مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۱ ، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۲
صفحه: ۱۹-۱۰

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 21, No. 1, Mar-Apr 2013
Pages: 10-19

بررسی ارتباط بین سطح بیومارکرهای سرم مادر (HCG ,MSAF ,UE3, Inhibin A) در سه ماهه دوم حاملگی و زایمان زودرس

زهرا صحت*[۱]، آزیتا گشتاسبی[۲]، مهدی طاهری امین[۳]

۱- کارشناس ارشد مامایی، پژوهشکده بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشگاه فن آوری‌های نوین علوم زیستی ابن سینا، تهران، ایران
۲- متخصص مادر و کودک، مرکز تحقیقات بهداشت مادر و کودک، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
۳- پاتولوژیست، آزمایشگاه پاتوبیولوژی نیلو، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۱/۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۲۱

چکیده

مقدمه: زایمان زودرس یکی از مشکلات اصلی بهداشتی به حساب می‌آید. شواهدی مبنی بر ارتباط بین سطح (HCG ,MSAF ,UE3, Inhibin A) سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و پیش‌بینی زایمان زودرس وجود دارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط این بیومارکرها با بروز زایمان زودرس انجام شد.

روش بررسی: پژوهش حاضر مطالعه‌ای طولی است که بر روی ۷۰۰ مادر باردار که در سه ماهه دوم حاملگی جهت انجام آزمایش Quad Marker Screening در فاصله اسفند ماه ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۸۸ به آزمایشگاه نیلو در تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. اطلاعات مربوط به بارداری و زایمان با بررسی پرونده و نیز مصاحبه تلفنی با مادر جمع‌آوری گردید. با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آنالیز ROC Curve نقاط برش، حساسیت و ویژگی برای هر بیو مارکر تعیین گردید.

نتایج: میانگین سن مادران ۴/۲۷±۱۷/ ۲۶ سال بود. ۵۳ نفر (۷/۶٪) از مادران دچار زایمان زودرس بودند. با در نظر گرفتن MoM: Multiple of Median برای UE3 و AFP و Inhibin A و HCG به ترتیب ۰/۸و ۱/۴ و ۱/۵ و ۱/۲۵ و همچنین حساسیت و ویژگی آزمایش چهارگانه برای زایمان زودرس به ترتیب ۲۰/۸٪ و ۳۲٪ به دست آمد و ارتباط معنی‌داری با بروز زایمان زودرس نداشت. UE3 کمتر از ۰/۸ MoM با بروز زایمان زودرس ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۰۹).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش سطح سرمی UE3 در سه ماهه دوم حاملگی با وقوع زایمان زودرس ارتباط دارد. اما برای کاربرد بالینی این آزمایش در پیشگویی زایمان زودرس، نیاز به مطالعات گسترده‌تر است.

واژه های کلیدی: زایمان زودرس، AFP، HCG، Inhibin A و UE3

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۲۳۵۱۹۳۸۳- ۰۲۱، پست الکترونیکی: z.sehat@avicinna.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

مقدمه

زایمان زودرس یکی از مشکلات اصلی بهداشتی به حساب می‌آید و بعد از ناهنجاری‌های مادرزادی اصلی‌ترین عامل ابتلاء به بیماری و مرگ و میر نوزادان است(۳-۱). هر سال در دنیا میلیون‌ها کودک نارس متولد می‌شوند که تقریباً ۷۵ درصد از ابتلاء به بیماری و مرگ و میر پری ناتال را تشکیل می‌دهند(۶-۴). با تلاش در جهت پیش‌بینی و پیشگیری از زایمان زودرس و مرگ و میر نوزادان، میزان هزینه‌های اقتصادی و روانی ناشی از این مرگ و میرها در سطح جامعه کاهش داد

از آنجایی که متوقف کردن روند زایمان زودرس یا شروع لیبر با موفقیت کمتری همراه بوده است، امروزه محققان بر روی امکان پیش‌بینی و پیشگیری زایمان زودرس تمرکز بیشتری دارند. نخستین قدم در پیشگیری از بروز زایمان زودرس، پیشگویی آن است و در این امر شناسایی به هنگام زنان در معرض خطر و درمان آنان در طی مراقبت‌های پری ناتال جزء اهداف اصلی است(۱۰-۷).

برای پیش‌بینی و غربالگری زایمان زودرس تاکنون روش‌های مختلفی از قبیل عوامل جمعیت‌شناختی، بیولوژیک، مارکرهای سرمی و مارکرهای سرویکال ودیلاتاسیون سرویکس معرفی شده است که هرکدام از آنها دارای معایب، مزایا، ویژگی و همچنین زمان انجام خاصی هستند(۱۳-۱۱).

همچنین میزان استرادیول بزاقی و ارتباط آن با زایمان زودرس بررسی شده است اما میزان حساسیت آن به عنوان یک آزمایش غربالگری پایین است(۱۵-۱۳،۶،۵).

