

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه اول و دوم بارداری عامل خطری برای پیامدهای نامطلوب بارداری: یک مطالعه جستجوی نظام مند و متاتحلیل

نویسندگان:

اعظم فرجی^۱، سعید البرزی^۲، شقایق مرادی علمدارلو^۱، مریم کسرائیان^۱، حمیرا وفايي^۱، نسرین اسدی^۱، مرجان زارع^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات بیماری های مادر و جنین، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.18, No.4, Winter 2021

چکیده:

مقدمه: اینهیبین آ به طور طبیعی در تولید مثل و کنترل هورمون FS هیپوفیز نقش به سزایی داشته و میزان غیرطبیعی آن می تواند باعث افزایش خطر ابتلا به پیامدهای نامطلوب بارداری شود. هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثر میزان بالای این سرم در سه ماه اول و دوم بارداری بر پیامدهای نامطلوب بارداری از طریق انجام یک مطالعه جستجوی نظام مند و متاتحلیل بود.

روش کار: در جستجوی نظام مند انجام شده با کمک موتورهای جستجوگر Scopus, Web of Science, IranDoc, Magiran, Embase, PubMed و Google Scholar به زبان های فارسی و انگلیسی از سال ۲۰۰۰ به بعد، هفت مطالعه استخراج و وارد متاتحلیل شدند. در نهایت، نسبت شانس و فاصله اطمینان گزارش شدند.

یافته ها: نتایج تحلیل حاضر نشان داد که میزان بالای سرمی اینهیبین آ، شانس ابتلا به پره اکلمپسی در دوران بارداری را ۹/۷۷ برابر (فاصله اطمینان ۰/۸۰-۱/۴۱؛ ۹۵٪: ۳/۲۴-۸۸/۶۲؛ $p < 0/001$) افزایش می دهد، در حالی که تاثیری روی نوع زایمان سزارین (نسبت شانس ۱/۰۶، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۸۰-۱/۴۱؛ $p = 0/۶۷$) ندارد. به عنوان پیامدهای نامطلوب بارداری در جنین و نوزاد، میزان بالای سرمی اینهیبین آ سبب افزایش شانس ابتلا به وزن کم هنگام تولد (نسبت شانس ۷/۳۴، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۱۲/۲۳-۴/۴؛ $p < 0/001$)، تولد زود هنگام (نسبت شانس ۵/۱۸، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۱/۸۹-۱۴/۱۷؛ $p = 0/001$) و محدودیت رشد جنین (نسبت شانس ۲/۷۷، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۱/۷۸-۴/۳۰؛ $p < 0/001$) می شود.

نتیجه گیری: میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه اول و دوم بارداری سبب افزایش شانس ابتلا به پره اکلمپسی، تولد زود هنگام، محدودیت رشد جنین و وزن کم هنگام تولد شده، ولی تاثیری روی زایمان سزارین ندارد.

واژگان کلیدی: اینهیبین آ، بارداری، جستجوی نظام مند، متاتحلیل

Pars J Med Sci 2021;18(4):25-34

مقدمه:

حاملگی، مکان اصلی ترشح اینهیبین آ تروفوبلاست های جفت است. این هورمون در تشکیل عروق ماریچی جفت نقش داشته و می تواند انسجام و نفوذپذیری عروقی و ایسکمی جفت را تحت تاثیر قرار دهد. بهترین زمان برای اندازه گیری اینهیبین آ هفته ۱۶ تا ۱۸ بارداری بوده و مقدار طبیعی آن در زنان باردار بالاتر از ۱۱ سال و پیش از یائسگی ۹۷/۵ pg/ml است. در حاملگی هایی که جنین اختلال کرموزومی (تریزومی ۲۱) داشته و منتهی به سندروم

اینهیبین ها هورمون های هترودايمری هستند که به طور طبیعی توسط سلول های گرانولوزای تخمدانی در خانم ها و سلول های سرتولی بیضه در آقایان ترشح می شوند. این هورمون ها به طور انتخابی ترشح هورمون FS (Follicle Stimulating) در غده هیپوفیز را مهار کرده و در فرایند تولید مثل نقش دارند. اینهیبین ها از دو زنجیره مستقل آ و ب تشکیل شده اند و زنجیره آ در فیزیولوژی تولید مثل انسان اهمیت به سزایی دارد. در دوران

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات بیماری های مادر و جنین، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

پست الکترونیک: marjan.zare@gmail.com

تلفن تماس: 9177872365

پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۰۶

اصلاح: ۱۳۹۹/۱۲/۱۹

دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۲۷

استراتژی جستجو: یک جستجوی نظام‌مند در جستجوگرهای Web، Arandoc، Magiran، Embase، PubMed، Scopus، و Google Scholar به زبان های فارسی و انگلیسی انجام شد. به منظور یافتن تعداد کافی مطالعه، تاریخ جستجو از سال ۲۰۰۰ به بعد انتخاب شد.

