

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



مریم هنرجو
دکتری بهداشت باروری

غربالگری ناهنجاری جنین

و

پیامدهای نامطلوب بارداری

تغییر مارک‌های بیوشیمیایی

در اختلالات و پیامدهای نامطلوب بارداری

غربالگری سه ماهه اول

Nuchal translucency

Free beta HCG

PAPP-A

تست ترکیبی (NT) و مارکرهای

شیمیایی سرم)

غربالگری سه ماهه دوم

○ آلفا فتا پروتئین

○ BHCG

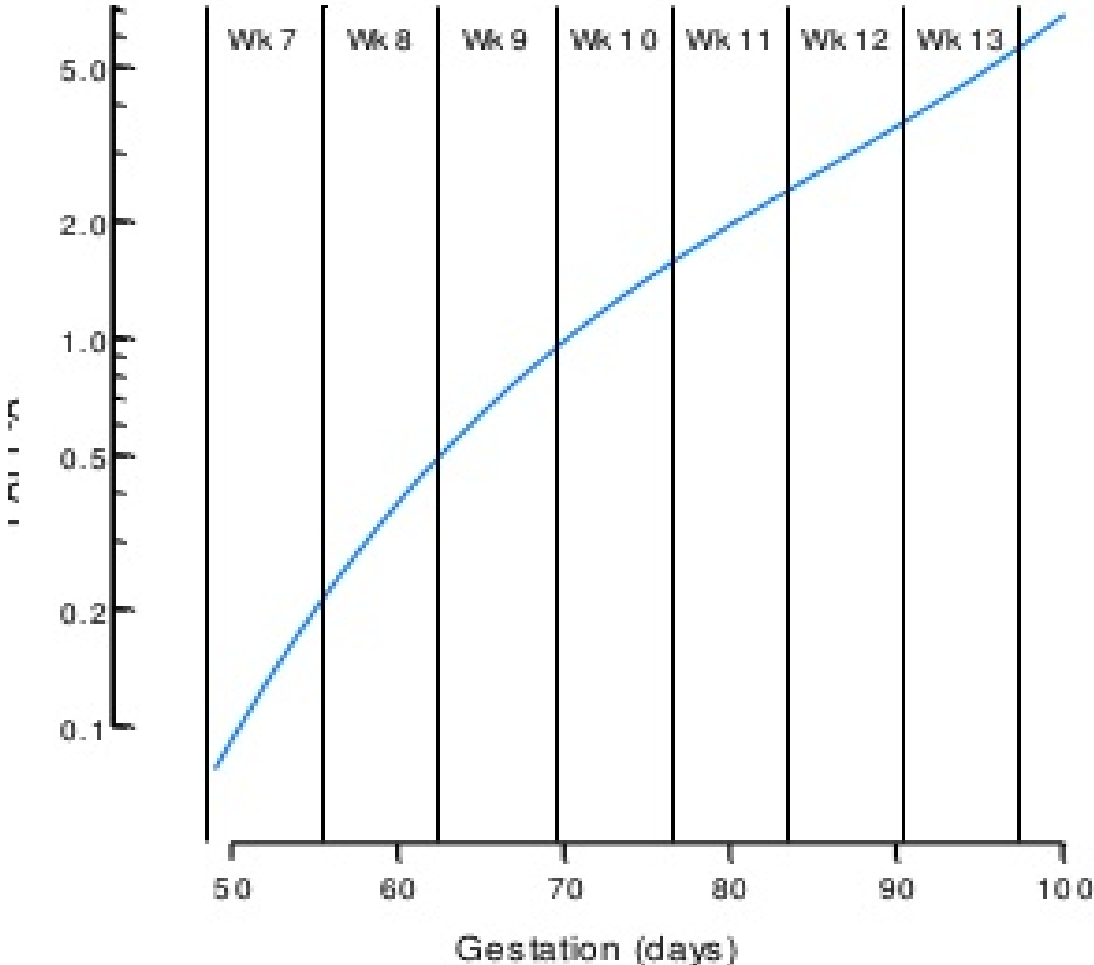
○ استرادیول غیر کونژوگه

○ INHIBIN A

مارک‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده در سه ماهه اول PAPP-A

