

# ارزیابی نقش مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی در پیشگویی پره‌اکلامپسی در سه ماهه دوم بارداری: یک مطالعه مرور سیستماتیک

مریم طباطبائیان<sup>۱</sup>، معصومه کردی<sup>۲\*</sup>، دکتر سلمه دادگر<sup>۳</sup>، مروارید ایرانی<sup>۴</sup>

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷

## خلاصه

**مقدمه:** پره‌اکلامپسی، شایع‌ترین عارضه طبی در بارداری است. با توجه به پاتوفیزیولوژی و اتیولوژی پیچیده پره‌اکلامپسی، طیف وسیعی از مارکرها بررسی شده‌اند که علاوه بر ارزش پیشگویی، شناسایی این عوامل ممکن است مکانیسم روشنی برای پاتوژنز پره‌اکلامپسی فراهم کند. مطالعه مروری حاضر با هدف ارزیابی نقش چهار مارکر سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی در پیشگویی پره‌اکلامپسی در سه ماهه دوم بارداری انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری جهت یافتن مطالعات مرتبط، در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ از پایگاه‌های اطلاعاتی SID، Weily online library، Elsevier، Scopus، Pubmed و همچنین موتور جستجوی Google Scholar استفاده شد. برای دستیابی به تمامی مقالات به زبان انگلیسی و فارسی مورد نظر از کلید واژه‌های فارسی شامل: BHCG، اینهیبین A، اکتیوین A، آلفا فتوپروتئین، مارکرهای سرمی، سونوگرافی داپلر شریان رحمی، سه ماهه دوم و پیشگویی پره‌اکلامپسی و کلید واژه‌های انگلیسی شامل: Uterine artery Doppler، serum markers، Preeclampsia prediction، ultrasonography، Second trimester، AFP،  $\beta$ -HCG، Activin A، Inhibin A با همه ترکیبات احتمالی این کلمات استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعات مختلف بیانگر این مسئله بودند که هیچ یک مارکرهای مورد مطالعه شامل اکتیوین A و اینهیبین A،  $\beta$ -HCG و AFP به تنهایی قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی را با حساسیت و ویژگی بالا فراهم نمی‌کنند، اما سونوگرافی داپلر شریان رحمی در سه ماهه دوم بارداری را می‌توان به عنوان یک تست غربالگری برای پیشگویی پره‌اکلامپسی در زنان پرخطر به کار برد.

**نتیجه‌گیری:** مهم‌ترین استراتژی‌های پیشگویی پره‌اکلامپسی شامل: مشخصات فردی، سونوگرافی شریان داپلر و بیومارکرها می‌باشند و هیچ‌یک از این مارکرها به تنهایی قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی را با حساسیت و ویژگی بالا فراهم نمی‌کنند.

**کلمات کلیدی:** پره‌اکلامپسی، سونوگرافی داپلر، سه ماهه دوم بارداری، مارکرهای سرمی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: معصومه کردی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱؛ پست الکترونیک:

kordim@mums.ac.ir

## مقدمه

پره‌اکلامپسی، شایع‌ترین عارضه طبی در بارداری است که همراه با خونریزی و عفونت، یکی از سه علت اصلی مرگ‌ومیر زنان باردار محسوب می‌شود. این عارضه توسط سازمان جهانی بهداشت به عنوان یک مشکل جهانی سلامت زنان مطرح شده است (۱). پره‌اکلامپسی شایع‌ترین نوع اختلال فشارخون است (۲) که به صورت فشارخون سیستولیک مساوی یا بیش از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشارخون دیاستولیک ۹۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر همراه با دفع ادراری پروتئین به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا نسبت پروتئین به کراتینین ۰/۳ یا بیشتر در ادرار و یا وجود پایدار پروتئین به میزان ۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نمونه‌های تصادفی ادرار (نتیجه +۱ در نوارهای ادراری)، بعد از هفته بیستم بارداری تعریف می‌شود (۳). این اختلال چند سیستمی در حدود ۳٪ بارداری‌ها اتفاق می‌افتد و می‌تواند به سمت اکلامپسی با تشنجات تهدید کننده حیات پیشرفت کند (۴). پره‌اکلامپسی به منزله یک منبع اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. به‌طور کلی، ۱۵-۱۰٪ از مرگ‌ومیر مادران به‌طور مستقیم با پره‌اکلامپسی مرتبط است (۵). عوامل مختلفی نظیر نژاد، قومیت، چاقی، دیابت، سن بیشتر از ۳۱ سال، نولی‌پارته، تأثیرات محیطی- اجتماعی و اقتصادی در میزان بروز پره‌اکلامپسی دخالت دارند (۲). پره‌اکلامپسی از یک تعامل پیچیده بین عوامل جفتی، عوامل مادری، عوامل عروقی مرتبط با بارداری و سازگاری‌های ایمونولوژیک ناشی می‌شود. این فعل و انفعالات عمدتاً شامل سیستم‌های قلبی و عروقی و التهابی است که منجر به اختلال قابل توجهی در عملکرد اندوتلیال مادری و آسیب به ارگان‌ها با توجه به اختلالات عروقی می‌شود. بنابراین، پره‌اکلامپسی یک سندرم هتروژنیک است که احتمالاً همیشه در مسیرهای پاتوفیزیولوژیک یکسانی ایجاد نمی‌شود، بلکه در اثر تعامل مجموعه‌ای از عوامل پیچیده رخ می‌دهد که مسبب بروز اشکال مختلف بیماری در بارداری است (۶). برخی از مطالعات، پره‌اکلامپسی را به صورت دو بیماری متمایز یعنی پره‌اکلامپسی جفتی و مادری توصیف می‌کنند (۶). پره‌اکلامپسی جفتی با

