شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروه پرخطر از نظر اختلالات طناب عصبی (NTDs) و مقایسه آن با گروه‌های خطر بینابین و کم خطر در حدود ۱۳۰ هزار خانم باردار ایرانی

- دکتر سارنگ یونسی
  دکترای علوم آزمایشگاهی
- دکتر محمد حسین مدرسی
  متخصص ژنتیک پزشکی
- ندا رفیع
  کارشناس ارشد مامایی
- دکتر محمد مهدی طاهری امین
  دکترای علوم آزمایشگاهی
- دکتر شهرام سواد
  متخصص ژنتیک پزشکی
- محبوبه حلت آبادی
  کارشناس ارشد مامایی
- دکتر پوراندخت سعادتی
  متخصص کلینیکال و آناتومیکال پاتولوژیست
- سعید دلشاد
  کارشناس علوم آزمایشگاهی
- دکتر سالومه عمیدی
  مشاور ژنتیک پزشکی
- دکتر سودابه جمالی
  دکترای علوم آزمایشگاهی
- فریبا نویدپور
  کارشناس ارشد مامایی
- دکتر پیام بلوایه
  متخصص کلینیکال و آناتومیکال پاتولوژیست
- فرزانه ادیبان
  کارشناس ارشد مامایی

❑ چکیده

مقدمه: اندازه گیری آلفا فیتو پروتئین (AFP) به منظور غربالگری اختلالات طناب عصبی (NTDs) و اختلالات جدار شکمی، مانند تست‌های غربالگری دیگر دارای موارد مثبت و منفی کاذب است. این تست دارای مثبت کاذب ۱٪ و منفی کاذب حدود ۲۰٪ می‌باشد. موارد مثبت غربالگری باید به وسیله یک سونوگرافی آنومالی اسکن دقیق مورد پیگیری قرار گیرد و در بعضی از مواقع فالوآپ بیشتر توسط تست‌های تشخیصی در مایع آمنیون مورد نیاز می‌باشد. در سالیان اخیر موارد زیادی از پیامدهای نامطلوب بارداری که به دنبال افزایش آلفا فیتو پروتئین صورت می‌گیرد، گزارش شده است و احتمال داده می‌شود که با افزایش گزارش‌های این پیامدها شاید بتوان در آینده یک ارتباط معنی‌داری بین این مارکرها و یک سری از پیامدها به دست آورد و بتوان به صورت یک ریسک مجزا گزارش نمود.

هدف: هدف اصلی این مطالعه بررسی فراوانی پیامدهای نامطلوب بارداری در بیماران با ریسک مثبت و بینابین از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

نظر NTDs و مقایسه آن با گروه کم خطر بوده است.

مـــواد و روش: یــک مطالعه گذشــته نگــر مقطعی در خانم‌هــای باردار مراجعه کننده در ســه ماهه دوم، به یکی از آزمایشگاه‌های مرجع تست‌های غربالگری دوران بارداری در تهــران در یــک بازه زمانی دو ســاله (۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶) انجام گردید. تعداد کل بیماران مراجعه کننده ۱۳۱۲۶۸ نفر بوده‌اند که ۶۵٪ بیماران مراجعه کننده از تهران و شهرهای اطــراف بوده‌انــد و ۳۵٪ آن‌ها هم متعلق به ۱۸ اســتان از کل ایران بوده اســت. بعد از تکمیل پرسشــنامه و بررسی بازه زمانی انجام تســت، ۵ میلی لیتر خون لخته از بیماران با روش بســته ECL2010 (کمپانی Roche ســوئیس) دریافت و میزان AFP ســرم این بیماران اندازه گیری شد. بعد از مشخص شدن سطح AFP در هر بیمار به همراه یک ســری اطلاعات بالینی بیمار در نرم افزار محاســبه ریسک غربالگری دوران بــارداری (Benetech, Canada) وارد شده و میزان ریسک برای هر بیمار تعیین گردید. بر مبنای سطح AFP MoM بیماران در سه گروه (پر خطر، با خطر بینابیــن و کم خطر) قرار گرفته شــدند. به تمامی بیماران در گروه پرخطــر (۱۴۱۲ نفر) و با خطر بینابین (۱۸۹۲) و تعدادی از بیماران گروه کم خطر(۴۳۷۳ نفر) بعد از زایمان تماس گرفته شــد و از نظر سایر اختلالات و پیامدهایی که در دوران بارداری ممکن بود ســطح آلفــا فیتو پروتئین را تحت تأثیر قرار دهند مورد بررسی قرار گرفتند و طبق یک پرسشــنامه‌ای تمام اطلاعات مربوط بــه دوران بارداری از قبیل، افزایش فشار خون، دفع پروتئین، هفته ختم بارداری، آبریــزش واژینال، نوع زایمان و کلاً هر مســئله‌ای که مادر به عنوان یک عامــل غیرطبیعی مطرح می‌کرد جمع آوری گردید. تمام داده‌ها در نرم افزار SPSS ورژن ۲۱ وارد شده و برای مقایســه متغیرهای بین گروهی از آزمون کای دو و برای بررسی ارتباط بین متغیرها هم از آزمون آنووا استفاده گردید.

