

کارایی سطح فریتین خون در تشخیص زایمان زودرس

شیوا طالبی^۱، مینو موحدی^۲، علی طالبی^۳

^۱متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲استادیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: زایمان پره‌ترم که به صورت زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی تعریف می‌شود؛ به عنوان عامل حدود دوسوم از مرگ‌های نوزادان مطرح است. مطالعات انجام شده، نشان‌دهنده افزایش عوامل التهابی مانند (Ferritin, G-CSF, IL-6) در سرم مادران مبتلا به زایمان زودرس می‌باشد. این تحقیق با هدف تعیین کارایی (حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی‌کنندگی مثبت و منفی) سطح سرمی فریتین در تشخیص زایمان زودرس صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۷ در بیمارستان‌های آموزشی-درمانی الزهرا (س) و شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. جامعه آماری مورد بررسی شامل تمامی زنان بارداری بود که شرایط ورود به مطالعه را داشتند. در این مطالعه تعداد ۶۹ زن با زایمان زودرس و ۱۵۳ زن با زایمان ترم، از نظر سطح فریتین سرم بررسی شدند. داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری با استفاده از آزمون‌های تی، مجذور کای و منحنی Roc تجزیه و تحلیل شدند ($p < 0.05$).

یافته‌ها: در این مطالعه حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیشگویی‌کنندگی مثبت و منفی سطح فریتین سرم در نقطه برش ۲۲/۵ ng/ml، و برای تشخیص زمان زودرس به ترتیب ۷۸/۳٪، ۸۳٪، ۶۷/۵٪ و ۸۹/۴٪ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد بین سطح فریتین سرم و بروز زایمان زودرس ارتباط وجود دارد که با توجه به حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی به دست آمده می‌توان از این تست جهت پیشگویی زایمان زودرس استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: فریتین؛ زایمان زودرس - تشخیص؛ حساسیت و ویژگی.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: shiva.talebi@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱۶

مقدمه

اقتصادی زیادی به سیستم بهداشت و درمان می‌شود. در مطالعه‌ای وسیع در ایالات متحده مشخص گردید یک‌سوم هزینه‌های مصرفی برای مراقبت‌های مربوط به سلامت نوزادان در طی سال اول زندگی تنها صرف ۷٪ از نوزادانی می‌شود که زایمان زودرس داشته و وزن هنگام تولد آنان کمتر از ۲۵۰۰ g می‌باشد. علاوه بر این، صرف هزینه‌های بیشتر برای عقب‌ماندگی‌های تکاملی در بقیه دوران زندگی کودک با سابقه زایمان پره‌ترم نیز باید در نظر گرفته شود (۵، ۴). تولد نارس علت حدود ۷۰٪ مرگ‌های نوزادی

زایمان زودرس به‌طور معمول برای توصیف نوزادانی به کار می‌رود که بسیار زودتر از موعد متولد شده‌اند. در سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده، نوزاد در سال اول زندگی جان خود را از دست دادند. زایمان پره‌ترم که به صورت زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی تعریف می‌شود؛ به عنوان عامل حدود دوسوم از این مرگ‌ها مطرح است (۳-۱). زایمان پره‌ترم موجب تحمیل بار