شروع زودرس پره‌اکلامپسی قبل از هفته ۳۴ حاملگی و پره‌اکلامپسی مادری با شروع دیررس بعد از هفته ۳۴ بارداری مشخص می‌شود (۷). پره‌اکلامپسی با شروع زودرس با کمبود تهاجم تروفوبلاست و ناتوانی در جایگزینی شریان‌های مارپیچی طبیعی ارتباط دارد (۸). شریان‌های مارپیچی باریک منجر به ایسکمی جفت و تولید عوامل استرس اکسیداتیو می‌شوند (۶). در مقابل، پره‌اکلامپسی با شروع دیررس عمدتاً از عوامل مادری مانند فشارخون بالا، چاقی، اختلال در تحمل گلوکز و دیس‌لیپیدمی ناشی می‌شود که منجر به افزایش حساسیت عروقی مادر به التهابی طبیعی مرحله‌ای از بارداری و یا آتروزیس در جفتی که در ابتدا به‌طور طبیعی رشد کرده است، می‌شود (۸، ۹). با این حال، پره‌اکلامپسی مادری و جفتی، اگرچه از نقطه نظر مفهومی ممکن است جذاب باشد، اما پره‌اکلامپسی احتمالاً به علت تأثیر متقابل مجموعه‌ای از عوامل ذکر شده، رخ می‌دهد.

تاکنون آزمون‌های بیوشیمیایی متعددی به منظور پیش‌بینی پره‌اکلامپسی گزارش و مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۱۰). مطالعات زیادی صورت گرفته است تا آزمون‌های غربالگری منحصر به فردی شناسایی شوند که خطر پیشرفت پره‌اکلامپسی را قبل از اینکه نشانه‌های کلاسیک ظاهر شوند، پیش‌بینی و پره‌اکلامپسی را از سایر اختلالات فشارخونی متمایز کنند (۱۱، ۱۲). علت غربالگری زودهنگام برای پره‌اکلامپسی، تلاش برای شناسایی حاملگی‌های پرخطر و استفاده از رژیم‌های درمانی پیشگیری کننده است (۱۱). متأسفانه امروزه هیچ آزمون ساده‌ای در دسترس نیست و ردیابی پره‌اکلامپسی تنها با ویزیت‌های مکرر در بارداری و بررسی مکرر فشارخون‌های اندازه‌گیری شده و آنالیز ادراری انجام می‌شود که به‌طور دیررس پره‌اکلامپسی را شناسایی می‌کند و البته این رویکرد پرهزینه بوده و حساسیت و ویژگی خاصی ندارد (۱۳، ۱۴). با این حال محققان به دنبال روش‌هایی هستند که بتوانند از طریق آنها مادران در معرض خطر ابتلاء به پره‌اکلامپسی را مورد شناسایی قرار دهند (۱۰) و از آنجا که پره‌اکلامپسی با رشد و عملکرد غیرطبیعی جفت در ارتباط است، جهت ارزیابی عوامل خطر، تلاش‌ها به سمت

در پیشگویی پره‌اکلامپسی در سه ماهه دوم را بررسی کرده بودند. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: مشخص بودن اهداف، متد، روش کار، حجم نمونه، آنالیز و نتیجه‌گیری مطالعات و معیارهای خروج مقالات نیز شامل: نامه به سردبیر، مقالات ارائه شده در همایش‌ها، داده‌های ناکافی در مطالعات، حجم کم نمونه و عدم امکان دسترسی به متن کامل مقالات مرتبط بود.

در ابتدا بر اساس استراتژی جستجو و کلیدواژه‌های مورد نظر، فهرستی از تمام مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی یاد شده تهیه شد. عناوین مقالات به‌دست آمده توسط پژوهشگران طرح بررسی و موارد تکراری حذف شد، سپس عنوان و چکیده مقالات باقی‌مانده به دقت مورد مطالعه قرار گرفت و مقالات غیر مرتبط رد شد. در نهایت متن کامل مقالات مرتبط احتمالی بررسی و نسبت به انتخاب مقالات مناسب اقدام گردید. برای جلوگیری از سوگرایی، تمام مراحل استخراج و بررسی منابع توسط دو پژوهشگر و به صورت مستقل از هم انجام گرفت. در صورت عدم ورود مقالات، دلیل رد آن ذکر شد. در مواردی که اختلاف نظر بین دو پژوهشگر وجود داشت، بررسی مقاله توسط فرد سوم انجام گرفت. در مرحله بعد اطلاعات مربوط به مطالعات منتخب شامل نام نویسنده اول، عنوان مقاله، سال انجام مطالعه، سال انتشار مقاله، نوع مطالعه، محل انجام مطالعه، حجم نمونه، سن حاملگی به هفته، مارکر مورد ارزیابی و تعریف پره‌اکلامپسی در فرم طراحی شده از قبل ثبت گردید.

### یافته‌ها

در جستجوی اولیه تعداد ۳۱۰ مقاله یافت شد که بعد از حذف موارد تکراری، ۱۲۵ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد بعد از بررسی عنوان و چکیده، ۲۵ مقاله باقی‌مانده از نظر متن کامل مورد ارزیابی قرار گرفتند که از این تعداد ۲ مقاله به‌دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه و عدم امکان دسترسی به متن کامل مقاله حذف و در پایان ۲۳ مقاله (۱۷ مطالعه آینده‌نگر، ۳ مطالعه گذشته‌نگر، ۲ مطالعه مورد-شاهدی و یک مطالعه کوهورت مشاهده‌ای) برای مرور سیستماتیک انتخاب شدند (شکل ۱).