نتایج: متوسط ســن مادران مراجعه کننده ۲۸/۷ سال و درصد بیماران مراجعه کننده با ســن بیشــتر و یا مساوی ۳۵ ســال، ۲۳/۲٪ می‌باشد. موارد مثبت از نظر NTDs (با ریسک بزرگ‌تر و مساوی ۱:۱۰۰)، ۱/۱٪ بوده و بیماران در گروه بینابین (ریســک بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۱۵۰) شیوع ۱/۴۷، داشــته و ۹۷/۵٪ بیماران هم سطح AFP شان نرمال بوده اســت. جمعاً از ۱۴۱۲ بیمار موجود در گروه پر خطر، ۵۷۱ نفر یک پیامد نامطلوب بارداری داشته‌اند که نشان از شیوع ۴۰/۲٪ این اختلالات در گروه پرخطر می‌باشــد. بیشترین اختلال مشاهده شــده به ترتیب لکه بینی، زایمان زودرس همراه با تولد نوزاد با وزن کمتر از ۲/۵ کیلوگرم و خونریزی واژینال بوده اســت و کمترین شــیوع هم مربوط به وجود آکوندروپلازیا می‌باشد.

بحث: به طور کلــی یک جواب غربالگری مثبت نشــانه مشکل دار بودن جنین نمی‌باشد، بلکه به این معنی است که نیاز است که بررسی‌های بیشتری برای جنین انجام شود تا از سالم بودن آن اطمینان پیدا کرد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شــیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروهی که ســطح آلفا فیتو پروتئین بالایی دارد، بالا بوده و ریسک این اختلالات را ۴ برابر در گروه پرخطر به نســبت گروه کم خطر افزایش می‌دهند و در نتیجه بهتر است بیماران از این نظر هم مورد پیگیری و مراقبت بیشتری در دوران بارداری قرار گیرند.

کلمات کلیدی: اختلالات طناب عصبی، اختلالات جداره شکمی، سه ماهه دوم بارداری، آلفا فیتو پروتئین، پیامدهای نامطلوب بارداری

❑ مقدمه

جهــت غربالگــری اختــلالات طنــاب عصبــی (Neural Tube Defects = NTDs) از اندازه گیری مارکر آلفــا فیتو پروتئین (Alpha Feto Protein = AFP) در ســه ماهه دوم بارداری (از ابتدای هفته ۱۴ تا انتهای هفته ۲۲) استفاده می‌شود. این مارکر در ابتدا توسط کیسه زرده (Yolk sac) و سپس توسط کبد سنتز شده و به مقدار کم توســط دستگاه گوارش جنین تولید می‌شود. در انتهای سه ماهه اول تقریباً تمام AFP از کبد جنین تولید می‌شــود. بالاترین سطح سرمی AFP در جنین بین هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ هفتگی تشکیل می‌شود. این پروتئین از سد خونی-جفتی عبور کرده و وارد گردش خون مادر می‌شــود، مقدار خیلی کمی هم وارد حفره آمنیوتیک می‌شــود. سطح آن در خون

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

مادر تـا هفته ۲۶ الی ۳۲ هفتگی در حال افزایش بوده و تا ۲۵۰ نانوگرم در لیتر می‌رسـد. جنین مبتلا به NTDs باز باعث نشر مستقیم AFP به فضای آمنیوتیک شده و غلظت آن در مایـع آمنیون و همین طور در خـون مادر افزایش می‌یابد. تست‌های غربالگری سه ماهه دوم حساسیت بالایی (حدود ۸۰٪) برای تشـخیص این اختلالات دارند. افزایش آلفا فیتو پروتئین در نوع شـایع اختـلال طناب عصبی باز (open neural tube defects) کـه در آن مغز و طناب نخاعی از طریق شـکافی در جمجمه و یا مهره‌ها در معرض محیط بیـرون قرار می‌گیرنـد، دیده می‌شـود. مثال‌های معروف آن اسـپاینا بایفیدای باز (open spina bifida) که به صورت حفره‌ای در سـتون فقرات، یا میلومننگوسـل (myelomeningocele)، آنانسـفالی (فقدان جمجمه) و آنسفالوسـل (encephalocele) به صـورت حفره‌ای در جمجمه اسـت. قدرت تشـخیص AFP برای اسـپاینا بای‌فیـدای باز حدود ۹۰٪ و برای آنانسـفالی حدود ۹۸٪ است (۳-۱).