- این مارکر یک آنزیم متالو پپتیدازی است که از سلول‌های تروفوبلاستیک جفت به ویژه تروفوبلاست‌های خارج پرزی ترشح می‌شود.
- سطح آن در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ با شیبی نسبتاً تند افزایش می‌یابد. زنان بارداری که سطح PAPP-A آنان در هفته‌های ۱۱ تا ۱۴ بارداری کمتر از میزان مورد انتظار باشد، احتمال ابتلاء جنین آنها به سندرم داون بالاتر است.
- این آنزیم با شکستن پروتئین‌های باند شونده به IGF یا همان IGF-BP و آزاد کردن آن سبب تحریک نقش تهاجمی تروفوبلاست‌ها شده و در نتیجه در لانه‌گزینی جنین نقش مهمی دارد.
- IGF. در تنظیم انتقال گلوکز و اسیدهای آمینه از جفت نقش دارد.
- از دیگر نقش‌های بیولوژیک IGF آن است که کارکردی مشابه هورمون رشد داشته و در نتیجه در رشد و نمو جنین نیز نقش دارد.

PAPP-A



تغییرات مارکرهای سه ماهه اول

به طور کلی هرگونه کاهش در سطح PAPP-A

نشانه عملکرد ناقص جفت و لانه‌گزینی است

PAPP-A و احتمال IUFD

• کاهش PAPP-A به کمتر از **۵ th** پرستایل می تواند منجر به افزایش ریسک IUFD شده و ارزش پیشگویی کننده مثبت (PPV) احتمال سقط جنین:

۱. قبل از ۲۴ هفتگی حدود ۲.۲

۲. بعد از ۲۴ هفتگی حدود ۰.۶ می باشد.

کاهش PAPP-A به کمتر از **۱ th** پرستایل می تواند منجر به افزایش ریسک احتمال سقط جنین شده و ارزش پیشگویی کننده مثبت (PPV) آن:

۱. قبل از ۲۴ هفتگی حدود ۴.۵

۲. بعد از ۲۴ هفتگی حدود ۰.۸ می با

محدودیت رشد جنین (IUGR)

• ترکیب کاهش سطح PAPP-A کمتر از **۵ th پرستایل** به همراه کاهش مارکرهای بیومتریک (ذیل) در جنین می تواند ریسک IUGR را تا ۶ برابر افزایش دهد:

۱. وزن تخمینی جنین به کمتر از **۲.۵ th** پرستایل (با توجه به سن جنین) برسد.

۲. متوسط سن سونوگرافیک جنین بیش از ۷ روز از سن تخمین زده شده دقیق جنین (که یا براساس یک LMP منظم محاسبه شده و یا بر مبنای سونوگرافی دقیق هفته ۱۲) کوچکتر باشد.

۳. نسبت HC:AC بزرگتر از **۹۰ th** پرستایل سن جنینی باشد.

زنانی که سطح PAPP-A کمتر از th_1 پرسنتایل دارند، نیازمند مراقبتهای ویژه (نظیر انجام Uterine artery Doppler در هفته ۱۹ و بررسی دقیق مارکرهای بیومتریک جنین) بخصوص از نظر سقط در سه ماهه دوم بارداری هستند.

زمانی نتیجه Uterine artery Doppler غیر طبیعی تلقی می شود که:

۱. متوسط $RI = Resistive Index$ یا ایندکس مقاومت عروقی (چپ و راست) بیشتر از ۰.۷ باشد.
۲. متوسط RI بیشتر از ۰.۶۵ و همراه با یک $unilateral diastolic notch$ بریدگی یک طرفه در موج دیاستولیک که منجر به افزایش مقاومت عروق شریانی رحمی می شود) باشد.
۳. بریدگی دو طرفه در موج دیاستولیک ($bilateral notches$ مشاهده شود).

نکات مهم در مورد PAPP-A

اگر سونوگرافی سه ماهه دوم نرمال بود باید به بیمار اطمینان داده شود که ریسک پیامدهای نامطلوب بارداری وی مشابه با جمعیت نرمال می باشد (هرچند که نیازمند بررسی بیشتر از نظر رشد جنین می باشند)

اگر آنومالی اسکن نرمال بود ولی یک **Uterine artery Doppler** غیرطبیعی وجود داشت

بهتر است بین هفته ۲۸ تا ۳۰ حاملگی یک سونوی دقیق جهت ارزیابی رشد جنین

داپلر از شریانهای نافی

و بررسی میزان مایع آمنیوتیک انجام شود

. این بیماران ریسک بالایی برای پره اکلامپسی هم دارند که

اگر ریسک فاکتور دیگری ندارند

باید از هفته ۲۰ بارداری بطور مرتب (هر ۴ هفته یکبار تا ۳۰ هفتگی) ویزیت شده

و سطح فشار خونشان چک شود.