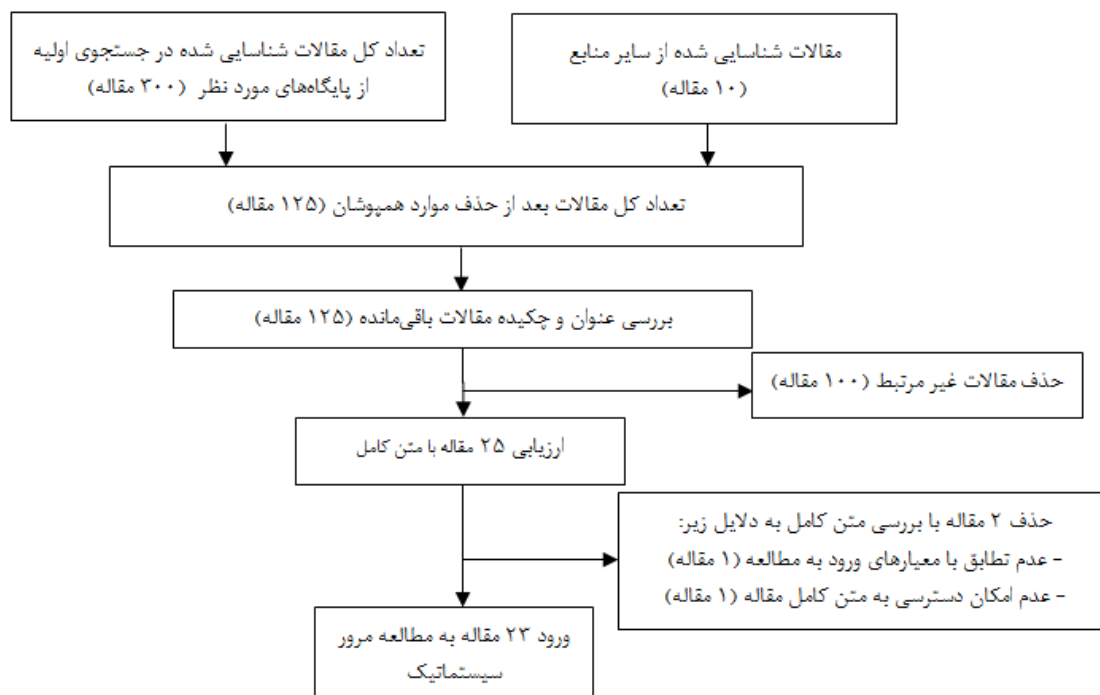
شناسایی بیومارکرهای جفتی که با تغییرات پاتوفیزیولوژیک در اثر تهاجم معیوب تروفوبلاستیک در اوایل بارداری همراه است، متمرکز است (۱۵).

با توجه به پاتوفیزیولوژی و اتیولوژی پیچیده پره‌اکلامپسی، طیف وسیعی از مارکرها بررسی شده‌اند که علاوه بر ارزش پیشگویی، شناسایی این عوامل ممکن است مکانیسم روشنی برای پاتوژنز پره‌اکلامپسی فراهم کند. اگرچه در حال حاضر هیچ مارکری به تنهایی برای ارزیابی بالینی مناسب نبوده است، امید است که بتوان انواعی از بیومارکرها و یا ترکیبی از آن‌ها را برای پیشگویی پره‌اکلامپسی به‌کار برد. لذا مطالعه مروری حاضر با هدف ارزیابی نقش مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی در پیشگویی پره‌اکلامپسی در سه ماهه دوم بارداری انجام شد.

### روش کار

در این مطالعه مروری جهت یافتن مطالعات مرتبط، در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ از پایگاه‌های اطلاعاتی Elsevier, Weily online library, SID, Scopus, Pubmed و همچنین موتور جستجوی Google Scholar استفاده شد، بنابراین تمام مقالات منتشر شده از ۱۳۸۰/۱/۱ تا تاریخ ۱۳۹۶/۰۸/۱ مورد بررسی قرار گرفتند. برای دستیابی به مقالات مورد نظر از کلید واژه‌های فارسی شامل: اینهیبین A، اکتیوین A، آلفا فتوپروتئین، مارکرهای سرمی، سونوگرافی داپلر شریان رحمی، سه ماهه دوم و پیشگویی پره‌اکلامپسی و کلید واژه‌های انگلیسی شامل: serum markers, Uterine artery Doppler ultrasonography, Preeclampsia prediction, Second trimester AFP,  $\beta$ -HCG, Activin A, Inhibin A با همه ترکیبات احتمالی این کلمات استفاده شد. به منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، فهرست منابع مورد استفاده در تمامی مقالات مرتبطی که در جستجوی فوق یافت شده بودند، به شکل دستی مورد بررسی قرار گرفت.