شناسایی دیلاتاسیون ۲ تا ۳ سانتی‌متر در سونوگرافی سرویکس به طور مستقل پیشگویی کننده افزایش احتمال زایمان زودرس قبل از ۳۴ هفته است. اما محققان گزارش کرده‌اند که آگاهی از دیلاتاسیون سرویکس در دوره قبل از زایمان هیچگونه تأثیری بر روی پیامد حاملگی متوسط با زایمان زودرس ندارد. ارزیابی طول سرویکس به کمک سونوگرافی نیز روشی است که طی دهه گذشته به نحو وسیعی مورد بررسی قرار گرفته است(۱).

نقش احتمالی مارکرهای بیوشیمیایی سنجیده شده در Quadruple marker test شامل بررسی ۴ مارکر بیوشیمیایی:

AFP: Alfa Feta Protein

UE3: Unconjugated Estradiol

Inhibin A

HCG: Human Cryonic Gonadotropin

در سه ماهه دوم حاملگی به عنوان یک آزمایش قابل اعتماد است که باعث هدایت اذهان به سوی ارزیابی این مارکرها در سه ماهه دوم حاملگی به منظور پیش‌بینی زایمان زودرس شده است(۱۲).

در مطالعه‌ای مشخص شده است که بین بروز زایمان زودرس و کاهش سطح UE3 سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی ارتباطی وجود ندارد(۸). کاهش سطح UE3 در سه ماهه دوم می‌تواند نقص عملکرد جنین یا جفت را نشان دهد و در این موارد می‌تواند گویای نتایج ناگوار حاملگی باشد. در مطالعه مذکور در سه ماهه دوم حاملگی، غربالگری از نظر AFP، HCG و UE3 انجام گرفته است و افرادی که سطح AFP و HCG با MOM: Malitiple Of Median>2 داشتند، از مطالعه خارج شدند تا به طور دقیق نقش کاهش UE3 در پیش‌بینی عواقب حاملگی بررسی گردد و افرادی که دارای سطح AFP و HCG غیرنرمال بوده‌اند، نیز حذف شدند. در حالی که مطالعات نشان داده است که کاهش سطح UE3 با افزایش سطح HCG و سطوح غیرنرمال AFP همراه است. در مطالعه حاضر، بررسی سطح UE3 در افراد، بدون حذف افراد دارای سطوح غیرنرمال AFP و HCG انجام شده است.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ به بررسی اثر پیشگویی کننده اندازه‌گیری سطح HCG، UE3 و AFP در سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی، بر نتیجه حاملگی پرداخت(۱۳). در این مطالعه نتیجه گرفتند که هر سه این مارکرها برای مشکلات مختلف در یک حاملگی تک قلویی مانند توکسمی حاملگی، Mis Carriage، IUGR، زایمان زودرس و مرگ داخل رحمی اثر پیشگویی کننده خوبی دارند. سطح بالای MOM>۲/۰ برای

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

AFP به طور معنی‌داری (p<۰/۰۵) در بارداری‌های همراه تأخیر رشد داخل رحمی جنین و Mis Carriage و مرگ داخل رحمی جنین مشاهده شد. سطح بالای MOM≥۲/۲ برای HCG با لیبر زودرس (p<۰/۰۵ و OR=۲/۵ و پره اکلامپسی (OR=۴/۲ و p<۰/۰۱) مشاهده شد. همچنین کاهش سطح استرادیول غیرکنژوگه MOM≤۰/۷۴ با IUGR (OR=۲/۲) و زایمان زودرس با (OR=۲/۶) همراه بود.

Dugoff و همکاران مطالعه‌ای با عنوان بررسی اثر پیشگویی کننده آزمایش Quad Marker برای نتایج حاملگی انجام دادند(۱۲). در این مطالعه که در سه ماهه اول و دوم حاملگی انجام گرفت. افراد دارای حاملگی تک قلویی بودند و آزمایش Quadmarker در فاصله ۱۸-۱۵ هفته حاملگی انجام گرفت. این محققین چنین نتیجه گرفتند که رابطه‌ای کوچک اما معنی‌دار بین بروز مشکلات حاملگی و سطح غیرطبیعی مارکرها وجود دارد. اگر تنها یک مارکر غیرطبیعی باشد. همچنین اگر ۲ یا تعداد بیشتری از مارکرها دچار سطوح غیرطبیعی باشند، احتمال خطر افزایش خواهد یافت. از جمله مشکلات حاملگی مورد بررسی در این مطالعه زایمان زودرس بود که از میان مارکرهای مورد بررسی در این مطالعه، بیشترین ارتباط را با افزایش سطح Inhibin A داشت (p=۰/۰۴).