نکات مهم در مورد PAPP-A

اگر پارامترهای بیومتریک در آنومالی اسکن غیرطبیعی

ولی

Uterine artery Doppler نرمال بود

ریسک IUGR زودرس و مرگ جنین افزایش می یابد.

بنابراین باید یک سونوگرافی در هفته ۲۴ تا ۲۸ حاملگی جهت ارزیابی رشد جنین

داپلر از شریانهای نافی

و بررسی میزان مایع آمنیوتیک

درخواست شود.

نکات مهم در مورد PAPP-A

اگر پارامترهای بیومتریک در آنومالی اسکن غیرطبیعی

و

Uterine artery Doppler هم غیر طبیعی بود

ریسک IUGR زودرس و مرگ جنین افزایش می یابد.

بنابراین بهتر است این بیماران به یک متخصص پریناتولوژی ارجاع داده شوند

و یک سونوگرافی در هفته ۲۴ تا ۲۶ حاملگی جهت ارزیابی رشد جنین

داپلر از شریانهای نافی

و بررسی میزان مایع آمنیوتیک

نیز انجام شود.

نکات مهم در مورد PAPP-A

بطور کلی ۸۹٪ بیمارانی که $PAPP-A < 1^{th}$

از نظر پیامدهای نامطلوب بارداری مشکلی ندارند.

نکات مهم در مورد PAPP-A

- ترکیب افزایش PAPP-A به همراه وجود Placental previa و سابقه سزارین های قبلی می تواند ریسک Placental Accreta را افزایش دهد بطوریکه:

- -اگر MoM مارکر PAPP-A بیشتر از ۲ باشد ریسک Placental Accreta دو برابر افزایش می یابد

- -اگر MoM مارکر PAPP-A بیشتر از ۳ باشد ریسک آن به چهار برابر افزایش می یابد.

- -برعکس اگر MoM مارکر PAPP-A کمتر از ۰/۵ باشد ریسک Placental Accreta پنج برابر کاهش می یابد.

Free β hCG

- زیر واحد بتای آزاد هورمون hCG است که از سلول های تروفوبلاست ترشح می شود.
- سطح Free β hCG خون مادر نظیر سطح hCG در بارداری های توأم با سندرم داون تمایل به افزایش نشان می دهد.
- تغییرات آن در خون مثل هورمون hCG است یعنی با شبی تند از هفته دهم رو به کاهش می گذارد.

Free BhCG

- دکتر اسپنسر و همکاران مشاهده نمود که
- کاهش free BhCG در سه ماهه دوم $MoM < 0/5$ به همراه کاهش وزن کمتر از ۳٪ منحنی رشد

می تواند ریسک IUGR را 2/3 برابر بیشتر کند.

hCG

• افزایش غیرقابل توضیح ($hCG\ MoM \geq 3.0$) نیز می تواند ناشی از وجود بالقوه پیامدهای نامطلوب بارداری (adverse obstetric outcomes) باشد. مانند:

•
- IUGR (IntraUterine Growth Restriction)
- زایمان زود هنگام (Preterm delivery or labor or birth)
- مرگ داخل رحمی جنین (IntraUterine Fetal Death)

•
- پره اکلامپسی (pre-eclampsia): با $hCG\ MoM > 2$ می تواند میزان شیوع پره اکلامپسی را $2/45$ برابر افزایش دهد.

hCG

- مول هیداتیفورم (mole hydatiform): که معمولاً hCG MoM از ۷ بیشتر است

hCG

- طبق گزارش دکتر Walton و همکاران هر یک واحد افزایش در MOM hCG ، سبب افزایش ۵۰ درصدی در ریسک مرده زایی می شود

-وجود عوارض در مرحله سوم زایمان طبیعی

• (Complications during the third stage of labor):