معیار اصلی ورود مقالات به این مرور ساختار یافته، مطالعات انتشار یافته به زبان فارسی یا انگلیسی بود که نقش مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی



شکل ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

مشخصات مقالات مورد بررسی در ارتباط با نقش مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی در پیشگویی پره‌اکلامپسی در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- خلاصه مقالات مورد بررسی نقش مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر شریان رحمی در پیشگویی پره‌اکلامپسی

نویسندگان	نوع مطالعه	سن حاملگی برای تست (هفته)	مارکر	حجم نمونه	نتایج
آلسن و همکاران (۲۰۱۲)	آینده‌نگر	۱۵-۲۲ هفته	$\beta$ -HCG, INH-A, AFP	۷۷۶۷	پره‌اکلامپسی زودرس
میینا و همکاران (۲۰۱۱)	آینده‌نگر	۱۲-۲۴ هفته	$\beta$ -HCG, INH-A, AFP	۵۰	پره‌اکلامپسی
ترکستانی و همکاران (۲۰۱۰)	مورد شاهدی لانه گزیده	سه ماهه دوم	$\beta$ -HCG	۱۲۰۰	پره‌اکلامپسی
متین و همکاران (۲۰۰۹)	تحلیلی آینده‌نگر	۱۶-۲۰ هفته	$\beta$ -HCG	۵۰۸	پره‌اکلامپسی
هراندز و همکاران (۲۰۰۵)	آینده‌نگر	۱۶-۲۱ هفته	$\beta$ -HCG	۷۸۴	پره‌اکلامپسی
دیویدسن و همکاران (۲۰۰۳)	مورد شاهدی گذشته‌نگر	۱۵-۲۰ هفته	$\beta$ -HCG, INH, AFP, ActivinA	۲۲۵	فشارخون حاملگی و پره-اکلامپسی
شنهاو و همکاران (۲۰۰۳)	گذشته‌نگر	۱۶-۱۸ هفته	$\beta$ -HCG, uE3, AFP	۱۴۶	پره‌اکلامپسی شدید و سندرم هلمپ
شنهاو و همکاران (۲۰۰۲)	گذشته‌نگر	۱۶-۱۸ هفته	$\beta$ -HCG, uE3, AFP	۱۴۶	پره‌اکلامپسی شدید زودرس و دیررس
تبریزی و همکاران (۲۰۰۱)	آینده‌نگر	۱۴-۲۴ هفته	$\beta$ -HCG	۲۶۰	پره‌اکلامپسی
موتوکریشنا و همکاران (۲۰۰۰)	طولی آینده‌نگر	۸-۱۳ هفته، ۱۵-۱۹ هفته، ۱۲-۲۵ هفته، ۲۷-۳۰ هفته و ۳۵-۳۸ هفته بارداری و ۵-۱۱ هفته بعد از زایمان	ActivinA, INH-A	۱۴۹۶	پره‌اکلامپسی

پره‌اکلامپسی	۶۸۵	INH-A, $\beta$ -HCG	۱۵-۱۹ هفته	گذشته‌نگر	آکولینا و همکاران (۲۰۰۰)
پره‌اکلامپسی	۳۶	ActivinA, INH-A	سه ماهه دوم	آینده‌نگر	گروبن و همکار (۲۰۰۰)
پره‌اکلامپسی	۱۸۳	$\beta$ -ActivinA, INH-A AFP, HCG, uE3, (RI, notch)	مارکرها (۱۶-۱۸ هفته) داپلر (۲۴-۲۶ هفته)	آینده‌نگر	امین و همکاران (۲۰۰۵)
پره‌اکلامپسی	۵۸	ActivinA, INH-A داپلر (RI, notch)	۲۴ هفته	آینده‌نگر	فلوریو و همکاران (۲۰۰۳)
پره‌اکلامپسی و IUGR	۲۶۱۵	AFP, HCG (notch)	مارکرها (۱۴-۱۸ هفته) داپلر (۱۸-۲۶ هفته)	آینده‌نگر	آیدیبرت و همکاران (۲۰۰۵)
پره‌اکلامپسی و SGA	۳۳۰	داپلر (PI)	۲۰-۲۴ هفته	آینده‌نگر	پونگروچپاو و همکاران (۲۰۱۰)
پره‌اکلامپسی	۲۰۰	داپلر (RI)	۲۴-۲۶ هفته	آینده‌نگر	کومار و همکاران (۲۰۱۲)
پره‌اکلامپسی، SGA، IUGR و دکولمان جفت	۱۱۴	داپلر (RI)	۲۲-۲۴ هفته	آینده‌نگر	کلن و همکاران (۲۰۰۰)
پره‌اکلامپسی	۲۱۸۸	داپلر (PI, RI, a notch bilatera notch)	قبل از ۲۱ هفته (به‌طور متوسط ۱۶/۶ هفته)	کوهورت مشاهده‌ای	میات و همکاران (۲۰۱۲)
پره‌اکلامپسی	۱۰۰	داپلر (PSV, RI, PI, EDV)	۱۱-۱۴ هفته ۲۱-۲۴ هفته	آینده‌نگر	برزین و همکاران (۲۰۱۵)
پره‌اکلامپسی و IUGR	۲۱۷	داپلر (S/D, RI, PI)	۲۰-۲۴ هفته	آینده‌نگر	پادملس و همکاران (۲۰۱۳)
پره‌اکلامپسی	۲۲۰	داپلر (RI, PI)	۱۴-۲۰ هفته	آینده‌نگر	ساهو و همکاران (۲۰۱۶)
پره‌اکلامپسی		داپلر (PI)	۲۲-۲۴ هفته	آینده‌نگر	اسپنسر و همکاران (۲۰۰۷)