به دنبـال طبیعی بـودن نتایج فالـوآپ، NTDs و رد دیگـر عوامل مربوط به مادر (مثل تومورهای تخمدان، نژاد، سیگاری بودن، نسـبت خونی با شوهر، منطقه جغرافیایی، کم خونی، جنس جنین)، جفت یا جنین، بالا بودن غیر قابل توضیح AFP با افزایش ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری و اختلالات جفتی (مثل کوریوکانژیوما، کوریوکارسـینوما و مرگ جنین) همراه است (۴-۱).

پیامدهـای نامطلوب بارداری کـه در پی افزایش AFP دیده می‌شـوند و در مقالات مختلف گزارش شـده است، عبارتند از:

- پارگی زودرس کیسه آب (Premature Rupture of Membrane = PROM)
- زایمان زود هنگام (Preterm Delivery)
- درد زایمان زود هنگام (Premature labor)
- تولد بـا وزن کـم (Low Birth Weight = LBW): در مطالعه دکتر کاتز و همکارانش مشـخص شـد که افزایش AFP می‌تواند ریسـک زایمان نوزاد کم وزن را ۲ تا ۴ برابر افزایش دهد که این مسـئله به دلیـل زایمان زودرس و یا محدودیت رشـد داخل رحمی (IUGR) روی می‌دهد. در مطالعه دکتر هارلی نیز مشخص شد که اگر افزایش AFP با سـطح غیر طبیعی (hCG (Mom>2.5 همراه باشـد سبب افزایش ریسک تولد نوزاد با وزن کم تا ۷ برابر می‌شود.
- پره اکلامپسی
- محدودیت رشد داخل رحمی (Intra Uterine Growth Retardation = IUGR)
- دکولمان جفت: AFP تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد.
- مرده زایی (Still Birth)
- مرگ داخل رحمی جنین (Intra Uterine Fetal Death = IUFD)
- کاهش مایع آمنیون (Oligohydramnios)
- خونریزی وسیع هنگام زایمان
- نارس بودن (Premature Baby) (۵-۱).

مکانیسـم افزایش AFP در این اختلالات بدین صورت اسـت که وجود هر گونه اختلال در عملکرد و یا سـاختار جفـت با ایجاد نقص در سـد جفتی – خونـی و در نتیجه افزایـش نفوذ پذیری آن، سـبب افزایـش انتقال AFP از جنین به خون مادر شده و در نتیجه سطح AFP در خون مادر افزایش می‌یابد (۶-۵).

به طـور کلی طبق مطالعات مختلف در مورد ارتباط بین سـطح AFP خون مادر و پیامدهای نامطلـوب بارداری، می‌توان چنین نتیجه گرفت:

- افزایـش غیر قابل توضیح AFP بـه همراه یک یافته غیرطبیعی در داپلر شـریان رحمی با افزایش ریسک ابتلاء به پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، IUGR و IUFD همراه است.
- در صورتـی که سـطح AFP MoM بین ۲/۵ تا ۲/۹ باشد، ریسـک پیامدهای نامطلوب بارداری تا ۱۹٪ افزایش می‌یابـد و اگر به بیش از ۵ برسـد ریسـک مزبور تا ۷۰٪ افزایش می‌یابد.
- حذف جنین در موارد چند قلویی می‌تواند باعث افزایش قابل ملاحظه سطح AFP (۴ تا ۹ برابر میزان نرمال) شود.
- اگـر افزایـش AFP با گـزارش جفت سـر راهی در سـونوگرافی سـه ماهه اول و یا دوم همراه باشد، احتمال افزایش وقـوع اختلالات جدی جفت مثل پلاسـنتا اکرتا، پلاسنتا اینکرتا و پلاسنتا پرکرتا وجود دارد.
- در موارد افزایش AFP بررسـی پاتولوژی جفت از نظر کوریونیک ویلیتیس و ضایعات عروقی جفت توصیه می‌شود. زیرا این اختلالات سـبب افزایش احتمال نشـت AFP از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

گردش خون جنین به مادر می‌شود.