و یک‌دوم ناتوانایی‌های نورولوژیک طولانی‌مدت است. با توجه به عوارض متعدد ناشی از زایمان زودرس، پیشگویی تولد چنین نوزادانی می‌تواند بسیار با اهمیت باشد. اولین قدم در جلوگیری از بروز زایمان زودرس، شناسایی زود هنگام زنان در معرض خطر است (۷،۶). روش‌های سنتی، جهت پیشگویی زنان در خطر زایمان زودرس براساس شرح حال زایمانی، علائم و ریسک فاکتورهای اپیدمیولوژیک؛ حساسیت و ویژگی بالایی ندارند. اخیراً بسیاری از مطالعات توجه خود را بر روی مارکرهای موجود در مایعات بیولوژیک بدن برای پیشگویی زایمان زودرس معطوف کرده‌اند (۸-۱۰). بین زایمان زودرس و سطح سرمی فریتین ارتباط وجود دارد، اما هنوز حساسیت و ویژگی اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین در تشخیص و پیشگویی زایمان زودرس مشخص نشده و در مطالعات متعدد فقط به ارتباط این دو مقوله اشاره شده است (۵). علاوه بر این، در اکثر تحقیقات سطح سرمی فریتین بعد از بروز زایمان زودرس در دو گروه، مورد بررسی قرار گرفته است. اما در این مطالعه سعی گردید تا با اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین قبل از بروز زایمان زودرس در سن حاملگی ۲۸-۲۶ هفته (این سن حاملگی با توجه به قابلیت حیات جنین و وضعیت نگهداری نوزادان در NICU انتخاب شده است) و پیگیری بیماران تا زمان پایان بارداری، از اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین به‌عنوان یک مارکر پیشگویی‌کننده استفاده شود.

روش بررسی

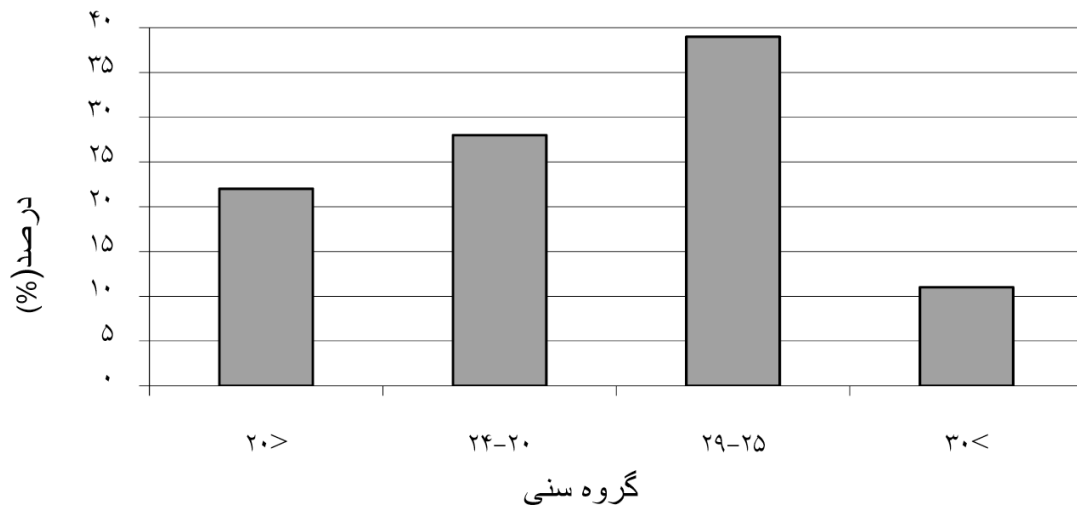
مطالعه حاضر به‌صورت توصیفی-مقطعی بر روی جمعیتی از زنان باردار اصفهانی که از فروردین ماه سال ۱۳۸۷ تا فروردین ماه سال ۱۳۸۸ جهت مراقبت‌های بارداری به درمانگاه بیمارستان‌های الزهرا و بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه داشتند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: امضای رضایت‌نامه کتبی توسط افراد جهت شرکت در مطالعه، داشتن سن حاملگی ۲۶ هفته و یا کمتر، زنان گراوید ۱ و عدم شروع دردهای زایمانی تا ۲۸ هفتهگی.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود آنمی فقر آهن (Hb کمتر از ۱۰/۵ براساس تعریف آنمی در حاملگی)، ابتلا به دیابت