### HCG و پره‌اکلامپسی

در تمام مطالعات انجام شده شامل ۶ مطالعه آینده‌نگر، ۳ مطالعه گذشته‌نگر، ۲ مطالعه مورد-شاهدی گذشته‌نگر و یک مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده، افزایش مقادیر سرمی  $\beta$ -HCG در نیمه دوم بارداری با ابتلاء بعدی به پره‌اکلامپسی ارتباط داشت (۱۳، ۲۳-۱۵). هرناندز و همکاران (۲۰۰۶) با اندازه‌گیری  $\beta$ -HCG در سن بارداری ۲۱-۱۶ هفته بر روی ۷۸۴ زن باردار گزارش کردند که اندازه‌گیری  $\beta$ -HCG در سه ماهه دوم برای پیشگویی زنانی که به پره‌اکلامپسی مبتلا خواهند شد، به‌ویژه پره‌اکلامپسی با شروع دیررس، مفید است. در این مطالعه نقطه برش  $\beta$ -HCG،  $2MOM^1$  در نظر گرفته شده بود (۱۶). اما در مطالعه السن و همکاران (۲۰۱۲) با در نظر گرفتن همین نقطه برش برای  $\beta$ -HCG گزارش شد که سطوح بالاتر از  $2MOM$  این مارکر با بروز بالاتر پره‌اکلامپسی به‌ویژه پره‌اکلامپسی زودرس (بروز پره‌اکلامپسی زیر ۳۴ هفته) همراه است (۱۵). مطالعه آینده‌نگر میینا و همکاران (۲۰۱۱) نشان

داد که مقادیر  $\beta$ -HCG بیشتر از  $MOM_{2/5}$  در ۲۴-۱۲ هفته امکان پیشگویی پره‌اکلامپسی را در مراحل اولیه امکان‌پذیر می‌سازد (۱۷). شنهاو و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که افزایش سطح سرمی  $\beta$ -HCG در نیمه بارداری با پره‌اکلامپسی شدید زودرس نسبت به دیررس بیشتر مرتبط است (۱۸). تبریزی و همکاران (۲۰۰۱) در پژوهشی با عنوان بررسی ارتباط میزان  $\beta$ -HCG سرمی میانه بارداری با بروز پره‌اکلامپسی بر روی ۲۶۰ زن بارداری تک قلو مشاهده کردند، گرچه افزایش سطح سرمی  $\beta$ -HCG در سه ماهه دوم بارداری در زنان که از نظر کلینیکی طبیعی بودند و بعد به پره‌اکلامپسی شدید مبتلا شدند گزارش شد، این آزمون جهت شناسایی زود هنگام پره‌اکلامپسی و اکلامپسی خفیف مناسب نمی‌باشد (۲۴).

### AFP و پره‌اکلامپسی

در طی ۵ مطالعه شامل ۲ مطالعه آینده‌نگر و یک مطالعه گذشته‌نگر، افزایش سرم مادری آلفا فتوپروتئین با بروز بعدی پره‌اکلامپسی تأیید شد (۱۵، ۱۷، ۱۸، ۲۲، ۲۳)، در حالی که در ۲ مطالعه مورد شاهدی گذشته‌نگر این

<sup>1</sup> Multiple of Median

هفته پیش از آغاز پره اکلامپسی، افزایش می‌یابد. در این مطالعه میزان بروز پره اکلامپسی ۴/۸٪ گزارش شد (۲۶). در مطالعه السن و همکاران (۲۰۱۲) و مینا و همکاران (۲۰۱۱) مقادیر سرمی اینهیبین A بیش از 2MOM در سه ماهه دوم با تکنیک ELISA، با افزایش خطر پره اکلامپسی زودرس در ارتباط بود (۱۵، ۱۷). دیویدسن و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه مورد - شاهدی گذشته‌نگر خود در اسکاتلند، سطح بالای اکتیوین A را با افزایش بروز بعدی فشارخون القاء شده حاملگی مرتبط دانستند. در مطالعه مذکور بین سطح سرمی اینهیبین A در سه ماهه دوم و وقوع پره اکلامپسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۲۱). در همین راستا، گروپمن و همکار (۲۰۰۰) در پژوهش خود پس از تطبیق معیارهای ورود و هم‌پوشانی سطح آنالیت‌های دو گروه، بیان کردند که اندازه‌گیری اکتیوین A و اینهیبین A در سه ماهه دوم بارداری نمی‌تواند ابتلاء بعدی به پره اکلامپسی را در زنان کم‌خطر پیشگویی کند (۲۷).

#### الگوهای سرعت جریان داپلر شریان رحمی

در طی ۹ مطالعه آینده‌نگر، کاربرد سونوگرافی داپلر شریان رحمی در سه ماهه دوم بارداری به عنوان یک تست غربالگری قابل اطمینان تأیید شد (۱۴، ۲۲، ۲۵، ۳۳-۲۸). امین و همکاران (۲۰۰۵) و فلوریو و همکاران (۲۰۰۳) معتقدند که مشاهده شکاف قبل از موج دیاستولیک<sup>۱</sup> در سونوگرافی داپلر سه ماهه دوم، قدرت پیشگویی پره اکلامپسی را دارد (۲۲، ۲۵). در مطالعه برزین و همکاران (۲۰۱۵) نتایج بیانگر ارجح بودن PI (شاخص ضربان) در ارزیابی افراد باردار به ویژه در سه ماهه دوم بارداری بود که اگر همراه با ارزیابی شکاف قبل از موج دیاستولیک باشد، ارزش آن افزوده خواهد شد (۳۰). آیدیبرت و همکاران (۲۰۰۵) در رویکردی جدید به بررسی قدرت پیشگویی ترکیب مارکرهای سرمی و سرعت‌سنجی داپلر برای پره اکلامپسی پرداختند. آنان گزارش کردند که ترکیب مارکرهای سرمی و سونوگرافی داپلر قدرت پیشگویی پره اکلامپسی را بهبود می‌بخشد (۱۴). از طرفی نتایج متناقضی در میان سایر مطالعات وجود دارد؛ به طوری که در دو مطالعه پونگروچپاو و