- افزایش AFP، در مادرانی که مبتلا به اختلالات ترومبوفیلیایی هستند نیز دیده می‌شود.

- افزایش AFP با افزایش ناخوشی نوزادان نظیر آپگار پایین (نمره ۴ تا ۶)، آسفیکسی و نیاز جنین به مراقبت‌های ویژه (نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان) همراه است.

- ارتباط بالایی بین افزایش سطح AFP و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد مشاهده شده است.

- در جنین‌های دو قلویی قدرت تشخیص NTDs کاهش می‌یابد چرا که اگر یک جنین نرمال باشد، تولید پایین AFP در این جنین می‌تواند غلظت بالای AFP مترشحه از جنین دوم را بپوشاند و بنابراین بهتر است از Cut-off پایین‌تری برای بارداری‌های دوقلویی استفاده کنیم.

- اندازه گیری AFP در زنان با BMI بیشتر و یا مساوی ۴۰ مجاز نمی‌باشد (۸-۴).

تا کنون در ایران، گزارش کاملی از شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری که به دنبال جواب بالای AFP در غربالگری سه ماهه دوم به دست می‌آید، دیده نشده است، بنابراین در این مطالعه سعی شد که به عنوان هدف اصلی علاوه بر بررسی شیوع این اختلالات در زنان ایرانی با سطوح بالای AFP، یک مقایسه‌ای بین شیوع این اختلالات در سه گروه پرخطر، بینابین و کم خطر از نظر NTDs صورت بگیرد.

❑ مواد و روش

یک مطالعه گذشته نگر مقطعی بر روی ۱۳۱۶۲۸ خانم باردار مراجعه کننده به یکی از آزمایشگاه‌های مرجع تست‌های غربالگری دوران بارداری در تهران، که در یک بازه دو ساله ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶، جهت انجام تست‌های غربالگری سه ماهه دوم به این آزمایشگاه مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۵٪ بیماران مراجعه کننده از تهران و شهرهای اطراف بوده‌اند و ۳۵٪ آن‌ها هم متعلق به ۱۸ استان از کل ایران بوده است. تمامی بیمارانی که در بازه سن جنینی ۱۴ هفته و ۲ روز تا ۲۲ هفته و ۶ روز جهت انجام تست کواد مارکر و یا AFP MoM تک به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند و بیماران خارج از این بازه سن جنینی و همین طور نمونه‌های ارسالی از سایر آزمایشگاه‌ها که فاقد پرسشنامه اطلاعات مادر و اطلاعات سونوگرافیک جنین بوده و یا کمتر از ۲ میلی لیتر سرم و یا سرم غیر فریز ارسال کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. در هنگام پذیرش فرمی به بیمار داده شده بود که شامل یک سری اطلاعات کلینیکی بیمار نظیر: سن مادر، اولین روز از آخرین پریود، تاریخ آخرین سونوگرافی، سن جنین در آخرین سونوگرافی، سابقه فامیلی ابتلا به انواع اختلالات کروموزومی و NTDs، تعداد بارداری‌ها، گروه خون، تعداد قل ها، وزن مادر و غیره را وارد کرده و به بیمار گفته می‌شد که برای تکمیل اطلاعات آماری و محاسبه شاخص‌های تعیین کارایی پروتکل‌های غربالگری، بعد از زایمان با شما تماس گرفته می‌شود. سپس از بیمارانی که واجد شرایط انجام تست بودند، ۵ میلی لیتر خون در لوله‌های واکوتینر مخصوص نمونه‌های لخته گرفته شده و بعد از جداسازی سرم، تست AFP با روش الکتروکمی لومینسانس مربوط به کمپانی Roche سوئیس مورد اندازه گیری قرار گرفت. بعد از کسب نتایج، داده‌ها وارد نرم افزار Benetech از کشور کانادا شده و بر مبنای مدیان ها زنان نرمال جامعه ایرانی، مام (Multiple of Median = MoM) مربوط به تست AFP مورد محاسبه قرار گرفته و تعیین ریسک می‌شد. بیماران بر مبنای جواب AFP MoM در سه گروه پرخطر (AFP MoM بیشتر از ۲/۵)، خطر بینابین (AFP MoM شان بین ۲ تا ۲/۵ بوده) و کم خطر (AFP MoM کمتر از ۲) طبقه بندی شدند. به تمامی بیماران در گروه پرخطر (۱۴۱۲ نفر) و با خطر بینابین (۱۸۹۲) بعد از زایمان تماس گرفته شده و طبق یک پرسشنامه‌ای تمام اطلاعات مربوط به دوران بارداری از قبیل افزایش فشار خون، دفع پروتئین، هفته ختم بارداری، آبریزش واژینال، نوع زایمان و کلاً هر مسئله‌ای که مادر به عنوان یک عامل غیر طبیعی مطرح می‌کرد جمع آوری گردید. برای بررسی گروه کم خطر و به دلیل عدم امکان تماس با تمام بیماران، حدود سه برابر گروه پرخطر (۴۳۷۳ نفر) از بیماران گروه کم خطر به صورت راندوم انتخاب و