معیارهای ورود: مقالاتی وارد مطالعه شدند که:

۱- به بررسی تاثیر اینهپین آ بر پیامدهای نامطلوب بارداری شامل پره اکلمپسی، زایمان سزارین، محدودیت رشد جنین، وزن کم هنگام تولد، و تولد زود هنگام پرداخته، ۲- حاملگی های تک قلو را در نظر گرفته و هرگونه ناهنجاری های ژنتیکی جنین، سابقه بیماری مادر و سیگاری بودن مادر را از شرایط خروج فرد از مطالعه در نظر گرفته بودند، ۳- میزان سرم اینهپین آ را توسط خون گیری از مادران باردار و با آزمایش الیزا اندازه گیری و ثبت کرده و ۴- پژوهش از نوع کوهورت و مورد- شاهدهی بوده و از یک تحلیل مشابه برای ارایه نتایج استفاده کرده بودند.

معیار خروج: موارد خروج از مطالعه شامل:

۱- ضریب بزرگتر از دو و نیم را به عنوان مضرب میانه مقدار بالای سرم اینهپین آ در نظر گرفته، ۲- روی متغیرهای مخدوش گری مرتبط تبدیلی انجام نداده، ۳- دسترسی به متن کامل آن‌ها امکان پذیر نبوده، ۴- اندازه اثر در آن‌ها به صورت نسبت شانس و نسبت خطر به همراه فاصله اطمینان نبوده، و ۵- میزان سرم اینهپین آ را در سه ماه های غیر از سه ماه اول و دوم بررسی کرده بودند.

واژه‌های پزشکی استفاده شده در جستجوی نظام‌مند به قرار زیر بودند:

- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (پیامدهای نامطلوب بارداری)،
- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (پره اکلمپسی)،
- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (زایمان زودرس یا تولد زود رس یا تولد زود هنگام)،
- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (محدودیت رشد جنینی یا محدودیت رشد درون رحم)،
- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (وزن کم هنگام تولد یا کم وزنی هنگام تولد)،
- (میزان سرمی اینهپین آ یا تست غربالگری) و (زایمان سزارین یا زایمان غیرطبیعی یا نوع زایمان)

در ضمن در جستجوی انگلیسی، از معادل لاتین کلمات استفاده شد.

جمع‌آوری داده: نتیجه جستجو شامل هفت مطالعه مرتبط بود که برای اطمینان از اعتبار آن‌ها، جستجو توسط دو پژوهشگر انجام شد. مخدوش‌گری‌های بررسی شده در مطالعات شامل سن،

داون می‌شود، مقدار این سرم به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. شایان ذکر است که بررسی میزان سرمی مارکر اینهپین آ در کنار استرادیول غیر کنژوگه، آلفا فتوپروتئین و گنادوتروپین جفتی انسان به طور متوسط در ۸۰ درصد موارد به یافتن سندروم داون کمک کرده و مثبت کاذب آن پنج درصد است [۱]. به دلیل اهمیت و نقشی که این سرم در پروسه تولید مثل داشته و همچنین ترشح آن از جفت در بسیاری از مطالعات انجام شده روی علل اصلی مرگ و میرهای جنینی و نوزادی و پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله پره اکلمپسی، فشار خون بارداری، محدودیت رشد جنین، تولد زود هنگام، وزن کم هنگام تولد و زایمان به روش سزارین، در ارزیابی عملکرد جفت مورد توجه قرار می‌گیرد [۲].

در ابتدا، هیچ ارتباطی بین پیامدهای نامطلوب بارداری و اینهپین آ گزارش نشده بود [۳]. در متاتحلیلی تحت عنوان "ارتباط بین بیومارکرهای سه ماه اول و دوم غربالگری سندروم داون و پره اکلمپسی و رشد کم جنین" که در سال ۲۰۰۸ انجام شد نشان داده شد اینهپین آ در پیش گویی این دو پیامد دقت اندکی دارد [۴]. با این حال، در چندین مطالعه در خصوص رابطه بین اینهپین آ و پره اکلمپسی نشان داده شد که میزان این سرم به ویژه در پیش گویی پره اکلمپسی نقش به‌سزایی دارد [۵، ۶]. همچنین در چند مطالعه انجام شده در سال‌های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۰ نشان داده شد که میزان بالای سرم اینهپین آ در سه ماه دوم بارداری با پیامدهای نامطلوبی همچون وزن کم هنگام تولد و تولد زود هنگام مرتبط است [۷-۹].

گزارش نتایج ناهماهنگ در رابطه با میزان سرمی مارکر اینهپین آ و پیامدهای نامطلوب بارداری، لزوم انجام یک مطالعه نظام‌مند و متاتحلیل در راستای دستیابی به یک نتیجه منسجم را ایجاد می‌کند. هدف از مطالعه حاضر انجام یک مطالعه نظام‌مند و متاتحلیل در برگزیده نتایج مطالعات جدیدتر به منظور بررسی تاثیر میزان بالای سرم اینهپین آ در سه ماه اول و دوم بارداری روی پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله پره اکلمپسی، محدودیت رشد جنین، تولد زود هنگام، وزن کم هنگام تولد و زایمان سزارین بود.