براساس شرح حال و یا مصرف داروهای کنترل‌کننده قند خون، بروز پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، دیابت بارداری و یا دکولمان جفت در طول بارداری، حاملگی چندقلویی براساس سونوگرافی، نقص یا مشکل جنینی اثبات‌شده براساس سونوگرافی، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند آسم، بیماری‌های روماتولوژیک و غیره، ابتلا به عفونت‌های ادراری-تناسلی براساس شرح حال و معاینه بالینی و عدم رضایت بیمار جهت ادامه مطالعه بود. در این پژوهش، ابتدا ۲۰۰ خون از زنان باردار در سن حاملگی ۲۶ هفته گرفته شد، سپس غلظت فریتین سرم به‌وسیله دستگاه گاماکانتر مدل Berthold ساخت کشور آلمان تعیین گردید. در ادامه، این افراد تا زمان زایمان از طریق ویزیت‌های پری‌ناتال پیگیری شده و براساس تاریخ زایمان به دو گروه: ۱- زنان باردار با زایمان سر موعده، ۲- زنان باردار با زایمان زودرس تقسیم شدند. در این تحقیق از تعداد ۳۱۲ بیمار که معیار ورود به مطالعه را داشتند، ۲۲۲ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۵۳ مورد از آنها در سن حاملگی ۳۷ هفته یا بیشتر و ۶۹ مورد از آنها به‌صورت پره‌ترم وارد مطالعه شدند. افراد مورد بررسی از نظر سن و گراویدی با هم تطابق داشتند. داده‌های به دست آمده به کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ و با استفاده از آزمون‌های آماری تی، مجذور کای و آزمون تعیین حساسیت، ویژگی و منحنی ROC (جهت تعیین نقطه برش) تجزیه و تحلیل شدند. $p < 0/05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۲۲ مورد زایمان بررسی گردید. ۱۵۳ مورد (۶۸/۹٪) آنها زایمان ترم و ۶۹ مورد (۳۱/۱٪) زایمان پره‌ترم داشتند. میانگین سن کل زنان $24/3 \pm 3/7$ سال، حداقل و حداکثر سن مشاهده شده ۱۷ و ۳۲ سال بود. در نمودار شماره ۱، درصد فراوانی گروه سنی زنان مورد بررسی، نشان داده شده است. میانگین سن زنانی که دارای زایمان ترم بوده‌اند $23/4 \pm 3/6$ سال و میانگین سن زنان دارای زایمان پره‌ترم $26/3 \pm 3/2$ سال می‌باشد. طبق آزمون تی، میانگین سن زنان دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد.



نمودار شماره ۱: درصد فراوانی گروه سنی زنان مورد مطالعه

در این مطالعه بروز زایمان زودرس به عنوان گلد استاندارد در نظر گرفته شد. همچنین حساسیت و ویژگی سطح فریتین با نوع زایمان مورد سنجش قرار گرفت. نقطه برش به دست آمده (سطحی از فریتین که دارای بالاترین حساسیت و ویژگی است)، $22/5 \text{ ng/ml}$ تعیین گردید. بنابراین افراد مورد مطالعه از نظر سطح فریتین خون به دو گروه $SF \leq 22/5$ و $SF > 22/5$ تقسیم شدند. در این صورت مطابق جدول، ۱۲۷ نفر از زنان دارای زایمان ترم و ۱۵ نفر از زنان با زایمان پره ترم، سطح فریتین مساوی یا کمتر از $22/5$ داشتند (۸۳٪ در مقابل ۲۱/۷٪). متقابلاً ۲۶ نفر از زنان ترم و ۵۴ نفر از زنان پره ترم دارای سطح فریتین بالاتر از $22/5$ بودند (۱۷٪ در مقابل ۷۸/۳٪).

میانگین سطح فریتین خون در کل زنان مورد مطالعه $21/9 \pm 5/3 \text{ ng/ml}$ گزارش شد. حداقل و حداکثر مقدار فریتین مشاهده شده به ترتیب $11/3$ و 40 ng/ml بود. میانگین سطح فریتین خون در زنانی که زایمان ترم داشتند $19/8 \pm 3/6 \text{ ng/ml}$ و در زنان دارای زایمان پره ترم، $26/7 \pm 5/5 \text{ ng/ml}$ برآورد شد. طبق آزمون تی، میانگین سطح فریتین خون زنانی که زایمان ترم داشتند، به طور معنی داری پایین تر بود ($p < 0/001$).