با توجه به اهمیت پیشگیری از زایمان زودرس، این تحقیق با هدف بررسی ارزش پیشگویی مارکرهای بیوشیمیایی سرم مادر (HCG, AFP, UE3, Inhibin A) در سه ماهه دوم بارداری جهت بروز زایمان زودرس انجام شده است.

روش بررسی

پژوهش حاضر یک مطالعه طولی می‌باشد که با هدف تعیین سطح مارکرهای بیوشیمیائی سرم مادر (AFP، HCG، Inhibin A و UE3) در سه ماهه دوم حاملگی و ارتباط آن با زایمان زودرس انجام شد.

با توجه به مطالعه اولیه (Pilot) که بر روی ۵۰ نفر از مادران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه نیلو و با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه شیوع زایمان پره ترم در ایران(۱۶)، نسبت ارائه شده برای زایمان زودرس در زنان باردار ایرانی حدود ۸٪ می‌باشد و با اطمینان ۹۵٪ و دقت ۱۰٪ تعداد نمونه لازم بر اساس فرمول زیر ۳۰۰ نفر برآورد شد که با توجه به احتمال ریزش نمونه‌ها، تعداد افراد دو برابر گرفته شد (۷۰۰ نفر):

$$n=\frac{z^2\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)\times P(1-P)}{d^2}=\frac{1.96^2\times\left(1-\frac{0.05}{2}\right)\times 0.07\times 0.93}{0.1^2}=242\approx 300$$

اطلاعات بارداری و زایمان ۷۰۰ زن بارداری که در سه ماهه دوم برای غربالگری سندرم داون در فاصله اسفند ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۸۸ در سه ماهه دوم بارداری در آزمایشگاه نیلو شهر تهران تحت آزمایش Quad Marker قرارگرفته بودند، بررسی گردید تا ارتباط بین سطوح سرمی مارکرهای بیوشیمیایی و بروز زایمان زودرس تعیین گردد. اطلاعات مربوط به بارداری و زایمان با بررسی پرونده و پس از زایمان با برقراری تماس با مادر گردآوری شد. ضمن آنکه افراد بالای ۳۵ سال از مطالعه خارج شدند زیرا این افراد در معرض خطر زایمان زودرس قرار دارند.

بین هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ برای انجام آزمایش Quad Marker از مادر باردار ۳cc نمونه خون گرفته شد. این نمونه خون به مدت ۲۴ ساعت در یخچال با دمای ۲ تا ۸ درجه‌سانتی‌گراد به منظور جدا شدن پلاسما از سرم نگهداری شد. سپس سطح هر کدام از این ۴ بیومارکر (HCG, AFP, UE3, Inhibin A) سنجیده شد.

AFP و HCG با استفاده از دستگاه Elecsys و با روش Electrochemilominescense توسط کیت آزمایشگاهی به نام Cobase ساخت شرکت Roche کشور آلمان اندازه‌گیری شدند.

Inhibin A به وسیله روش ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) توسط کیت DSC-10-28100 Active Inhibin A ELISA (ساخت شرکت Diagnosti Systems Labratories Inc کشور آمریکا) اندازه‌گیری شد.

برای بررسی سطح UE3 سرم مادر نیز به طور مشابه Inhibin A از روش ELISA، اما با یک کیت متفاوت با نام DEMEDITEC Free Esteriol ELISA ساخت شرکت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

Demedietec Diagnostics GmbH کشور آلمان استفاده شد.

از آنجایی که سندرم داون یا سایر اختلالات ژنتیکی یا کروموزمی می‌تواند باعث تغییر سطح بیومارکرهای مذکور شود، مادرانی که بارداری آنها منجر به تولد نوزادانی با مشخصات فوق شده بود، به دلیل اینکه از دلایل تغییر در سطح بیومارکرهای مورد اندازگیری می‌شدند، از مطالعه حذف شدند.

برای تعیین Cut off برای بیومارکرهای مختلف ابتدا نرخ تشخیص (Detection Rate:DR) و موارد مثبت کاذب (False Positive:FP) برای ۵ نقطه Cut off: ۰/۵، ۰،۱/۷۵، ۱/۲۵ و ۱/۵و نیز درصد نرخ تشخیص و درصد موارد مثبت کاذب در جمعیت مورد بررسی تعیین گردید. سپس دو نمودار DR بر حسب Cut off و نیز درصد DR بر حسب درصد FP رسم گردید. از روی نمودار درصد DR بر حسب درصد FP نقطه‌ای که کمترین شیب (نقطه عطف) را دارد تعیین نموده و از روی نمودار DR بر حسب Cut off، تعیین می‌کنیم که Cut off مناسب برای مارکر مورد بررسی چقدر است. این روال برای هر چهار مارکر تکرار شده و Cut off مناسب برای همه آنها تعیین گردید و در مطالعات مشابهی برای تعیین Cut off از Roc Curve استفاده شده بود. اما در این مطالعه به دلیل حساسیت کار از این روش استفاده شد.

