibitor-1 in biological fluids with a murine monoclonal antibody enzyme linked immunosorbent assay. *Blood* 1998; 71:220-5

14. Yin KH, Koh SC. Pre-eclampsia: haemostatic status and short-term effects of Methyl-Dopa & Isropidine therapy. *Int J Gynaecol obstet* 1998; 210

15. Rodriguez V, Gonzalez E. D Dimer in different stages of pregnancy toxemia. *Int J Gynaecol obstet* 1992. 116-22

16. Bellart J, Gilabert R, Angles A. Tissue factor, levels & high rate of fibrinopeptid A: D-Dimer as a measure of endothelial procoagulant disorder in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol obstet* 1999; 206-15

در مجموع این مطالعه نشان داد که تغییرات انعقادی در حاملگی به ویژه حاملگی عارضه‌دار شده با پره‌اکلامپسی رخ می‌دهد که دی‌دایمر به عنوان نمادی از این تغییرات انعقادی، می‌تواند سنجیده شود. در واقع شاید بتوان در آینده دی‌دایمر را به عنوان شاخص مناسبی در تعیین پره‌اکلامپسی و وخامت آن در نظر گرفت که این امر مطالعات گسترده‌تری را می‌طلبد.

#### \* سپاسگزاری :

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در تأمین هزینه‌های این پایان‌نامه دستیاری قدردانی می‌شود.

#### \* مراجع :

1. Gary F. Williams *Obstetrics*. Mc. Graw Hill; 2001. 568-77, 625-7
2. Belo L, Santos-Silva AL, Rumely A. Elevated tissue plasminogen activator as a marker of endothelial dysfunction in pre-eclampsia correlation with proteinuria. *Br J Obstet Gynaecol* 2002 Nov; 109: 1250-5
3. Royle G, Barry CL. D-Dimer: A poor correlate of PPIH and subsequent outcomes. *Int Journal of Gynaecol Obstet* 1998. 131-621
4. Paternoster DM, Stella A. Fibronectin & anti thrombin as markers of pre-eclampsia in pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 1996. 150-8
5. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meode TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176-82
6. Astedt B. The placenta and haemostatic balance. In: Reoman CWG, Sargent II, Starkey PM, editors. *The human placenta*. Oxford UK: Blackwell; 1993. 291-309
7. Higgins JR, Wolshe JJ, Darling MRN, Norris L, Bonnar J. Haemostasis in uteroplacental and peripheral circulations in