• مثل جفت باقی مانده بعد از زایمان (retained placenta)

• و یا از دست دادن بیش از ۱۰۰۰ میلی لیتر خون در هنگام و یا بعد از زایمان واژینال

• HELLP (hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets):
-سندرم

• که در آن سطح آنزیمهای کبدی به بیش از ۷۰ IU/L و تعداد پلاکت به کمتر از ۱۰۰ هزار در میلی متر مکعب می رسد.

hCG

چنانچه افزایش (hCG MoM $\geq 2.0 - 4.0$) با گزارش غیرطبیعی سونوگرافی داپلر شریانهای رحمی
به (Abnormal maternal uterine artery Doppler
خصوص به صورت (Unilateral or bilateral uterine artery notching) همراه باشد

احتمال بروز IUGR، LBW و پره اکلامپسی بین ۲۵ تا ۶۷ درصد افزایش می یابد.

در این موارد، با تجویز آسپرین با دوز ۶۰ - ۸۰ mg/day و یا هپارین با وزن مولکولی پایین (Low-
molecular weight Heparin)

وزن هنگام تولد افزایش و میزان بروز پره اکلامپسی کاهش می یابد.

hCG

- اندازه گیری hCG در زنان بارداری که تحت دیپالیز می باشند و یا پیوند کلیه شده اند غیر قابل اعتماد می باشد و به طور قابل ملاحظه ای سطح hCG آنها بالاتر است
- در بارداریهای با کمک روشهای مصنوعی (Assisted Reproductive Technology)، سطح hCG به طور خفیف افزایش می یابد.
- : سطح hCG در زنان گیاهخواری (vegeterians) که سطح ویتامین B12 پایینی دارند افزایش می یابد.

$uE3$

- $uE3$ با MoM کمتر از 0.5 می تواند میزان شیوع پره اکلامپسی را $1/5$ برابر افزایش دهد

- افزایش $uE3$ هیچ گونه ارتباطی با افزایش احتمال پیامدهای نامطلوب بارداری ندارد

Inhibin A

- MOM Inhibin A > 2/8 می تواند میزان شیوع پره اکلامپسی را ۵/۱۹ برابر افزایش دهد.
- در مطالعه FASTER در سال ۲۰۰۵ هم مشخص شد که DIA به تنهایی قدرت تشخیص ۱۷٪ و با مثبت کاذب ۳٪ برای پره اکلامپسی دارد.
- افزایش منفرد این مارکر به طور قابل ملاحظه‌ای با زایمان زودرس (قبل از ۳۲ هفتگی) همراه است.
- با افزایش Inhibin A احتمال IUGR و IUFD قبل از هفته ۲۴ نیز افزایش می‌یابد
- افزایش MoM Inhibin A > 2.8 همراه با داپلر غیر طبیعی شریان رحمی در حداقل یک شریان، حساسیت حدود ۷۱ درصدی در تشخیص پره اکلامپسی دارد.
- کاهش Inhibin A در سندرم آنتی فسفولیپید، تریپلوئیدها و سندرم HELLP دیده می‌شود

کاربرد این مارکرها در مدیریت پیامدهای نامطلوب بارداری

- هدف اصلی در مدیریت بهتر پیامدهای نامطلوب دوران بارداری، کاهش نیاز به سرویس NICU در این بیماران می باشد. بطور مثال

- -با تشخیص بالا بودن ریسک پره اکلامپسی قبل از هفته ۱۶ و تجویز آسپرین می توان ریسک پره اکلامپسی را تا ۵۳ الی ۹۰٪ کاهش داد.

-همینطور تجویز آسپرین قبل از ۱۶ هفتگی می توان میزان fetal loss ، محدودیت رشد داخل رحمی و زایمان زودرس را به میزان قابل توجهی کاهش داد،

-با استفاده از cervical cerclage و یا پروژسترون میزان زایمان زودرس را کاهش داد.

-تشخیص میلو مننگوسل که با افزایش اولیه AFP مشخص می شود و می توان با استفاده از متدهای fetal surgery جنین را درمان نمود.

-با تشخیص زودرس placenta accrete می توان با تجهیز یک تیم پزشکی برای کنترل عوارض بالقوه این بیماری در هنگام زایمان آنرا به خوبی کنترل نمود.