نکته مهم در انتخاب Cut off، انتخاب سطحی از MOM است که با حداقل میزان مثبت کاذب حداکثر حساسیت را داشته باشد. در این مطالعه حداکثر ۳۰٪ موارد مثبت کاذب مبنا قرار داده شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های آماری Roc Curve و Chi Square تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

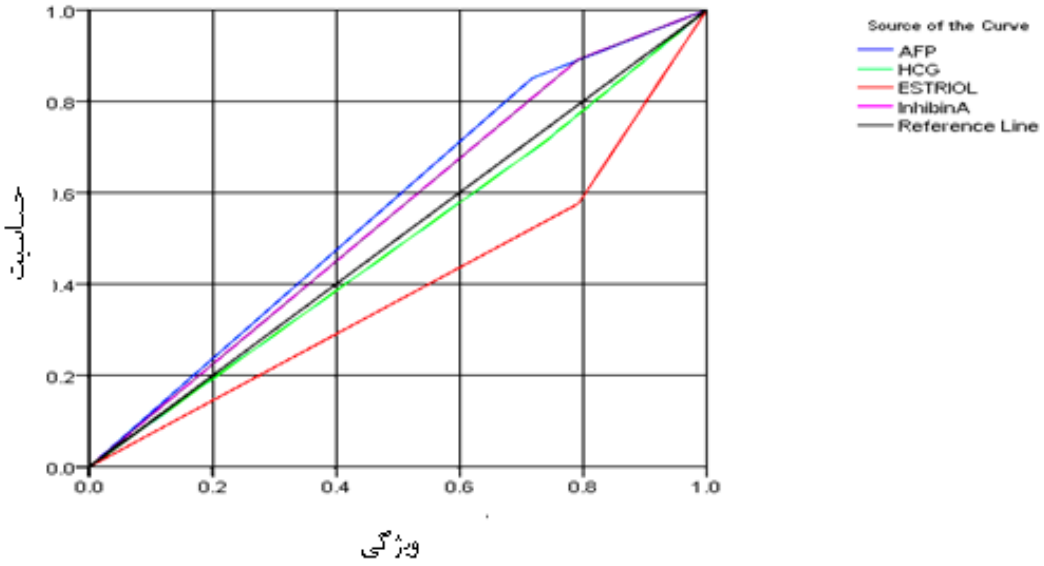
میانگین سن مادران ۴/۲۷±۲۶/۱۷ سال و میانگین مدت بارداری۱/۲۷±۳۸/۴ هفته در کل افراد مورد مطالعه بود. میانگین مدت حاملگی در افرادی که دچار زایمان زودرس شده‌اند ۱/۲۷±۳۵/۴ هفته و میانگین مدت حاملگی در افرادی که زایمان سر موعد داشتند ۱/۲۰±۳۹/۵ هفته بود. (۷/۶٪) ۵۳ نفر از مادران دچار زایمان زودرس شدند. جدول ۱ اطلاعات جمعیت شناختی نمونه‌های مورد بررسی را نمایش می‌دهد. نتایج تجزیه و تحلیل منحنی Roc هر مارکر برای پیشگویی زایمان زودرس در نمودار ۱ ارائه شده است. همان طور که مشاهده می‌شود فقط سطح سرمی UE3 ارتباط معنی‌دار آماری با بروز زایمان زودرس دارد (p<۰/۰۰۹). جدول ۲ حساسیت و ویژگی هر مارکر را جهت تشخیص زایمان زودرس با توجه به نقطه برش انتخابی نشان می‌دهد.

جدول ۱: ویژگی‌های جمعیت‌شناختی مادران مورد مطالعه

گروه / متغیر		زایمان زودرس (درصد)	تعداد	زایمان سر موعد (درصد)	تعداد	P value
سن مادر (سال)	۱۵-۲۵	(۱۶/ ۹۸)	۹	(۱۶/۰۷)	۱۰۴	۰/۵
	۲۶-۳۰	(۴۱/۵۰)	۲۲	(۳۹/۴۱)	۲۵۵	
	۳۱-۳۵	(۴۱/۵۰)	۲۲	(۴۳/۴۳)	۲۸۱	
	>۳۵	(۰)	۰	(۱/۰۸)	۷	
شاخص توده بدنی مادر در سه ماهه اول	<۲۵	(۴۷/۱۶)	۱۵	(۵۲/۵۵)	۳۴۰	۰/۳۸
	۲۵-۳۰	(۳۵/۸۴)	۱۹	(۳۶/۶۳)	۲۳۷	
	۳۰>	(۱۶/۹۶)	۹	(۱۰/۸۱)	۷۰	
شغل	شاغل	(۶۹/۸۱)	۳۷	(۷۰/۴۷)	۴۵۶	۰/۹
	خانه دار	(۲۰/۱۸)	۱۶	(۲۹/۵۲)	۱۹۱	
تعداد حاملگی	<۲	(۹۲/۴۶)	۴۹	(۹۲/۷۳)	۶۰۰	۰/۹
	≥۲	(۷/۵۴)	۴	(۷/۲۶)	۴۷	
سابقه سقط در حاملگی قبلی		(۲۰/۷۶)	۱۱	(۱۹/۷)	۱۲۶	۰/۸
* سابقه بیماری مزمن در مادر		(۱۳/۲۰)	۷	(۹/۲۷)	۶۰	۰/۷
سابقه زایمان زودرس در مادر		(۲۴/۵۲)	۱۳	(۶/۰۲۷)	۳۹	۰/۹