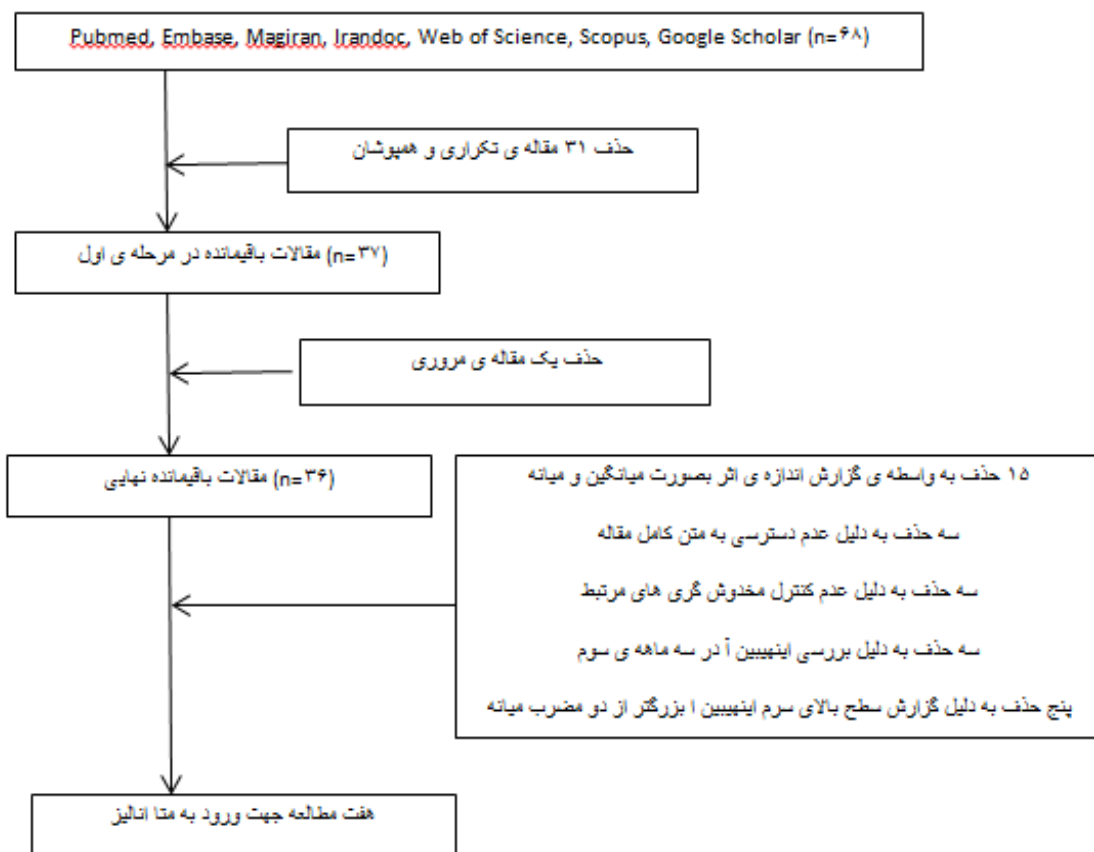
روش کار:

طراحی مطالعه: قبل از انجام جستجوی نظام‌مند، به منظور بررسی این که آیا هیچ مطالعه متاتحلیلی در زمینه تاثیر میزان سرم اینهپین آ بر پیامدهای نامطلوب بارداری انجام شده است یا خیر، یک جستار ابتدایی (Query search) در PubMed انجام شد و تنها یک مطالعه یافت شد که تاییدی بر انجام مطالعه مروری نظام‌مند و متاتحلیل در حیطه مورد نظر بود. برای انجام جستار ابتدایی به زبان فارسی، از معادل فارسی کلمات استفاده شد.

در مقادیر اندازه اثرها تنها ناشی از خطای نمونه‌گیری تصادفی بوده و تمام مطالعات یک پارامتر مشابه را اندازه‌گیری می‌کنند. در حالی که، در مطالعات با مدل اثرات تصادفی، فرض بر این است که مطالعات از جمعیت‌های مختلف گزارش شده و هرکدام اندازه اثر مطالعه خود را بررسی کرده و در نتیجه تفاوت مشاهده شده در اندازه اثرها ناشی از خطای نمونه‌گیری تصادفی و ناهمگنی اثرات واقعی بین مطالعات است. زمانی که تعداد مطالعه کم باشد و یا عدم همگنی به طور معنادار رد شده باشد، از مدل اثرات ثابت و در وضعیت نبود همگنی، برای کنترل ناهمگنی بین مطالعات از مدل اثرات تصادفی استفاده می‌شود. مقدار آریبی نشر توسط نمودار کیفی بررسی شده و به منظور ارزیابی ایستایی نتایج از تحلیل حساسیت به صورت حذف یک مطالعه و ارزیابی تغییر در پارامترهای برآوردی استفاده شد. تحلیل با کمک نرم‌افزار متاتحلیل جامع نسخه دو انجام و مقدار معناداری آماری پنج درصد در نظر گرفته شد.