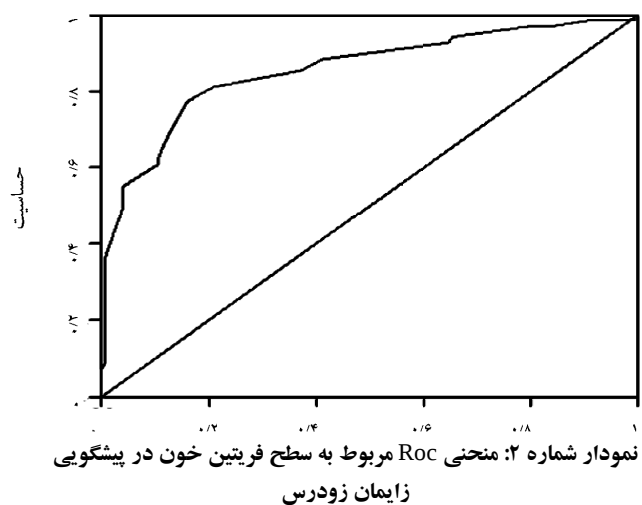
تجزیه و تحلیل سطح فریتین خون در زنان ترم و پره ترم با استفاده از منحنی Roc در نمودار شماره ۲ آورده شده است. با توجه به سطح زیر منحنی نرمال که برابر $0/86$ است، می توان از اندازه گیری سطح فریتین خون برای پیشگویی زایمان زودرس استفاده نمود.

جدول: توزیع وضعیت زایمان براساس مشاهده و سطح فریتین خون در

هفته ۲۶ حاملگی

سطح فریتین (ng/ml)	زایمان		پره ترم		ترم		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بیش از $22/5$ (پره ترم)	۵۴	۷۸/۳	۲۶	۱۷	۸۰	۳۶		
و $22/5$ کمتر (ترم)	۱۵	۲۱/۷	۱۲۷	۸۳	۱۴۲	۶۴		
جمع	۶۹	۱۰۰	۱۵۳	۱۰۰	۲۲۲	۱۰۰		

طبق نتایج به دست آمده از جدول، حساسیت این آزمون عبارت است از افراد دارای زایمان زودرس با سطح فریتین بالاتر از $22/5$



و $0.78/3$ ، ویژگی تست فریتین نیز که عبارت است از افراد با زایمان ترم با سطح فریتین کمتر از $22/5$ ، 0.83 می باشد که با نتیجه به دست آمده از منحنی ROC مطابقت دارد. در نهایت، چنانچه نقطه برش فریتین خون برای پیشگویی زایمان زودرس، عدد $22/5 \text{ ng/ml}$ در نظر گرفته شود، 0.17 افراد نتیجه مثبت کاذب خواهند داشت؛ یعنی افرادی که سطح فریتین خون آنها بالاتر از $22/5$ بوده، ولی زایمان ترم داشته اند. همچنین طبق این آزمون، $0.21/7$ نتیجه منفی کاذب می باشد؛ یعنی افرادی که زایمان زودرس داشته، ولی سطح فریتین خون آنها بالاتر از $22/5 \text{ ng/ml}$ بوده است. ارزش اخباری مثبت که احتمال بیمار بودن فرد با نتیجه تست مثبت می باشد (احتمال زایمان زودرس در فردی که نتیجه تست فریتین او بالاتر از $22/5$ است)، $0.67/5$ و ارزش اخباری منفی این آزمون که احتمال بیمار نبودن (زایمان ترم) فرد با سطح فریتین خون کمتر از $22/5$ بوده، $0.89/4$ به دست آمده است.