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

تماس گرفته شد و همانند دو گروه پر خطر و خطر بینابین پرسشنامه مذکور به دقت مورد سؤال قرار گرفت و تمام اطلاعات ثبت گردید. تمام داده‌ها در نرم افزار SPSS ورژن ۲۱ وارد شده و برای مقایسه متغیرهای بین گروهی از آزمون کای دو (Chi square) و برای بررسی ارتباط بین متغیرها هم از آزمون آنووا (ANOVA) استفاده گردید.

❑ نتایج

متوسط سن مادران مراجعه کننده ۲۸/۷ سال و درصد بیماران مراجعه کننده با سن بیشتر و یا مساوی ۳۵ سال، ۲۳/۲٪ می‌باشد. موارد مثبت از نظر NTDs (با ریسک بزرگ‌تر و مساوی ۱:۱۰۰)، ۱/۱٪ بوده و بیماران در گروه بینابین (ریسک بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۱۵۰) شیوع ۱/۴۷، داشته و ۹۷/۵٪ بیماران هم سطح AFP شان نرمال بوده است (جدول شماره ۱).

جدول ۱: فراوانی بیماران بر مبنای ریسک NTDs در سه گروه پر خطر، خطر بینابین و کم خطر

سال مطالعه	تعداد کل بیماران	or=100< ریسک NTDs	1:100-1:150 ریسک NTDs	150=> ریسک NTDs
1395-1396	131628	1412 (1.07%)	1892 (1.43%)	128324 (97.5%)

جمعاً از ۱۴۱۲ بیمار موجود در گروه پر خطر، ۵۷۱ نفر یک پیامد نامطلوب بارداری داشته‌اند که نشان از شیوع ۰/۴۳٪ این اختلالات در جامعه مورد مطالعه است و شیوع ۴۰/۲٪ این اختلالات در گروه پر خطر می‌باشد. بیشترین اختلال مشاهده شده به ترتیب لکه بینی، زایمان زودرس همراه با تولد نوزاد با وزن کمتر از ۲/۵ کیلوگرم و خونریزی واژینال بوده است و کم‌ترین شیوع هم مربوط به وجود آکوندروپلازیا می‌باشد.

جمعاً از ۱۸۹۲ بیمار موجود در گروه با خطر بینابین، ۳۸۰ نفر یک پیامد نامطلوب بارداری داشته‌اند که نشان از شیوع ۲۰/۱٪ این اختلالات در گروه با خطر بینابین می‌باشد و اختلاف معنی داری بین این گروه با گروه پر خطر دیده می‌شود ($p=<0.001$). بیشترین اختلال مشاهده شده به ترتیب لکه بینی، پارگی کیسه آب و خونریزی واژینال بوده است.

جمعاً از ۴۳۷۳ بیمار موجود در گروه با کم خطر، ۳۹۹ نفر یک پیامد نامطلوب بارداری داشته‌اند که نشان از شیوع ۹/۱٪ این اختلالات در گروه با کم خطر می‌باشد و اختلاف معنی داری بین این گروه با سایر گروه‌ها دیده می‌شود ($p=<0.001$). بیشترین اختلال مشاهده شده به ترتیب پارگی کیسه آب، لکه بینی و نشت مایع آمنیوتیک بوده است.