* بیماریهای مادر از جمله دیابت ملیتوس، بیماری ریه، بیماری گوارشی و UTI و فشارخون مزمن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]



نمودار ۱: نتایج تجزیه و تحلیل منحنی راک برای وقوع زایمان زودرس

جدول ۲: میزان ویژگی، حساسیت، ارزش اخباری مثبت و منفی مارکرهای چهارگانه

Cut off (MOM)	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
HCG :≥۱/۲۵	٪۲۶/۴	٪۷۰/۹	٪۲۸/۹	٪۷۱/۱
Inhibin A: ≥۱/۵	٪۲۰/۸	٪۸۹/۲	٪۱۱/۶	٪۸۸/۴
AFP :≥۱/۴	٪۲۸/۳	٪۸۵	٪۱۶	٪۸۴
UE3:<۰/۸	٪۲۰/۸	٪۵۷/۷۹	٪۴۰/۷	٪۵۹/۳

جدول ۳: سطوح مارکرهای چهارگانه سرم مادردر سه ماهه دوم حاملگی

	سطح زیر منحنی	فاصله اطمینان	P value	انحراف معیار
HCG	۰/۴۸۷	۰/۴۰۷-۰/۵۶۷	۰/۷۴	۰/۴۱
AFP	۰/۵۶۷	۰/۴۸۱-۰/۶۵۲	۰/۱	۰/۴۳
Inhibin A	۰/۵۵	۰/۴۶-۰/۶۳	۰/۲۲	۰/۴۳
UE3	۰/۳۹۲	۰/۳۱۹-۰/۴۶۵	۰/۰۰۹	۰/۳۷

جدول ۴: توزیع فراوانی مادران باردار برحسب نتایج آزمایش Quad marker و زایمان زودرس

Quad marker*	زایمان زودرس		زایمان سر موعد		کل	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
مثبت	۳۵	(۷/۴۱)	۴۳۵	(۹۲/۵۵)	۴۷۰	(۱۰۰)
منفی	۱۸	(۷/۸۲)	۲۱۲	(۹۲/۱۷)	۲۳۰	(۱۰۰)

* P value =۰/۵۲

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

بحث و نتیجه‌گیری

از آنجا که درمان زایمان زودرس با موفقیت کمتری همراه بوده است، امروزه تحقیقات زیادی روی پیش‌بینی زایمان زودرس متمرکز شده است. برای پیش‌بینی می‌توان از آزمایش‌های متعدد در زمان‌های مختلف حاملگی استفاده کرد. در این میان مارکرهای متعددی نیز معرفی شده است. اما آزمایشی که برای پیش‌بینی به کار می‌رود، باید حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی مثبت بالایی داشته باشد. همچنین زمان کافی برای مداخلات به پزشک بدهد. اکثر آزمایش‌هایی که برای زایمان زودرس معرفی شده‌اند، فاقد این ویژگی هستند.

این پژوهش با هدف تعیین سطح مارکرهای بیوشیمیایی سرم مادر (AFP، HCG، Inhibin A و UE3) در سه ماهه دوم حاملگی و ارتباط آن با زایمان زودرس انجام شد. ۷۰۰ مادر باردار با توجه به شرایط ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند و پیامد مورد نظر (زایمان زودرس) مورد بررسی قرار گرفت. البته در بعضی موارد ارتباط معنی‌داری پیدا نشد که نشانه اهمیت انجام پژوهش با تعداد نمونه بالاتر در جوامع متفاوت می‌باشد.

بروز زایمان زودرس در مطالعه حاضر ۷/۶٪ برآورد شد. در سایر مطالعات در ایران و جهان نیز شیوعی مشابه گزارش شده است(۱۵-۱۱).