پریتی، گروید و شاخص توده بدنی مادر قبل از بارداری بودند که همگی با مدل‌های خطی تعمیم‌یافته، کنترل شده بودند. در جستجوی اولیه ۶۸ مطالعه انتخاب شدند که در نهایت، نتایج هفت مطالعه مرتبط وارد متاتحلیل شدند. نحوه انتخاب هفت مطالعه در نمودار ۱ نمایش داده شده است. (نمودار ۱)

تحلیل آماری: برای ارزیابی کیفی مطالعات وارد شده در متاتحلیل از مقیاس ارزشیابی کیفی نیوکسل - اوتاوا استفاده شد. در این مقیاس، کیفیت هر مطالعه از صفر تا هفت ارزیابی می‌شود و هر چه به عدد هفت نزدیک‌تر باشد، نشان‌دهنده بالاتر بودن کیفیت مطالعه است [۱۰]. اندازه اثر به صورت نسبت شانس و فاصله اطمینان در نظر گرفته شد. نمودار جنگلی با فاصله اطمینان ۹۵٪ به همراه شاخص‌های ناهمگنی شامل I²، آماره Q و مقدار P گزارش شد. در مطالعات با مدل اثرات ثابت، فرض بر این است که تمام مطالعات روی یک جمعیت انجام شده و تفاوت موجود



نمودار ۱: فلوجارت جستجو

دو مطالعه مورد-شاهدی و پنج مطالعه کوهورت در مجموع شامل ۶۵۲۳۰ مورد مادر باردار پره اکلمپسیک، ۷۲۰۶ مورد زایمان سزارین، ۶۶۷۹ مورد محدودیت رشد جنین، ۸۶۲۱۳۱ مورد تولد

یافته‌ها:

برابر ۲/۷۷ با فاصله اطمینان (۴/۳ - ۱/۷۸) شده است (نمودار ۴).
ناهمگنی بین مطالعات وجود نداشته و آماره‌های تحلیل ناهمگنی
 $I^2=0/0$ و $P=0/47$ ، $Q=0/53$ گزارش شده‌اند.

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه اول و دوم بارداری به عنوان عامل خطر تولد زود هنگام:

متاتحلیل مدل اثرات تصادفی ناشی از ترکیب نسبت شانس
۸۶۲۱۳۱ مورد تولد زود هنگام و میزان بالای اینهیبین آ منتج به
برآورد اثر برابر ۵/۱۸ با فاصله اطمینان (۱۴/۱۷ - ۱/۸۹) شده است
(نمودار ۵). ناهمگنی بین مطالعات تایید شده و آماره‌های تحلیل
ناهمگنی $I^2=7/92$ و $P=0/001$ ، $Q=50/78$ گزارش شده‌اند. به
منظور کنترل هرچه بیشتر عدم همگنی از مدل اثرات تصادفی
استفاده شده است.

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه اول و دوم بارداری به عنوان عامل خطر وزن کم هنگام تولد:

متاتحلیل مدل اثرات ثابت ناشی ترکیب نسبت شانس ۱۹۳۳۰
وزن کم هنگام تولد و میزان بالای اینهیبین آ منتج به برآورد اثر
برابر ۷/۳۴ با فاصله اطمینان (۱۲/۲۳ - ۴/۴) شده است (نمودار ۶).
ناهمگنی بین مطالعات وجود نداشته و آماره‌های تحلیل ناهمگنی
 $I^2=0/0$ و $P=0/96$ ، $Q=0/002$ گزارش شده‌اند.
تحلیل حساسیت به صورت حذف هر بار یک مطالعه و مقایسه
آماره‌های به دست آمده در هر بار حذف انجام می‌شود. حذف
مطالعه علی محمدی در بررسی میزان بالای سرم اینهیبین آ و
پره‌اکلمپسی به همگنی بیشتر در حضور سایر مطالعات انجامیده،
در حالی که در مورد تولد زود هنگام نتایج مشابه بوده است.
نتایج تحلیل حساسیت انجام شده روی میزان بالای اینهیبین آ با
پره‌اکلمپسی و تولد زود هنگام در جدول ۲ نشان داده شده است.

زود هنگام و ۱۹۳۳۰ مورد وزن کم هنگام تولد بودند. پنج مطالعه
مقدار سرمی اینهیبین آ را در سه ماه دوم، یک مطالعه در سه ماه
اول و یک مطالعه در سه ماه اول و دوم گزارش کرده بودند. چهار
مطالعه در آسیا، یک مطالعه در کانادا، یک مطالعه در اروپا و یک
مطالعه در آمریکا انجام شده و در هفت مطالعه میزان بالای سرم
اینهیبین آ بالای دو مضرب میانگین گزارش شده است.
ویژگی‌های انتخابی هفت مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه اول و دوم بارداری به عنوان عامل خطر پره‌اکلمپسی:

متاتحلیل مدل اثرات ثابت ناشی ترکیب نسبت شانس ۶۵۲۳۰
مورد مادر باردار پره‌اکلمپسیک و میزان بالای اینهیبین آ منتج به
برآورد اثر برابر ۹/۷۷ با فاصله اطمینان (۲۴/۶۲ - ۳/۸۸) شده است
(نمودار ۲). ناهمگنی بین مطالعات وجود نداشته و آماره‌های تحلیل
ناهمگنی $I^2=43/1$ و $P=0/15$ ، $Q=5/27$ گزارش شده‌اند.