ارتباط نقض شده بود (۱۹، ۲۱). در مطالعه گذشته‌نگر شنه‌او و همکاران (۲۰۰۲) که بر روی ۱۴۶ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی انجام شد، میانگین میزان سرمی آلفا فتوپروتئین در بیماران با شروع زودرس پره اکلامپسی شدید (آغاز پره اکلامپسی قبل از هفته ۳۲) نسبت به بیماران با شروع دیررس پره اکلامپسی، به طور معنی‌داری بالاتر بود (۱۸). در مطالعه دیگر شنه‌او و همکاران (۲۰۰۳) با مقایسه سطح آلفا فتوپروتئین در ۷۴ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی شدید و ۳۲ بیمار با سندرم هلپ، تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی آلفا فتوپروتئین در دو گروه مشاهده نشد (۱۹). در مطالعه مورد شاهدی گذشته‌نگر دیویدسن و همکاران (۲۰۰۳) که بر روی نمونه‌های سرمی همگون از نظر مدت زمان ذخیره شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد بر روی ۳۹ بیمار با پره-اکلامپسی، ۳۱ بیمار با فشارخون حاملگی و ۱۵۵ زن باردار با فشارخون طبیعی در هفته ۲۰-۱۵ بارداری انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی آلفا فتوپروتئین و پره اکلامپسی مشاهده نکردند (۲۱).

#### اکتیوین A و اینهیبین A

در طی ۲ مطالعه آینده‌نگر بیان شد سطح بیش از ۲ MOM اینهیبین A در سه ماهه دوم بارداری با بروز پره اکلامپسی به ویژه پره اکلامپسی زودرس همراه است (۱۵، ۱۷)، در حالی که در طی دو مطالعه فلوریو و همکاران (۲۰۰۳) و امین و همکاران (۲۰۰۵) سطوح cut-off برای اکتیوین A و اینهیبین A در سه ماهه دوم بارداری، به ترتیب، ۱/۷MOM و ۱/۸MOM از قدرت پیشگویی پره اکلامپسی برخوردار بودند (۲۲، ۲۵). مطالعه گذشته‌نگر آکولینا و همکاران (۲۰۰۰) نشان داد که اینهیبین A مارکری با حساسیت بالا برای پیشگویی پره اکلامپسی است (۲۰). در مطالعه طولی آینده‌نگر موتوکریشنا و همکاران (۲۰۰۰) با عنوان بررسی سطح اکتیوین A و اینهیبین A قبل از آغاز پره اکلامپسی که بر روی ۱۴۹۶ زن نولی‌پار سالم انجام شد، نمونه‌های سرمی در ۱۳-۸ هفته، ۱۹-۱۵ هفته، ۲۵-۱۲ هفته، ۳۰-۲۷ هفته، ۳۸-۳۵ هفته و ۱۱-۵ هفته بعد از زایمان جمع‌آوری شد و مشخص گردید که مقادیر سرمی اکتیوین A و اینهیبین A در ۱۹-۱۵ هفته و ۲۵-۲۱

<sup>1</sup> notch prediastolic

معنی‌داری بین سطح  $\beta$  hCG و بروز پره‌اکلامپسی در هفته ۳۸-۳۰ بارداری یافت شد، بدین‌صورت که سطح  $\beta$ -hCG بالا می‌تواند پیشگویی کننده پیدایش پره‌اکلامپسی باشد (۳۹).

آلفا فتوپروتئین یک گلوبولین اختصاصی جنین است (۳۶) که در کیسه زرده، کبد و دستگاه گوارش جنین ساخته می‌شود و از طریق جفت با عبور از غشاء و یا در زمان خونریزی مادری - جنینی به سرم مادری منتقل می‌شود (۱۵). عملکرد آلفا فتوپروتئین نامشخص است و شاید در تنظیم ایمنی در بارداری یا نقل و انتقال پروتئین‌ها دخالت داشته باشد (۳۶). اختلالات عملکردی در سلول‌های تروفوبلاستیک (مشکل اولیه در پره-اکلامپسی)، منجر به افزایش نشت AFP می‌شود (۱۷). در واقع، سطح بالای AFP با لانه‌گزینی معیوب جفت همراه می‌باشد که نشان‌دهنده انتقال بیشتر AFP از جنین به مادر می‌باشد. همچنین، افزایش غیر قابل توجه سطح آلفا فتوپروتئین با ناهنجاری‌های ماکروسکوپیکی جفتی، خونریزی پیش از جفتی و افزایش ضخامت جفتی و همچنین ضایعات عروقی ترومبوتیک و التهابی مشاهده شده پس از زایمان ارتباط دارد. در جفت زنان با عوارض بارداری و ترومبوفیلی‌ها در مقایسه با زنان با همان عوارض بارداری بدون ترومبوفیلی، افزایش میزان ضایعات عروقی مانند انفارکتوس یک یا چند پرز و نکروز فیبرینوئیدها یافت شده است. این مسئله ممکن است پاتولوژی‌های اولیه جفتی را که امکان انتشار سریع‌تر آلفا فتوپروتئین از واحد جنینی- جفتی به واحد مادری و افزایش سطح آلفا فتوپروتئین در سرم مادری را توجیه کند (۱۸).

واحد جنینی- جفتی، منبع مهمی برای اکتیوین A و اینهیبین A است و هر دو در یک حلقه بازخوردی، سطح hCG را در بارداری تنظیم می‌کنند (۶). اکتیوین-ها و اینهیبین‌ها ممکن است هر دو به عنوان تنظیم‌کننده‌های آندوکراین و پاراکراین عمل کنند، اگرچه نقش آنها در تنظیم عملکرد جفت و اتیولوژی پره‌اکلامپسی مشخص نیست. اکتیوین A در تنظیم تمایز سلولی و بازسازی بافت، به عنوان مثال در ترمیم زخم و در تهاجم تروفوبلاست در طی استقرار بستر جفتی نقش دارد.