تمامی پیامدهای نامطلوب بارداری که در گروه پرخطر، خطر بینابین و کم خطر به دست آمده است در جدول ۲، با جزئیات و مقایسه p value آن‌ها آمده است.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

جدول ۲: فراوانی پیامدهای نامطلوب بارداری به دست آمده در سه گروه پر خطر، خطر بینابین و کم خطر از نظر NTDs

ردیف	پیامدهای نامطلوب بارداری	در گروه پر خطر (٪) N=1412	در گروه با خطر بینابین (٪) N=1892	در گروه کم خطر (٪) N=4373	P value P1
۱	لکه بینی	98 (6.94)	93 (4.91)	97 (2.22)	<0.001
۲	زایمان زودرس منجر به تولد نوزاد نارس	73 (5.17)	16 (0.85)	9 (0.21)	<0.001
۳	خونریزی واژینال شدید	64 (4.53)	45 (2.38)	41 (0.94)	<0.001
۴	پارگی زودرس کیسه آب	41 (2.9)	53 (2.8)	112 (2.56)	0.06
۵	خونریزی شدید منجر به سقط	41 (2.9)	28 (1.48)	3 (0.07)	<0.001
۶	اولگیوهیدرامنیوس منجر به سقط	38 (2.69)	10 (0.53)	2 (0.046)	<0.001
۷	آنومالی چندگانه ساختمانی	37 (2.62)	9 (0.47)	-	<0.001
۸	مرده زایی	27 (1.91)	8 (0.42)	3 (0.07)	0.01
۹	پارگی زودرس کیسه آب منجر به سقط	24 (1.70)	31 (1.64)	2 (0.046)	PH-I=0.09 PH-L=0.001
۱۰	نشت مایع آمنیون	22 (1.56)	28 (1.47)	64 (1.46)	0.11
۱۱	افزایش فشار خون ناشی از بارداری	19 (1.35)	25 (1.32)	57 (1.30)	0.12
۱۲	پره‌اکلامپسی منجر به مرگ داخل رحمی جنین	17 (1.20)	3 (0.16)	1 (0.02)	<0.001
۱۳	هیدروپس فتالیس	11 (0.78)	2 (0.11)	-	<0.001
۱۴	سقط بعد از ۲۰ هفتگی	9 (0.64)	11 (0.58)	3 (0.07)	PH-I=0.13 PH-L=0.001
۱۵	اختلالات قلبی - عروقی	8 (0.57)	2 (0.11)	-	<0.001
۱۶	پره اکلامپسی منجر به تولد نوزاد نارس	7 (0.50)	1 (0.053)	1 (0.02)	<0.001
۱۷	پره اکلامپسی ایزوله	6 (0.42)	3 (0.16)	1 (0.02)	<0.001
۱۸	اختلال رشد داخل رحمی که منجر به مرگ داخل رحمی جنین شده	5 (0.35)	6 (0.32)	1 (0.02)	PH-I=0.07 PH-L=0.001
۱۹	اختلال رشد داخل رحمی جنین که منجر به زایمان زودرس شده	5 (0.35)	3 (0.16)	1 (0.02)	<0.001
۲۰	مرگ داخل رحمی جنین	4 (0.28)	2 (0.11)	1 (0.02)	<0.001
۲۱	هیدروسفالی	4 (0.28)	-	-	
۲۲	سندرم HELLP	3 (0.21)	1 (0.053)	-	<0.001
۲۳	پارگی جفت	2 (0.14)	-	-	
۲۴	جفت آکرتا	2 (0.14)	-	-	
۲۵	Achandroplasia	1 (0.07)	-	-	
	Sum	**567 (40.2)**	**380 (20.1)**	**399 (9.1)**	**<0.001**

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

همان طور که در جدول ۲ مشخص شده است:

یک سری پیامدها در سه گروه تفاوت معنی داری نداشته است و به عبارتی این پیامدها با سطح AFP ارتباطی ندارد که عبارتند از:

- پارگی زودرس کیسه آب (PROM)
- نشت مایع آمنیوتیک (Amniotic fluid leakage)
- افزایش فشار خون ناشی از بارداری (PIH =Pregnancy Induced Hypertension)

یک سری از اختلالات هم در گروه پر خطر و بینابین تفاوت معنی داری ندارد ولی هر دو گروه با گروه کم خطر تفاوت معنی‌داری دارد و به عبارتی با سطح نسبتاً بالا و متوسط AFP این پیامدها مرتبط هستند، که عبارتند از:

- پارگی زودرس کیسه آبی که منجر به سقط جنین می‌شود (Preterm Premature Rupture of Membrane and Early Abortion)
- سقط جنین بالای هفته ۲۰ (Late Fetal loss after 20 Wks)
- اختلال رشد داخل رحمی که منجر به سقط جنین می‌شود (IUGR and IUFD)

سایر پیامدها هم به طور معنی داری در گروه پر خطر بالاتر از سایر گروه‌ها است که نشان دهنده ارتباط آن‌ها با سطح AFP می‌باشد، این موارد عبارتند از:

لکه بینی، زایمان زودرس منجر به تولد نوزاد با وزن کم، خونریزی واژینال، اولگیوهیدرامنیوس منجر به سقط، اختلالات ساختاری جنین، مرده زایی، پره اکلامپسی، IUGR و IUFD.