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه دوم بارداری به عنوان عامل خطر زایمان سزارین:

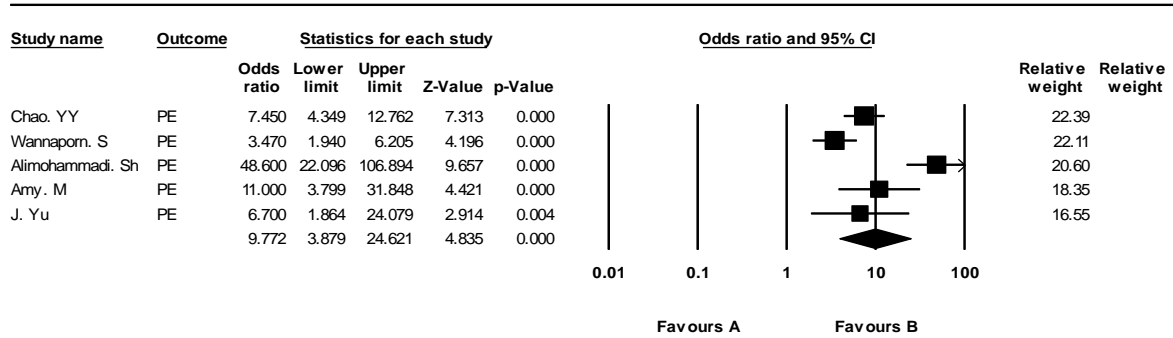
متاتحلیل مدل اثرات ثابت ناشی ترکیب نسبت شانس ۷۲۰۶ مورد
زایمان سزارین و میزان بالای اینهیبین آ منتج به برآورد اثر برابر
۱/۰۶ با فاصله اطمینان (۱/۴۱ - ۰/۸۰) شده است (نمودار ۳).
ناهمگنی بین مطالعات وجود نداشته و آماره‌های تحلیل ناهمگنی
 $I^2=0/0$ و $P=0/37$ ، $Q=0/78$ گزارش شده‌اند.

میزان بالای سرمی اینهیبین آ در سه ماه دوم بارداری به عنوان عامل خطری برای محدودیت رشد جنین:

متاتحلیل مدل اثرات ثابت ناشی ترکیب نسبت شانس ۶۶۷۹ مورد
محدودیت رشد جنین و میزان بالای اینهیبین آ منتج به برآورد اثر

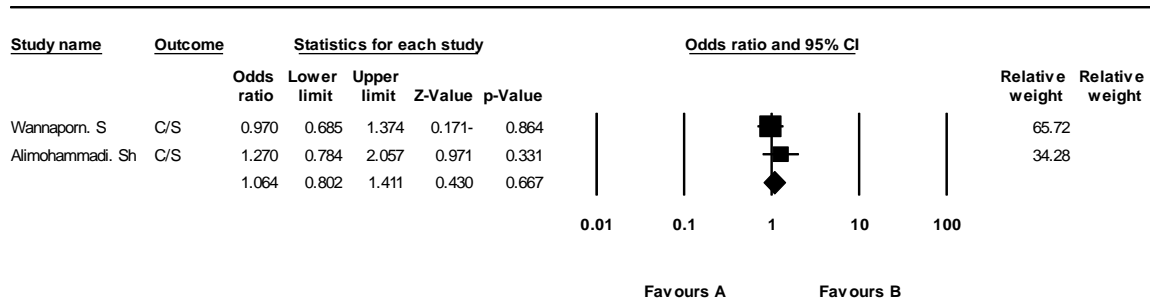
جدول ۱: ویژگی‌های انتخابی هفت مطالعه مورد-شاهدی و کوهورت وارد شده در جستجوی نظام‌مند و متاتحلیل

نویسنده [مرجع]	زبان	طرح مطالعه	تعداد نمونه	سال	مکان	سن بارداری	نمره نیوکسل - اوتاوا (نمره از ۷)
Wannaporn.S[11]	انگلیسی	کوهورت	۶۶۷۹	۲۰۱۸-۲۰۱۶	تایلند	سه ماه دوم	۶
J.YU[12]	انگلیسی	مورد-شاهدی	۶۱۳	۲۰۰۸-۲۰۰۷	چین	سه ماه دوم	۶
Natasa. T[13]	انگلیسی	مورد-شاهدی	۱۱۳۶	۲۰۰۱-۱۹۹۷	اسلواکی	سه ماه اول	۶
LL Jelliffe[14]	انگلیسی	کوهورت	۸۴۱۶۶۵	۲۰۱۰-۲۰۰۹	کالیفرنیا	سه ماه دوم	۷
Chao. YY[15]	انگلیسی	کوهورت	۱۲۱۲۴	۲۰۱۹-۲۰۱۷	چین	سه ماه دوم	۶
Amy Metcalfe[16]	انگلیسی	کوهورت	۴۵۲۸۷	۲۰۱۲-۲۰۱۰	کانادا	سه ماه اول و سه ماه دوم	۶
Alimohammadi. S[17]	فارسی	کوهورت	۵۲۷	۱۳۹۷	ایران	سه ماه دوم	۵