بررسی سطح سرمی بیومارکرها در خون مادر معمولاً بین هفته‌های ۲۲-۱۳ بارداری قابل انجام است، اما برای رسیدن به جواب دقیق‌تر این بررسی معمولاً در هفته ۱۶-۱۴ انجام می‌گیرد(۱۲،۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران انجام گرفت، بر خلاف نتایج به دست آمده در این پژوهش، بین بروز زایمان زودرس و کاهش سطح UE3 سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی ارتباطی دیده نشد(۸). سطح UE3 در سرم مادر، به سلامت جنین و همکاری استروئیدوژنیک جفتی و در دسترس بودن دهیدرو اپیاندرسترون که به وسیله آدرنال جنین ساخته می‌شود، بستگی دارد. کاهش در جریان خون رحمی ـ جفتی نیز با کاهش سطح UE3 همراه است. بنابراین کاهش سطح UE3 در سه ماهه دوم می‌تواند نقص عملکرد جنین یا جفت را نشان دهد و در این موارد می‌تواند گویای نتایج سوء و ناگوار حاملگی باشد. در مطالعه Kim و همکاران در سه ماهه دوم حاملگی، غربالگری از نظر AFP، HCG و UE3 انجام گرفته است و افرادی که سطح AFP و HCG با MOM>۲ داشتند، از مطالعه خارج شدند تا به طور دقیق نقش کاهش UE3 در پیش‌بینی عواقب حاملگی بررسی گردد. افراد به دو گروه UE3 با سطح MOM≤۰/۷۵ و UE3 با سطح MOM>۰/۷۵ تقسیم شدند و از نظر عواقب سوء بارداری مورد بررسی قرار گرفتند. اما از لحاظ میزان بروز زایمان زودرس فرقی میان دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران انجام گرفت، افرادی که دارای سطح AFP و HCG غیرنرمال بوده‌اند، حذف شده‌اند. در حالی که مطالعات نشان داده است که کاهش سطح UE3 با افزایش سطح HCG و سطوح غیرنرمال AFP همراه است. در مطالعه حاضر، بررسی سطح UE3 در افراد بدون حذف افراد دارای سطوح غیرنرمال AFP و HCG انجام شده است.

بر اساس گزارش Dougoff و همکاران بین افزایش میزان AFP و Inhibin A سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و بروز زایمان زودرس رابطه مستقیم دیده شد(۱۲). همچنین در افراد دارای سطح غیرنرمال در یکی از بیومارکرها خطر نسبتاً کمتری از عواقب نامطلوب حاملگی دیده می‌شد. این میزان خطر در صورت داشتن سطوح غیرطبیعی در دو یا تعداد بیشتری از بیومارکرها افزایش پیدا می‌کرد. در مطالعه مذکور نیز همانند پژوهش حاضر حساسیت و ارزش اخباری مثبت آزمایش در صورت استفاده همزمان از چند بیومارکر کاهش می‌یافت. اما باید توجه داشت که در آزمایش‌های غربالگری در کنار میزان حساسیت و ارزش اخباری مثبت، میزان ویژگی و ارزش اخباری منفی نیز مهم است تا بتوان به ازای میزان حساسیت بالا حد قابل قبولی از ویژگی را نیز برای آزمایش داشت. همچنین در این مطالعه Dougoff و همکاران این طور نتیجه گرفته‌اند که بین افزایش میزان AFP سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

بروز زایمان زودرس رابطه مستقیم دیده می‌شود (p=۰/۰۴۷) و همچنین بین افزایش میزان Inhibin A سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و بروز زایمان زودرس رابطه مستقیم دیده می‌شود (p=۰/۰۴)

بر اساس مطالعه Duric و همکاران به منظور بررسی ارتباط بین سطح سرمی مارکرهای سه گانه AFP، HCG و UE3 در هفته‌های ۱۵ تا ۲۲ حاملگی با عواقب ناگوار حاملگی که به روش کوهورت تاریخی و بر روی ۲۳۸۴ مادر باردار در کشور کرواسی انجام گرفت برخلاف نتایج پژوهش حاضر، افزایش میزان HCG سرم مادر با MOM≥۲/۲ در سه ماهه دوم حاملگی با بروز زایمان زودرس ارتباط داشت. در مطالعه فوق در مقایسه با پژوهش حاضر، سطح Cut off بالاتری برای HCG قرار داده شد که این نتیجه با اجرای پژوهش در محیطی متفاوت‌تر و با تعداد نمونه بالاتر محتمل است. همچنین مشابه نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر، بین کاهش میزان UE3 سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی و زایمان زودرس رابطه دیده می‌شود.(۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط Lalooha و همکاران در بیمارستان کوثر قزوین انجام گرفت، برخلاف مطالعه اخیر افزایش میزان AFP سرم مادر در مادران دارای زایمان زودرس بیشتر مشاهده شده است. دلیل این اختلاف می‌تواند ناشی از اختلاف در روش‌شناسی این دو پژوهش باشد زیرا که در مطالعه‌ای که توسط Lalooha و همکاران انجام گرفت برای بررسی سطح AFP سرم مادر برخلاف پژوهش حاضر از MOM استفاده نشده است و همچنین Cut off برای سطح AFP در نظر نگرفته‌اند(۱۷).

