

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

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

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

نظر NTDs و مقایسه آن با گروه کم خطر بوده است. **مواد و روش:** یک مطالعه گذشته نگر مقطعی در خانم‌های باردار مراجعه کننده در سه ماهه دوم، به یکی از آزمایشگاه‌های مرجع تست‌های غربالگری دوران بارداری در تهران در یک بازه زمانی دو ساله (۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶) انجام گردید. تعداد کل بیماران مراجعه کننده ۱۳۱۲۶۸ نفر بوده‌اند که ۶۵٪ بیماران مراجعه کننده از تهران و شهرهای اطراف بوده‌اند و ۳۵٪ آن‌ها هم متعلق به ۱۸ استان از کل ایران بوده است. بعد از تکمیل پرسشنامه و بررسی بازه زمانی انجام تست، ۵ میلی لیتر خون لخته از بیماران با روش بسته ECL2010 (کمپانی Roche سوئیس) دریافت و میزان AFP سرم این بیماران اندازه گیری شد. بعد از مشخص شدن سطح AFP در هر بیمار به همراه یک سری اطلاعات بالینی بیمار در نرم افزار محاسبه ریسک غربالگری دوران بارداری (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 بینابین و کم خطر) قرار گرفته شدند. به تمامی بیماران در گروه پرخطر (۱۴۱۲ نفر) و با خطر بینابین (۱۸۹۲) و تعدادی از بیماران گروه کم خطر (۴۳۷۳ نفر) بعد از زایمان تماس گرفته شد و از نظر سایر اختلالات و پیامدهایی که در دوران بارداری ممکن بود سطح آلفا فیتو پروتئین را تحت تأثیر قرار دهند مورد بررسی قرار گرفتند 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 غیرطبیعی مطرح می‌کرد جمع آوری گردید. تمام داده‌ها در نرم افزار SPSS ورژن ۲۱ وارد شده و برای مقایسه متغیرهای بین گروهی از آزمون کای دو و برای بررسی ارتباط بین متغیرها هم از آزمون آنووا 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. 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 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 آکوندروپلاژیا می‌باشد.

بحث: به طور کلی یک جواب غربالگری مثبت نشانه 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 شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروهی که سطح آلفا فیتو پروتئین بالایی دارد، بالا بوده و ریسک این اختلالات را ۴ برابر در گروه پرخطر به نسبت 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

جهت غربالگری اختلالات طناب عصبی (Neural Tube Defects = NTDs) از اندازه گیری مارکر آلفا فیتو پروتئین (Alpha Feto Protein = AFP) در سه 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 توسط دستگاه گوارش جنین تولید می‌شود. در انتهای سه ماهه اول تقریباً تمام AFP از کبد جنین تولید می‌شود. 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 می‌شود، مقدار خیلی کمی هم وارد حفره آمنیوتیک می‌شود. سطح آن در خون



با سطح غیر طبیعی ($\text{hCG (Mom)} > 2.5$) همراه باشد
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).

مکانیسم افزایش AFP در این اختلالات بدین صورت است که وجود هر گونه اختلال در عملکرد و یا ساختار جفت با ایجاد نقص در سد جفتی - خونی و در نتیجه افزایش نفوذ پذیری آن، سبب افزایش انتقال AFP از جنین به خون مادر شده و در نتیجه سطح AFP در خون مادر افزایش می‌یابد (۶-۵).

به طور کلی طبق مطالعات مختلف در مورد ارتباط بین سطح AFP خون مادر و پیامدهای نامطلوب بارداری، می‌توان چنین نتیجه گرفت:

- افزایش غیر قابل توضیح AFP به همراه یک یافته غیرطبیعی در داپلر شریان رحمی با افزایش ریسک ابتلاء به پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، IUGR و IUFD همراه است.

- در صورتی که سطح AFP MoM بین ۲/۵ تا ۲/۹ باشد، ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری تا ۱۹٪ افزایش می‌یابد و اگر به بیش از ۵ برسد ریسک مزبور تا ۷۰٪ افزایش می‌یابد.

- حذف جنین در موارد چندقلویی می‌تواند باعث افزایش قابل ملاحظه سطح AFP (۴ تا ۹ برابر میزان نرمال) شود.
- اگر افزایش AFP با گزارش جفت سر راهی در سونوگرافی سه ماهه اول و یا دوم همراه باشد، احتمال افزایش وقوع اختلالات جدی جفت مثل پلاسنتا اکرتا، پلاسنتا اینکرتا و پلاسنتا پرکرتا وجود دارد.

- در موارد افزایش AFP بررسی پاتولوژی جفت از نظر کوریونیک ویلنتیس و ضایعات عروقی جفت توصیه می‌شود. زیرا این اختلالات سبب افزایش احتمال نشت AFP از

مادر تا هفته ۲۶ الی ۳۲ هفتگی در حال افزایش بوده و تا ۲۵۰ نانوگرم در لیتر می‌رسد. جنین مبتلا به NTDs باز باعث نشر مستقیم AFP به فضای آمنیوتیک شده و غلظت آن در مایع آمنیون و همین طور در خون مادر افزایش می‌یابد. تست‌های غربالگری سه ماهه دوم حساسیت بالایی (حدود ۸۰٪) برای تشخیص این اختلالات دارند. افزایش آلفا فیتو پروتئین در نوع شایع اختلال طناب عصبی باز (open neural tube defects) که در آن مغز و طناب نخاعی از طریق شکافی در جمجمه و یا مهره‌ها در معرض محیط بیرون قرار می‌گیرند، دیده می‌شود. مثال‌های معروف آن اسپاینا بایفیدای باز (open spina bifida) که به صورت حفره‌ای در ستون فقرات، یا میلو مننگوسل (myelomeningocele)، آنانسفالی (فقدان جمجمه) و آنسفالوسل (encephalocele) به صورت حفره‌ای در جمجمه است. قدرت تشخیص AFP برای اسپاینا بایفیدای باز حدود ۹۰٪ و برای آنانسفالی حدود ۹۸٪ است (۳-۱).