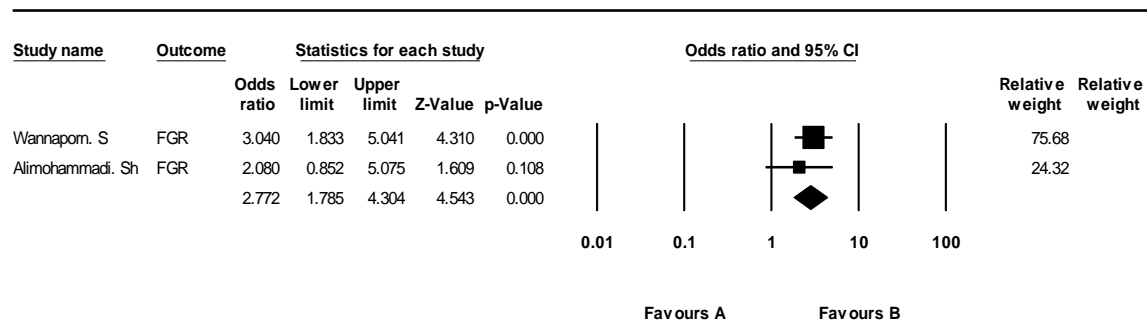
Meta Analysis

نمودار ۲: نتایج متاتحلیل شامل ۶۵۲۳۰ مورد مادر باردار پره اکلمپسک در سه ماه اول و دوم بارداری و میزان بالای سرم اینهیبین آ



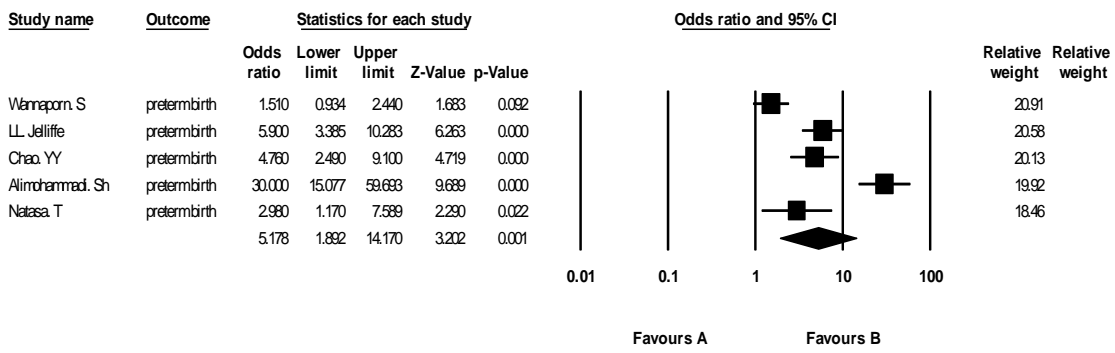
Meta Analysis

نمودار ۳: نتایج متاتحلیل شامل ۷۲۰۶ مورد زایمان سزارین در سه ماه دوم بارداری و میزان بالای سرم اینهیبین آ



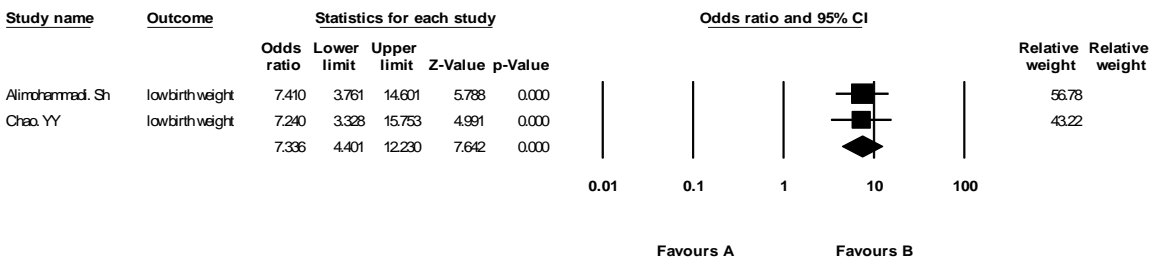
Meta Analysis

نمودار ۴: نتایج متاتحلیل شامل ۶۶۷۹ مورد محدودیت رشد جنین در سه ماه دوم بارداری و میزان بالای سرم اینهیبین آ



Meta Analysis

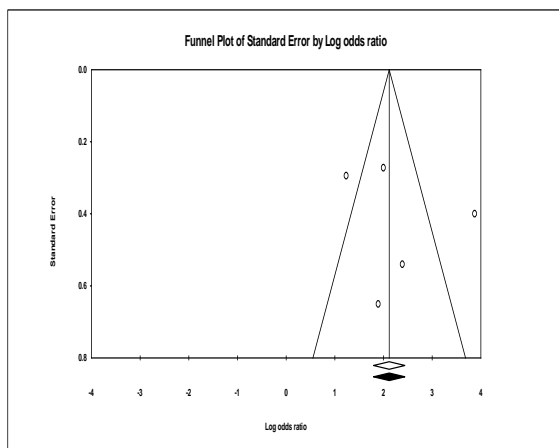
نمودار ۵: نتایج متاتحلیل شامل ۸۶۲۱۳۱ مورد تولد زود هنگام در سه ماه دوم بارداری و میزان بالای سرم اینهیبین آ