یک سری پیامدها هم در گروه پرخطر بیشتر بود که به دلیل شیوع پایینشان نمی‌توانیم با افزایش AFP مرتبطاش کنیم.

❑ بحث

به طور کلی یک جواب غربالگری مثبت نشانه مشکل‌دار بودن جنین نمی‌باشد و بلکه به این معنی است که نیاز داریم بررسی‌های بیشتری برای جنین انجام دهیم. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروهی که سطح آلفا فیتو پروتئین بالایی دارد، بالا می‌باشد.

در این مطالعه سطح AFP در گروه پر خطر همراه با افزایش پیامدهای بارداری نظیر: لکه بینی، زایمان زودرس منجر به تولد نوزاد با وزن کم، خونریزی واژینال، اولگیوهیدرامنیوس منجر به سقط، اختلالات ساختاری جنین، مرده زایی، پره‌اکلامپسی، IUGR و IUFD، بود که به طور معنی داری با دو گروه بینابین و کم خطر تفاوت داشت. این مطالعه با گزارش Tancrede و همکاران که در سال ۲۰۱۵ از کانادا، بر روی ۲۱۱۰ بیمار که در کل بررسی کردند، ارتباط معنی داری بین سطح AFP>2.0 MoM با پیامدهای نامطلوب بارداری با واسطه جفت (placenta-mediated adverse pregnancy outcomes) طی بارداری، به ویژه زایمان زودرس، IUGR، پره اکلامپسی و IUFD پیدا کرد، منطبق می‌باشد (۹).

در مطالعه حاضر شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروه پرخطر ۴۰/۲٪ در مقایسه با ۹/۱٪ در گروه کم خطر می‌باشد، که با مطالعه Ji-Lin Hu در سال ۲۰۲۰ از تایوان، که این شیوع را در گروه پرخطر ۴۲/۸۹٪ و در گروه کم خطر ۸/۲۳٪ گزارش نمود همخوانی دارد. در مطالعه ما سه پیامد با شیوع بالا مرتبط با AFP عبارتند از: لکه بینی، زایمان زودرس منجر به تولد با وزن کم و خونریزی‌های شدید واژینال که با مطالعه دکتر Ji-Lin Hu که بالاترین شیوع اختلالات مربوط به مرده‌زایی، سقط خود به خودی و پره اکلامپسی، کمی متفاوت بوده است (۱۰).

همین طور این مطالعه با مطالعه Hueghes و همکاران در سال ۲۰۱۹ از انگلیس گزارش نمود نیز همخوانی دارد. در این مطالعه مشخص شد که سطوح پایین PAPP-A در سه ماهه اول و مقادیر بالای AFP در سه ماهه دوم، منجر به بی کفایتی جفت شده و در نتیجه پیامدهای نامطلوب بارداری افزایش می‌یابد. ایشان گزارش نمود که اگر نسبت AFP MoM/PAPP-A MoM Ratio بیشتر از ۱۰ باشد ریسک IUGR به میزان ۳/۷۴ برابر، پره اکلامپسی شدید ۲/۱۲ برابر و مرده زایی ۵/۰۵ برابر افزایش یابد (۱۱).

به عبارتی افزایش سطح AFP می‌تواند در گروه با خطر بینابین ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری را حداقل ۲ برابر و در گروه پرخطر حداقل ۴ برابر افزایش دهد. بنابراین اندازه‌گیری این مارکر در کنار آنومالی اسکن دقیق در مواردی که یک تست غربالگری سه ماهه اول در محدوده کم خطرداریم، یک مارکر پیش بینی کننده (Predictive marker) خوبی برای ارزیابی ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری می‌باشد. در صورت غیر طبیعی بودن سطح این مارکر توصیه‌های ذیل ضروری است:

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]

الف- اگر فقط یک افزایش AFP، بدون ریسک فاکتور دیگری دیده شود، توصیه ذیل انجام شود:

- انجام سونو در هفته ۲۸ تا ۳۰ برای ارزیابی رشد جنین و سطح مایع آمنیون. اگر یک یافته غیر طبیعی مشاهده شد ارجاع به پریناتولوژیست

ب- وقتی یک افزایش AFP با ریسک فاکتور دیگری دیده شود و یا دو تا سرم مارکر غیر طبیعی دیده شود و یا افزایش خیلی بالایی از یک سرم مارکر دیده شود (سطح AFP بیشتر از ۳/۵، سطح hCG بالای ۴/۵ و سطح Inhibin A بالای ۴)

- مشاوره با پریناتولوژیست

- مراقبت جنین از طریق انجام سریال سونوگرافی و به همراه اندازه گیری Doppler flow برای رد کردن حملات اولیه IUGR، بررسی آسیب‌های جفت و بررسی سطح مایع آمنیون در هر ۲ الی ۴ هفته

- کنترل دقیق فشارخون در هر ۲ الی ۴ هفته

- پیگیری وضعیت جنین به خصوص انجام detailed anatomical ultrasound جهت بررسی ظاهر و موقعیت جفت (جهت رد مواردی مثل periplacental hemorrhage، thickened placenta و echogenic cystic lesions انجام شود).

❑ تشکر ویژه

از تمامی پرسنل درگیر در بخش غربالگری دوران بارداری از قسمت پذیرش، جوابدهی و قسمت کنترل کیفیت پس از انجام آزمایش و تطبیق جواب‌ها با داده‌ها و پرسشنامه بیماران به خصوص سرکار خانم دکتر سودابه جمالی، خانم فریبا نویدپور و مدیر داخلی آزمایشگاه آقای سعید دلشاد که در تهیه این اطلاعات کمک شایان کردند، کمال تشکر را داریم.

References:

1- Chen Y, Wang X, Lu S, Huang J, Zhang L, Hu W. The diagnostic accuracy of maternal serum alpha-fetoprotein variants (AFP-L2 and AFP-L3) in predicting fetal open neural tube defects and abdominal wall defects. Clin Chim Acta. 2020 Aug; 507: 125-31. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.044. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251652.

2- Hu JL, Zhang YJ, Zhang JM, Zhu S, Li DM, Yin YF, Su J, Chan Y, He J, Cao YJ, Zhu BS. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 Jan; 59(1): 73-8. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.011. PMID: 32039804.

3- Crandall BF. Alpha-fetoprotein: a review. Crit Rev Clin Lab Sci. 1981; 15(2): 127-85. doi: 10.3109/10408368109105870. PMID: 6169490.

4- Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. J Perinat Med. 2018 Jul 26; 46(5): 465-88. doi: 10.1515/jpm-2017-0027. PMID: 28710882.

5- V L Katz 1, N C Chescheir, R C Cefalo. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. Review Obstet Gynecol Surv, 1990, Nov; 45(11): 719-26. doi: 10.1097/00006254-199011000-00001.

6- Los FJ, Beekhuis JR, Marrink J, Hagenaars AM, Reuss A, Sachs ES, Jahoda MG, Wladimiroff JW. Origin of raised maternal serum alpha-fetoprotein levels in second-trimester oligohydramnios. Prenat Diagn. 1992 Jan;12(1):39-45. doi: 10.1002/pd.1970120106.

7- Gagnon A, Wilson RD; SOCIETY OF OBStETRICIANS AND GYNAECOLOGIStS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Oct; 30(10): 918-32. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32973-5. PMID: 19038077.

8- Gkogkos P, Androutsopoulos G, Vassilakos P, Panayiotakis G, Kourounis G, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum AFP levels in predicting adverse pregnancy outcome. Clin Exp Obstet Gynecol. 2008; 35(3): 208-10. PMID: 18754295.

9- Tancrède S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-Trimester Maternal Serum AFP and hCG as Markers of Preterm and Term Adverse Pregnancy Outcomes. J of Obstetrics and Gynecology Canada, 2015 FEBRUARY 01; 37 (ISSUE 2): 111-6. DOI:https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30331-5.

10- Hu JL, Zhang YJ, Zhang JM, Dong-Mei Li SZ, Yin YF, Su J, Chan Y, He J, Cao YJ, Zhu BS. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, January 2020; 59 (Issue 1): 73-8. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.011

11- Hughes AE, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome. Placenta, 2019 Jun; 81: 25-31. doi: 10.1016/j.placenta.2019.04.005. Epub 2019 Apr 25.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-11-17]