همکاران (۲۰۱۰) و ساهو و همکاران (۲۰۱۶)، نتایج بیانگر حساسیت ضعیف سونوگرافی داپلر سه ماهه دوم برای پیشگویی پره‌اکلامپسی بود، اما با این حال معتقد بودند که در زنان با داپلر شریان رحمی طبیعی، ابتلاء بعدی به پره‌اکلامپسی غیرمحتمل است (۳۴، ۳۵).

## بحث

در تمامی مطالعات ذکر شده، زمان اندازه‌گیری مارکرهای سرمی در سه ماهه دوم بارداری بود. علل انتخاب این زمان، لزوم انجام تست‌های غربالگری در زمانی از بارداری که پیشگویی ارزشمند باشد و جهت انجام اقدام لازم تا زمان زایمان فاصله کافی وجود داشته باشد و از طرفی در شروع بارداری تا زمان مسجل شدن بارداری و شروع مراقبت‌های بارداری، معمولاً سه ماهه اول رو به پایان است. مکانیسم احتمالی مطرح شده در مطالعات مختلف در مورد ارتباط پره‌اکلامپسی و سطح سرمی  $\beta$ -HCG، AFP، اکتیوین A، اینهیبین A و سونوگرافی داپلر در نیمه دوم بارداری مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

$\beta$ -HCG به‌وسیله سلول‌های سینسیشیوتروفوبلاست تولید می‌شود. عملکرد اصلی آن حفظ شریان‌های ماریچی دسیدوا و حمایت از عروق جفتی در بارداری است. در حاملگی‌های طبیعی، غلظت  $\beta$ -HCG تا ۸-۱۰ هفته به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد و پس از آن کاهش می‌یابد. در سه ماهه دوم بارداری افزایش میزان سرمی  $\beta$ -HCG در زنانی که بعداً به پره‌اکلامپسی مبتلا می‌شوند، گزارش شده است (۶). از اتیولوژی‌های مطرح شده برای افزایش  $\beta$ -HCG سرم مادری در سه ماهه دوم بارداری شامل: اتصال پوششی بند ناف، موزائیسیم محدود جفتی و هیپوکسی سلول‌های تروفوبلاست می‌باشد. همچنین پاتولوژی‌های جفتی مانند انفارکتوس، تغییرات ایسکمی، التهاب پرزها و ترومبوز بین پرزی (۱۸، ۱۹) ممکن است از طریق بازسازی ناکافی عروق رحمی مادر توسط سلول‌های تروفوبلاستیک و فقدان تغییرات فیزیولوژیک در عروق ماریچج شده، منجر به هیپوکسی جفت و تولید بیش از حد هورمون  $\beta$ -HCG شود (۱۹). در مطالعه لرزاده و همکاران (۲۰۱۰) ارتباط

تست‌های غربالگری را افزایش می‌دهد. در همین راستا لطفعلی‌زاده و همکار (۲۰۱۶) در مطالعه خود بیان کردند که شیوع پره‌اکلامپسی در دو انتهای سن باروری بیشتر است (۳۷). علاوه بر آن، بهره گرفتن از سازگاری‌های عروقی غیرطبیعی در بارداری مانند تغییرات انطباقی نامطلوب شریان رحمی از طریق سونوگرافی داپلر در نیمه دوم بارداری ممکن است در افزایش قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد. بر اساس دانش کنونی از پاتوژنز پره‌اکلامپسی، انتظار می‌رود که استراتژی مطلوب برای افزایش قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی شامل مجموعه‌ای از هر سه دسته باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعاتی با اهداف فوق و به صورت طولی و آینده‌نگر صورت گیرد. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم دسترسی به متن کامل برخی مقالات از طریق منابع اطلاعاتی که منجر به کنار گذاشتن آن مقالات گردید و نبود گروه کنترل، عدم رسم منحنی راک و عدم ارائه نقطه برشی از مارکرها در برخی مطالعات بود.

### نتیجه‌گیری

مهم‌ترین استراتژی‌های پیشگویی پره‌اکلامپسی شامل: مشخصات فردی، سونوگرافی شریان داپلر و بیومارکرها می‌باشند و هیچ یک از این مارکرها به تنهایی قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی را با حساسیت و ویژگی بالا فراهم نمی‌کنند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی نویسندگان مقالات استفاده شده در این مطالعه مروری، تشکر و قدردانی می‌شود.

اکتیوین A از سلول‌های تروفوبلاست جفت ترشح می‌شود و ممکن است در تنظیم عملکرد سلول‌های اندوتلیال نقش داشته باشد. بررسی بیشتر تعامل اکتیوین با اینهیبین جهت کنترل سیگنال و پاسخ‌های سلولی ممکن است فهم بیشتری برای کنترل مناسب تهاجم تروفوبلاست، بازسازی عروق در بستر جفت و تنظیم عملکرد سلول‌های اندوتلیال در اتیولوژی بیماری فشارخون بالا در دوران بارداری فراهم کند (۲۱).

سونوگرافی داپلر تبدیل به یک ابزار با ارزش برای مطالعه جریان خون رحمی شده است و پیشرفت تهاجم تروفوبلاست را می‌توان با اندازه‌گیری مقاومت جریان شریانی رحمی دنبال کرد. در حاملگی طبیعی، مقاومت عروق نسبت به جریان خون بین ۲۴-۶ هفته به تدریج کاهش می‌یابد و پس از آن ثابت می‌ماند. از این رو، رشد غیر طبیعی عروق جفتی در ارتباط با پره‌اکلامپسی را می‌توان با مقاومت پایدار نسبت به جریان خون عروق رحمی مادر شناسایی کرد. به نظر می‌رسد که امواج غیر طبیعی شریان رحمی پیشگویی خوبی از پره‌اکلامپسی فراهم کند (۶). در مطالعه لایق و همکاران (۲۰۱۶) نیز میانگین شاخص مقاومت شریان رحمی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی بالاتر از زنان سالم بود (۰/۶۲) در برابر (۰/۵۲) (۳۸).