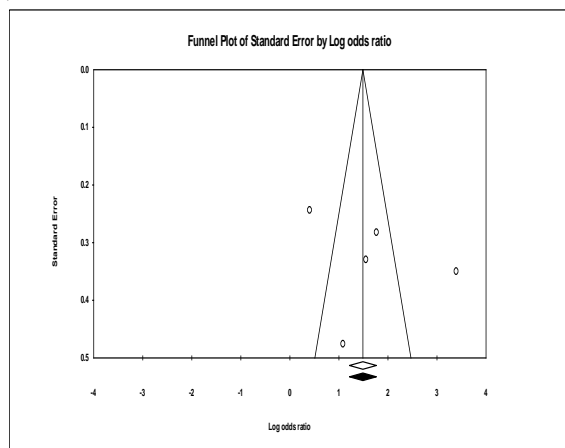
Meta Analysis

نمودار ۶: نتایج متاتحلیل شامل ۱۹۳۳۰ مورد وزن کم هنگام تولد در سه ماه اول و دوم بارداری و میزان بالای سرم اینهیبین آ

الف



ب



نمودار ۷: نمودار قیفی پیامدهای پره اکلمپسی (الف) و تولد زود هنگام (ب)

توجه: نمودار قیفی برای تحلیل هایی با حداقل سه مطالعه رسم می شوند.

جدول ۲: نتایج تحلیل حساسیت در بررسی میزان سرمی اینهیبین آ و پیامدهای نامطلوب بارداری

پیامد	حذف مطالعه	برآورد اثر		جدول ANOVA برای ناهمگنی	
		(فاصله اطمینان) نسبت شانس	I ² (درصد)	آماره Q	مقدار P
پره اکلمپسی	Chao. YY	۱۰/۵۸ (۲/۴۰-۲۷۶/۴۹)	۸۹/۳۸	۲۸/۲۴	<۰/۰۰۱
	Wannaporn. S	۱۳/۱۴ (۸/۳۵-۸۶/۵)	۸۱/۲	۱۵/۹۱	<۰/۰۰۱
	Alimohammadi. Sh	۵/۷۹ (۴/۸-۰۶/۲۷)	۴۳/۱	۵/۲۷	۰/۱۵
	Amy M	۹/۵۳(۳/۲۸-۱۳/۹۷)	۸۹/۳۶	۲۸/۱۹	<۰/۰۰۱
	J.YU	۱۰/۵۷ (۳/۳۱-۵۹/۱۱)	۸۹/۴۳	۲۸/۳۸	<۰/۰۰۱
تولد زود هنگام	Wannaporn. S	۷/۲۱ (۲/۱۸-۸۴/۲۹)	۸۶/۳۲	۲۱/۹۵	<۰/۰۰۱
	LL Jelliffe	۵/۰۲ (۱/۱۹-۳۱/۱۵)	۹۴	۴۹/۳۳	<۰/۰۰۱
	Chao. YY	۵/۳ (۱/۱۹-۱۴۵/۴)	۹۴	۵۰/۷۲	<۰/۰۰۱
	Alimohammadi. Sh	۳/۲۹ (۱/۶-۶۳/۷۸)	۸۰/۶۱	۱۵/۱۴۷	<۰/۰۰۱
	Natasa. T	۵/۸۸ (۱/۱۹-۷۸/۳۹)	۹۴	۵۰/۱	<۰/۰۰۱

توجه: به دلیل محاسبه تحلیل حساسیت به صورت حذف یک تک مطالعه، در موارد ورود تنها دو مطالعه درماتما تحلیل، آماره های تحلیل حساسیت محاسبه نمی شود.

بحث:

افزایش رخداد پره اکلمپسی و وزن کم هنگام تولد می شود که در تطابق با یافته های مطالعه حاضر است [۹].

هم سو با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، در مطالعه دیگر انجام شده روی مادران باردار ایرانی در سه ماه دوم گزارش شده است که خطر ابتلا به پره اکلمپسی و محدودیت رشد جنین به طور معناداری در مادران با مقدار اینهیبین آ بالا بیشتر بوده است [۱۹]. این در حالی است که در یک مطالعه آینده نگر دیگر انجام شده در ارومیه مشخص شد که علاوه بر قابلیت پیش گویی کندی، اینهیبین آ در پیش بینی شدت پره اکلمپسی نیز تاثیر به سزایی دارد [۲۰]. شدت پره اکلمپسی در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار نگرفته است و اگر در مطالعات آینده نگر به بررسی آن تاکید شود، بر ارزش استفاده از این مارکر افزوده خواهد شد. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۵، ارتباط بین بیومارکرهای متالوپروتوئیناز ADAM12، اینهیبین آ، فاکتور رشد جفتی و پروتئین آ مرتبط به حاملگی و توانایی پیشگویی ابتلا به پره اکلمپسی بررسی شده است و در نهایت بیان شده که بررسی هر چهار فاکتور با هم نتیجه بهتری در برآورد خطر دارند. در مطالعه حاضر میزان بالای سرم اینهیبین آ در پیش بینی پره اکلمپسی، وزن کم هنگام تولد، محدودیت رشد جنین و زایمان زود هنگام نتایج قابل قبولی ارائه کرده است. به بیان دیگر، در صورت کارایی کافی یک بیومارکر به تنهایی می توان از انجام هزینه های اضافی جلوگیری کرد. مزیت دیگر مارکر اینهیبین آ در پیش گویی عوارض بارداری، غیرتهاجمی بودن آن است و اگر در هر یک از سه ماه های اول یا دوم چک شود می تواند کمک کننده باشد. در مطالعات دیگری که به بررسی ارتباط بیومارکرهای مادری در سه ماه اول بارداری با پره اکلمپسی پرداخته بودند نشان داده شده که