به دنبال طبیعی بودن نتایج فالوآپ، NTDs و رد دیگر عوامل مربوط به مادر (مثل تومورهای تخمدان، نژاد، سیگاری بودن، نسبت 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، کوریوکارسینوما و مرگ جنین) همراه است (۴-۱).

پیامدهای نامطلوب بارداری که در پی افزایش AFP دیده می‌شوند و در مقالات مختلف گزارش شده است، عبارتند از:

- پارگی زودرس کیسه آب (Premature Rupture of Membrane = PROM)

- زایمان زود هنگام (Preterm Delivery)

- درد زایمان زود هنگام (Premature labor)

- تولد با وزن کم (Low Birth Weight = LBW): در مطالعه دکتر کاتز و همکارانش مشخص شد که افزایش AFP می‌تواند ریسک زایمان نوزاد کم وزن را ۲ تا ۴ برابر افزایش دهد که این مسئله به دلیل زایمان زودرس و یا محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) روی می‌دهد. در مطالعه دکتر هارلی نیز مشخص شد که اگر افزایش AFP

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 مترشح از جنین دوم را بپوشاند و بنابراین بهتر است از Cut-off پایین‌تری برای بارداری‌های دوقلویی استفاده کنیم.

- اندازه‌گیری 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 کم‌خطر 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 همین‌طور 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 قل‌ها، وزن مادر و غیره را وارد کرده و به بیمار گفته می‌شد که برای تکمیل اطلاعات آماری و محاسبه شاخص‌های تعیین‌کننده 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 اندازه‌گیری قرار گرفت. بعد از کسب نتایج، داده‌ها وارد نرم افزار Benetech از کشور کانادا شده و بر مبنای میان‌ها 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 کم‌خطر (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 جمع‌آوری گردید. برای بررسی گروه کم‌خطر و به دلیل عدم امکان تماس با تمام بیماران، حدود سه برابر گروه پرخطر (۴۳۷۳ نفر) از بیماران گروه کم‌خطر به صورت راندوم انتخاب و



۴۳٪ این اختلالات در جامعه مورد مطالعه است و شیوع ۴۰٪ 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 آکوندروپلاژیا می‌باشد.

جمعاً از ۱۸۹۲ بیمار موجود در گروه با خطر بینابین، ۳۸۰ نفر یک پیامد نامطلوب بارداری داشته‌اند که نشان از شیوع ۲۰٪ 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٪ 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.

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٪ می‌باشد. موارد مثبت از نظر NTDs (با ریسک بزرگ تر 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

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	اولگهیویدرامنیوس 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	پره اکلامپسی 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	Achandropasia	1 (0.07)	-	-	
	Sum	567 (40.2)	380 (20.1)	399 (9.1)	<0.001



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 پرخطر و بینابین تفاوت معنی داری ندارد ولی هر دو گروه با گروه کم خطر تفاوت معنی داری 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 می شود (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 می شود (IUGR and IUFD)
- سایر پیامدها هم به طور معنی داری در گروه پرخطر بالاتر از سایر گروهها است که نشان دهنده ارتباط آنها با سطح AFP می باشد، این موارد عبارتند از:

لکه بینی، زایمان زودرس منجر به تولد نوزاد با وزن کم، خونریزی واژینال، اولگئوهدرامنیوس 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 نمی توانیم با افزایش AFP مرتبطش کنیم.

بحث

به طور کلی یک جواب غربالگری مثبت نشانه مشکل دار بودن جنین نمی باشد و بلکه به این معنی است که نیاز داریم بررسی های بیشتری برای جنین انجام دهیم. نتایج این مطالعه نشان می دهد که شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروهی که سطح آلفا فیتو پروتئین بالایی دارد، بالا می باشد.

در این مطالعه سطح AFP در گروه پرخطر همراه با افزایش پیامدهای بارداری نظیر: لکه بینی، زایمان زودرس منجر به تولد نوزاد با وزن کم، خونریزی واژینال، اولگئوهدرامنیوس

منجر به سقط، اختلالات ساختاری جنین، مرده زایی، پره اکلامپسی، 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 می باشد (۹).

در مطالعه حاضر شیوع پیامدهای نامطلوب بارداری در گروه پرخطر ۴۰/۲٪ در مقایسه با ۹/۱٪ در گروه کم خطر می باشد، 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 خونریزی های شدید واژینال که با مطالعه دکتر Ji-Lin Hu که بالاترین شیوع اختلالات مربوط به مرده زایی، 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 می یابد. 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 می تواند در گروه با خطر بینابین ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری را حداقل ۲ برابر و در گروه پرخطر حداقل ۴ برابر افزایش دهد. بنابراین اندازه گیری این مارکر در کنار آنومالی اسکن دقیق در مواردی که یک تست غربالگری سه ماهه اول در محدوده کم خطر داریم، یک مارکر پیش بینی کننده (Predictive marker) خوبی برای ارزیابی ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری می باشد. در صورت غیر طبیعی بودن سطح این مارکر توصیه های ذیل ضروری است:



- 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).

تشریح 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.

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

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- VL Katz I, 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- Tancrede S, Bujold E, Giguere 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.