بحث

هدف کلی از انجام این قبیل مطالعات، یافتن بیومارکری مناسب در جهت تشخیص زایمان زودرس بوده تا بتواند در تشخیص زود هنگام و در نتیجه درمان مؤثرتر زایمان زودرس مفید واقع شود. توجیه علمی استفاده از بیومارکرها در تشخیص و پیشگویی زایمان زودرس هنوز به خوبی مشخص نشده است، اما یکی از توجیه هایی که تا حد زیادی مورد تأیید می باشد مسئله التهاب و عفونت است (۱۴-۱۱). یکی از مکانیسم های مهم شناخته شده در پاتوژنز زایمان زودرس، عفونت و التهاب است. بنابراین مارکرهای التهابی می تواند در تشخیص و پیشگویی زایمان زودرس کمک کننده باشد. فریتین نیز یکی از این عوامل التهابی است که در این مطالعه به مقایسه میزان آن در سرم زنان باردار مبتلا به زایمان زودرس با زنانی که زایمان سر موعد داشتند، پرداخته شد، همچنین حساسیت و ویژگی اندازه گیری فریتین سرم در پیشگویی زایمان زودرس نیز محاسبه گردید (۱۵-۱۸). در مطالعه حاضر، سطح فریتین خون در زنان با زایمان زودرس، به طور معنی داری بالاتر از زنان دارای زایمان ترم گزارش شد و افرادی نیز که سطح سرمی فریتین بالای $22/5$ (نقطه برش به دست آمده از منحنی ROC) داشتند با حساسیت $0.78/3$ و ویژگی 0.83

دچار زایمان زودرس شدند. همچنین زنان مورد مطالعه با میانگین سنی حدود ۲۴ سال، دارای بیشترین میزان باروری بودند، بنابراین نتایج به دست آمده قابل تعمیم می باشد. از طرف دیگر، میانگین سن زنان دو گروه نیز تفاوت معنی داری نداشت و از آنجایی که ممکن است سطح فریتین خون زنان برحسب سن متفاوت بوده (۱۱) و به عنوان یک عامل مخدوش کننده در نتایج حاصل مطرح باشد، لذا عدم تفاوت میانگین سنی دو گروه مؤید صحت نتایج به دست آمده از مطالعه است. نتایج تحقیقی که در سال ۲۰۰۲ توسط Xiao و همکارانش بر روی ۳۱۲ زایمان پره ترم و ۴۲۴ زایمان طبیعی انجام گرفت نشان داد شانس بروز زایمان زودرس در زنان با فریتین بالا حدوداً دو برابر زنانی است که سطح فریتین طبیعی دارند (۱۲). همچنین از دیگر یافته ها در این مطالعه این بود که سطح فریتین کمتر از ۲۶، تأثیر معنی داری در زایمان زودرس ندارد، ولی فریتین بالاتر از این مقدار می تواند تأثیر معنی داری در بروز زایمان زودرس داشته باشد. نتایج به دست آمده از یک تحقیق در سال ۲۰۰۵ نیز نشان داد بین سطح فریتین خون زنان باردار و زایمان زودرس ارتباط معنی داری وجود دارد (۱۳). اما در مطالعه ای که توسط Scholl انجام گرفت، رابطه معنی داری بین سطح فریتین و بروز زایمان زودرس گزارش نشد (۱۴). مطالعه دیگری نیز در سال ۲۰۰۳ توسط Goel صورت گرفت در این بررسی، هرچند سطح فریتین سرم در زنان با زایمان زودرس بالاتر بود، ولی ارتباط معنی داری بین سطح فریتین و زایمان زودرس گزارش نشد (۱۵). همچنین پژوهش واشقانی فراهانی در سال ۱۳۸۶، با بررسی رابطه بین سطح فریتین ترشحات سرویکوواژینال در زنان باردار ۲۶-۲۲ هفته با بروز زایمان پره ترم خود به خودی نشان داد سطح فریتین ترشحات سرویکوواژینال، به طور معنی داری در زنان پره ترم بالاتر است (۱۶). مطالعه تقی آبادی نیز در سال ۱۳۸۰ در دانشگاه علوم پزشکی تهران با بررسی غلظت فریتین سرم در زایمان پره ترم و ترم، مشخص نمود متوسط غلظت فریتین سرم در گروه پره ترم $24/62 \pm 2/50 \text{ ng/ml}$ و در گروه ترم $17/40 \pm 1/97 \text{ ng/ml}$ می باشد. در مطالعه حاضر، طبق آزمون آماری تی، بین غلظت فریتین سرم در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری وجود داشت. به عبارت دیگر، می توان نتیجه

گرفت که غلظت بالای فریتین سرم در زمان زایمان می‌تواند با زایمان زودرس ارتباط داشته باشد (۱۷).