نتایج مطالعات مختلف بیانگر این مسئله هستند که هیچ یک از این مارکرها به تنهایی قدرت پیشگویی پره‌اکلامپسی را با حساسیت و ویژگی بالا فراهم نمی‌کنند. در واقع، فاکتورهای جفتی مطالعه شده برای پیشگویی پره‌اکلامپسی شامل  $\beta$ -HCG، آلفا فتوپروتئین، اکتیوین A و اینهیبین A در کنار عوامل مادری مانند پارپتته، سن، شاخص توده بدنی، فشارخون، تاریخچه پزشکی و دیگر عوامل خطر، قدرت پیشگویی



1. Taghizadeh ZI, Rezaeipour A, Kazemnejad AN, Golboni F. Effect of positive predictive value of serum hematocrit levels on early detection of preeclampsia. *J Hayat* 2009; 15(2):39-45. (Persian).
2. Safari M, Yzdan Panah B. Prevalence of pre-eclampsia and its correlated maternal and fetal complications, Emam Sajjad Hospital, Yasuj, 2001. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2003; 5(2):47-53. (Persian).
3. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. Williams's obstetrics. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2014.
4. Van Lerberghe W. The World Health Report 2005: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005. P. 41-58.
5. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7:467-74.
6. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(4):225-39.
7. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(8):497-506.
8. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim S, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:35.
9. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51(4):970-5.
10. Jones CJ, Fox H. An ultrastructure and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal preeclampsia. *Placenta* 1980; 1(1):61-76.
11. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(10):918-32.
12. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):949-53.
13. Matin S, Moravvejie Asl M, Vaseie M. Correlation between maternal serum level of beta-human chorionic gonadotropin during 16-20 weeks of pregnancy and incidence of preeclampsia. *HBI J* 2009; 7(3):190-5.
14. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(1):48-53.
15. Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(3):228.e1-7.
16. Roiz-Hernández J, Cabello-Martínez JD, Fernández-Mejía M. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92(2):101-5.
17. Dayal M, Gupta P, Varma M, Ghosh UK, Bhargava A. Role of second trimester maternal serum markers as predictor of preeclampsia. *J Obstet Gynecol India* 2011; 61(1):38-41.
18. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Volodarsky M, Peled R, Segal S. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2002; 22(7):579-82.
19. Shenhav S, Gemer O, Volodarsky M, Zohav E, Segal SH. Midtrimester triple test levels in women with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(10):912-5.
20. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21(5-6):487-92.
21. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and a-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *Int J Obstet Gynaecol* 2003; 110(1):46-52.
22. Emine AY, Kavak Z, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45(4):283-8.
23. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(1):48-53.
24. Moghaddami Tabrizi N, Eazadi Mood N, Tahmasbi M. Midtrimester serum B-subunit human chorionic gonadotropin levels and the subsequent development of preeclampsia. *Tehran Univ Med J* 2001; 59(4):63-6. (Persian).
25. Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2):165-9.
26. Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15(7):1640-5.

27. Grobman WA, Wang EY. Serum levels of activin A and inhibin A and the subsequent development of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3):390-4.
28. Bhattacharyya SK, Kundu S, Kabiraj SP. Prediction of preeclampsia by midtrimester uterine artery Doppler velocimetry in high-risk and low-risk women. *J Obstet Gynecol India* 2012; 62(3):297-300.
29. Coleman MA, Mccowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1):7-12.
30. Barzin M, Gholami Z, Erfani A, Bahari M, Hashemi H. Determination of prognostic value of ureteral artery sonography for pre-eclampsia in pregnant women. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(124):10-8. (Persian).
31. Sahoo K, Shaha P, Bhairagond SH, Raj V. The role of uterine artery Doppler sonography in predicting pre eclampsia at 14-20 Weeks of Gestation. *Int J Sci Res* 2016; 5(2):37-46.
32. Padmalatha VV, Rao PS, Abraham S, Thomas A. Predicting pre-eclampsia & fetal growth restriction through second trimester uterine artery Doppler sonography: an Indian experience. *IOSR J Dental Med Sci* 2013; 12(1):21-6.
33. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):128-34.
34. Pongrojapaw D, Chanthasenont A, Nanthakomon T. Second trimester uterine artery Doppler screening in prediction of adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(Supple 7):S127-30.
35. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The Utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):815-22.
36. Eslamian L. Elevated maternal serum AFP in second trimester of pregnancy. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 7:1-4. (Persian).
37. Lotfalizadeh M, Khoshsima M. Relationship between maternal age and season with preeclampsia in the patients admitted in gynecology ward of Imam-Reza hospital during 3 years (2001-2004). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(8):1-5. (Persian).
38. Layegh P, Afiat M, Farrokh D, Salehi M, Rezvani Mahmouee Z, Mardani R. Evaluation of Uterine artery indexes in Doppler sonography for predicting neonatal outcomes in preeclamptic pregnancies. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(9):11-6. (Persian).
39. Lorzadeh N, Samimi S, Birjandi M. Association of fetal gender with maternal serum  $\beta$ -hCG and testosterone in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2010; 13(1):13-9. (Persian).