در مطالعه‌ای که توسط Walton و همکاران با عنوان بررسی ارتباط سطح HCG در سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی با مشکلات و نتیجه حاملگی انجام شد، سطح بالای HCG سرم مادر با افزایش میزان بروز Still Birth، Abnormality جفتی، فشارخون حاملگی و زایمان زودرس همراه است. با لحاظ کردن دسته‌بندی‌های نژادی و قومیت‌های مختلف در گروه‌های مختلف، ارزش پیشگویی مشکلات حاملگی نسبت به ارزش پیشگویی HCG به تنهایی برتری داشته است. در انتها همچنین مشابه نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر این طور نتیجه‌گیری کرده‌اند که اندازه‌گیری HCG سرم مادر ارزش پیشگویی اندکی برای مشکلات و نتیجه حاملگی به همراه دارد(۱۸).

مطالعه‌ای که توسط Yaron با موضوع بررسی مارکرهای غربالگری سرم مادر در سه ماهه دوم حاملگی شامل AFP، βHCG و استریول و ترکیب آنها به عنوان پیشگویی‌کننده Outcome حاملگی انجام گرفت(۱۹). در این مطالعه افزایش سطح AFP بیشتر از MOM=۲/۵ که به عنوان نقطه Cut off قرار گرفته بود، به طور معنی‌دارای با افزایش فشارخون القاء شده در اثر حاملگی، سقط، زایمان زودرس، IUGR، مرگ داخل رحمی جنین، اولیگو هیدآمنیوس و دکولمان جفت همراه بود. افزایش سطح سرمی HCG بیشتر از MOM=۲/۵ به طور معنی‌داری با افزایش فشار خون، سقط، زایمان زودرس و مرگ داخل رحمی همراه بود و در آخر کاهش سطح سرمی استرادیول غیرکنژوگه با سطح کمتر از MOM=۰/۵ با افزایش فشارخون القای حاملگی، IUGR و مرگ داخل رحمی جنین همراه بود و در انتها این طور نتیجه گرفتند که آزمایش غربالگری Multiple-Marker نه تنها می‌تواند برای غربالگری سندرم داون استفاده شود بلکه برای تعیین حاملگی‌های پرخطر نیز کاربرد دارد. در این مطالعه برخلاف پژوهش اخیر بین مارکرهای سه گانه بررسی شده با اختلالات مختلف حاملگی و زایمان ارتباطی شناخته شد. اختلاف مشاهده شده می‌تواند ناشی از اختلاف در افراد مورد مطالعه، زمان انجام غربالگری و همچنین سطح Cut off که برای بیومارکرها در نظر گرفته می‌شود باشد.

مهمترین محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم نمونه‌ها بود. باید توجه داشت که این مادران همگی برای غربالگری سندرم داون تحت آزمایش قرار گرفتند، لذا شاید معرف جمعیت همه مادران باردار و مهم‌تر از آن مادران در خطر زایمان زودرس نباشند. این مطالعه فقط توانست نقش UE3 را در پیشگویی بروز زایمان زودرس نشان دهد. اگر چه پیش از معرفی به عنوان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

آزمایش غربالگری و استفاده از این آزمایشات در بالین بیمار، ضروری است توافقی عمومی بر نقطه برش مناسب برای این منظور به دست آید و مطالعات هزینه اثربخشی کارآمدی آنها را به اثبات برسانند.

تکرار چنین مطالعاتی در جمعیت عمومی مادران باردار و به خصوص مادران پرخطر از نظر زایمان زودرس می‌تواند به بسیاری از موارد فوق پاسخ دهد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد مامایی در دانشگاه تربیت مدرس است. بدین وسیله از تمام مادران شرکت کننده و کارکنان محترم آزمایشگاه پاتوبیولوژی نیلو تهران تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References:

1- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. ***Williams obstetrics***. 23rd ed. USA: MacGraw-Hill; 2010.p. 880-5.

2- Stock SJ, Norman E. ***Management of a woman with a previous preterm birth***. Obstet Gynaecol Reproduc Med 2010; 20(6): 190-5.

3- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. ***Amniotic fluid interlukin-6 and preterm delivery: a review.*** Obstet Gynaecol 2000; 95(6 Pt 2): 1056-64.

4- Yuan W, Chen L, Bernal AL. ***Is elevated maternal serum Alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk?.*** Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2009; 145(1): 57-64.

5- Thomakos N, Daskalakis G, Papapanagiotou G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. ***Amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor-α at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intra-amniotic microbial invasion and preterm delivery***. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2010; 148(2): 147-51.