ارزش اخباری مثبت و منفی به دست آمده می‌توان از این تست جهت پیشگویی زایمان زودرس استفاده نمود. با توجه به اینکه عوامل متعددی در بروز زایمان زودرس دخالت دارند و کنترل همگی این عوامل در این مطالعه مقدور نبوده است، بایستی نسبت به کنترل آنها در مطالعات دیگر اقدام نمود.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد بین سطح فریتین سرم و بروز زایمان زودرس ارتباط وجود دارد و با توجه به حساسیت، ویژگی و

References:

1. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical Predictors of Preterm Labor: Fetal Fibronectin and Salivary Estriol. Clin Perinatol 2003 Dec; 30(4):701-33.
2. Thorsen P, Schendel DE, Deshpande AD, Vogel I, Dudley DJ, Olsen J. Identification of Biological/Biochemical Marker (S) for Preterm Delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 2001 Jul; 15(Suppl 2):90-103.
3. Menon R, McIntyre JO, Matrisian LM, Fortunato SJ. Salivary Proteinase Activity: A Potential Biomarker for Preterm Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol 2006 Jun; 194(6):1609-15. Discussion 1615.
4. Yeast JD, Lu G. Biochemical Markers for the Prediction of Preterm Labor. Obstet Gynecol Clin 2005 Sep; 32(3):369-81.
5. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical Markers for the Prediction of Preterm Birth. Am J Obstet Gynecol 2005 May; 192 (5 Suppl):S36-46.
6. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of Risk for Preterm Delivery. J Perinat Med 1999;27(1):5-20.
7. Leszczyńska-Gorzelak B, Poniedziałek-Czajkowska E. Biochemical Markers of Preterm Delivery. Med Wieku Rozwoj 2005 Jul-Sep; 7(3 Suppl 1):51-64.
8. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. Assessment of Rapid Fetal Fibronectin in Predicting Preterm Delivery. Obstet Gynecol 2005 Feb; 105(2):280-4.
9. Shennan A, Jones G, Hawken J, Crawshaw S, Judah J, Senior V, Marteau T, Chinn S, Poston L. Fetal Fibronectin Test Predicts Delivery before 30 Weeks of Gestation in High Risk Women, but Increases Anxiety. BJOG 2005 Mar; 112(3):293-8.
10. Jarocki S, Redzko S, Przepieść J, Urban J. Maternal Serum Th1 and Th2 Cytokines in Preterm and Term Delivery. Ginek Pol 2007 Apr; 78(4):284-7.
11. Caughey AB. Definition, Incidence, Significance and Demographic Characteristics of Preterm Birth. UpToDate; 2007. Available From: <http://www.uptodate.com/contents/demographic-factors-inpreterm-Birth>. Accessed, 2009.
12. Xiao R, Sorensen TK, Frederick IO, El-Bastawissi A, King IB, Leisenring WM, Williams MA. Maternal Second-Trimester Serum Ferritin Concentrations and Subsequent Risk of Preterm Delivery. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2002 Oct; 16(4):297-304.
13. Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, Levy A, Tevet A, Paamoni O, Wiznitzer. Maternal Serum Ferritin Concentration in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2005 Sep; 18(3):163-6.
14. Scholl TO. High Third-Trimester Ferritin Concentration: Associations with Very Preterm Delivery, Infection, and Maternal Nutritional Status. Obstet Gynecol 1998 Aug; 92(2):161-6.
15. Goel A, Jain V, Gupta L, Varma N. Serial Serum Ferritin Estimation in Pregnant Women at Risk of Preterm Labor. Acta Obstet Gynecol 2003;82(2):129-32.
16. Vasheghani F, Atarod Z, Asghari F, Naghshvar F. Relationship Between Cervicovaginal Ferritin Levels in 22-26 Weeks of Pregnant Women with Spontaneous Preterm Delivery. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2007;17(58):65-71. [Full Text in Persian]
17. Taghiabadi N, Izadi mood N, Mehran A. The Comparison of Serum Ferritin Concentration in Pre-Term Delivery and Term Delivery. Daneshvar Medicine 2007;66:7-14. [Full Text in Persian]