6- Krymko H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, BarDavid J, Shoham-Vardi I, et al. ***Risk factors for recurrent preterm delivery.*** Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2004; 113(2): 160-3.

7- Roghaei MA, Sabahi R, Ghasemi M. ***Studing the combination of cervical Interleukins 6 and 8 with cervical Dilatation in predicting preterm laber.*** J Isfahan Med School 2009; 27(94): 127-33. [Persian]

8- Kim SY, Kim Sk, Lee JS, Kim IK, Lee K. ***The prediction of adverse pregnanacy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of down's syndrome.*** Yonsei Med J 2000; 41(2): 226-9.

9- Goldenberg R, Goepfert A, Ramsey P. ***Biochemical Markers for Prediction of preterm birth.*** Am J Obstet Gynaecol 2005; 192(5 suppl): S36-46.

10- Mclean M, Bisitis A, Davis J, Walters W, Hackshaw A, DeVoss K, et al. ***Prediction risk of preterm delivery by second trimester measurement of maternal plasma corticotrophin- releasing hormone and alpha-fetoprotein concentration.*** Am J Obstet Gynecol 1999; 181(1): 207-11.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

11- Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfors L, Niklasson A, Hagberg H. ***Cerebral palsy in preterm infants: a population based case control study of antenatal and intra partal risk factors.*** Acta Pediatric 2002; 91(8): 948-51.

12- Dougoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. ***Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome.*** Obstet Gynaecol 2005; 106 (2): 260-7.

13- Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. ***Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy.*** Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2003; 110(1): 12-5.

14- Mehrabian F, Salehi F. ***Measurement of Cervical Length by Vaginal Sonography: Prediction of Preterm Labor.*** J Res Med Sci 2000; 6(4): 331-3.

15- Newby D, Dalgleish G, Lyall F, Aitken DA. ***Alpha Fetoprotein and Alpha Fetoprotein receptor Expression in the normal Human Placenta at Term***. Placenta 2005; 26(2-3): 190-200.

16- Kazemi Aghdam M, Zadehmodares SH, Zham H. ***Histologic Evaluation Of Subclinical Chorioamnionitis Associated With Preterm Labor At Mahdieh Hospital In Tehran.*** Pejouhandeh 2005; 10(4): 227-30. [Persian]

17- Lalooha F, Zarandinegad K***. Evaluation of A-Fetoprotein and Alkaline phosphatases levels in prediction of preterm labor.*** J Gazvin Univ Med Sci 2007; 10(4): 32-5. [Persian]

18- Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. ***Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy.*** N Engle J Med 1999; 341(27): 2033-8.

19- Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. ***Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome.*** Am J Obstet Gynaecol 1999; 181(4):968-74.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

The Association between Maternal Serum Biomarkers (HCG.MSAFP.UE3 Inhibin A) in Second Trimester Pregnancy and Preterm Delivery

Sehat Z(MSc)[*1], Goshetasebi A(PhD)[2], Tahery Amin M(MD)[3]

[1]*Department of Reproductive Infections, Reproductive Biotechnology Research Center, Tehran, Iran*
[2]*Department of Family Health, Iranian Institute for Health Sciences Research, Tehran, Iran*
[3]*Nilou Medical Laboratory, Tehran, Iran*

Received: 28 Jan 2012 ***Accepted:*** 10 Jan 2013

Abstract

Introduction: To investigate the association between second Trimester Maternal Serum Biomarkers (HCG, MSAFP, UE3, Inhibin A) and Pre-term delivery.

Methods: This study is a longitudinal study which was performed on 700 pregnant women attending Nilou Laboratory, Tehran, Iran during March 2008 to September 2008. Reproductive and demographic data as well as the results of Quad Marker Screening test were collected. The sample was followed up till delivery for maternal outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curve for biomarker values for prediction of PTD was produced. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive values were calculated at a significance level of 0.05.

Results: The mean age of the studied women was 26.17(±4.27) years. 53 (7.3%) pregnancies were ended in PTD (before 37weeks). Using multiple of median (MoM) of 1.4 for AFP, 1.5 for Inhibin A, 1.25 for HCG and 0.8 for UE3, sensitivity and specificity for Quad test was 20.8 and 32% respectively. There was a statistically significant association between MS UE3 and preterm delivery ($p<0.009$).

Conclusion: The study results suggested that MSUE3 might be helpful in predicting PTD; however its application as a screening tool for PTD needs further studies.

Keywords: AFP; HCG; Inhibin A; Preterm delivery; UE3

This paper should be cited as:
Sehat Z, Goshetasebi A, Tahery Amin M. ***The association between maternal serum biomarkers (HCG. MSAFP.UE3 inhibin A) in second trimester pregnancy and preterm delivery***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(1): 10-19.

Corresponding author: Tel:+ 98 2123519383, Email: z.sehat@avicinna.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]