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر مقدار بالای سرمی اینهیبین آ و پیامدهای نامطلوب بارداری با استفاده از نتایج هفت مطالعه استخراج شده از یک جستجوی نظام مند، شامل دو مطالعه مورد-شاهدی و پنج مطالعه کوهورت بوده است. یک مطالعه میزان سرمی اینهیبین آ را در سه ماه اول، پنج مطالعه در سه ماه دوم، و یک مطالعه در هر دو مقطع بررسی کرده اند. میزان بالای سرمی اینهیبین آ در ارتباط با شانس بالای رخداد پره اکلمپسی، محدودیت رشد جنین، تولد زود هنگام، و وزن کم هنگام تولد بوده ولی ارتباطی با زایمان سزارین نداشته است.

در یک مطالعه کوهورت جمعیتی تحت عنوان "بررسی میزان سرم اینهیبین آ و پیامدهای نامطلوب بارداری" نشان داده شده که میزان بالای این سرم در سه ماه دوم بارداری با تکامل غیرطبیعی جفت همراه بوده و همچنین خطر ابتلا به پره اکلمپسی و محدودیت رشد جنین را به طور معناداری افزایش می دهد [۷]. یافته های این مطالعه در راستای نتایج حاصل از مطالعه حاضر بوده و با توجه به تاثیری که این مارکر در تکامل و خونرسانی جفت دارد، بررسی و تحلیل آن در عوارض بارداری توجیه پذیر خواهد بود [۱۸]. با توجه به نقش این بیومارکر در تکامل جفت، باید بتوان ارتباطی بین تحلیل این آزمایش با پیامدهایی از بارداری از جمله پره اکلمپسی، محدودیت رشد جنین و وزن کم هنگام تولد که به علت اختلال در تکامل جفت ایجاد می شوند پیدا کرد. در یک مطالعه طولی دیگر که به بررسی مقدار سرم اینهیبین آ روی مادران باردار تک قلو و بدون سابقه بیماری زمینه ای در سه ماه دوم پرداخته بود، مشخص شد که میزان بالای این سرم به طور معناداری با پیامدهای نامطلوب بارداری ارتباط داشته و سبب

مطالعه حاضر اولین مورد جستجوی نظام مند و متاتحلیل در بررسی میزان سرمی اینهیبین آ روی چندین پیامد نامطلوب بارداری در سه ماه های اول و دوم بارداری محسوب می شود. در مطالعات ابتدایی ارزش پیش گویی کننده اندکی برای اینهیبین آ عنوان شده است. مطالعه حاضر منتج از ترکیب نتایج چندین مطالعه مرتبط و به روز در راستای افزایش توان و برآورد روابط واقعی بین مقدار سرم اینهیبین آ و پیامدهای نامطلوب بارداری بوده است. از آن جا که مطالعات آینده نگر از اعتبار بالاتری در بررسی روابط علت و معلولی نسبت به سایر مطالعات مشاهده ای برخوردار هستند از این رو، محدود کردن مطالعات به مطالعات کوهورت و مورد-شاهدی سبب بالا رفتن اعتبار داخلی و خارجی مطالعه شده و با اطمینان بیشتری می توان روی نتایج حاصل بحث کرد. از جمله نقاط ضعف این مطالعه از یک سو مرتبط با ویژگی های هر مطالعه نظام مند متاتحلیل و از سوی دیگر به ویژه در این مطالعه عدم دسترسی به مطالعات با نتایج منفی (عدم معناداری) چاپ نشده می باشد. همچنین عدم دسترسی به متن کامل مطالعات به دلیل عدم توانایی پرداخت های ارزی از دیگر محدودیت های مطالعه حاضر بوده است.

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر، مقدار بالای سرم اینهیبین آ (بالای دو مضرب میانه) می تواند پیشگویی کننده شانس ابتلا به پره اکلپسی، تولد زود هنگام و وزن کم هنگام تولد باشد، اما این افزایش خطر، برای زایمان سزارین قابل پیش بینی نیست.

اینهیبین آ در سه ماه اول در پیش گویی پره اکلپسی کارایی دارد. در مطالعه حاضر بین مقدار بالای سرم اینهیبین آ در هر دو سه ماه اول و دوم با چندین پیامد نامطلوب بارداری ارتباط مشاهده شده که دال بر قدرت کافی این سرم در پیش گویی مجموعه ای از پیامدهای نامطلوب بارداری است [۲۲، ۲۱].

مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۰ نشان داد که میزان بالای اینهیبین آ با خطر بالای تولد نوزاد با وزن کم هنگام تولد همراه است که در راستای نتایج حاصل از متاتحلیل حاضر است [۹].

اگرچه در مطالعه حاضر نشان داده شد که مقدار بالای سرم اینهیبین آ روی نوع زایمان سزارین تاثیری ندارد، ولی در مطالعه ای که به رابطه نوع زایمان و مقدار این سرم در ایتالیا انجام شد مشخص شد که مقدار این سرم در زایمان طبیعی به طور معناداری بالاتر از میزان آن در زایمان سزارین است [۲۳]. با توجه به این که پره اکلپسی و وزن کم هنگام تولد و کاهش رشد جنین از عوامل افزایش میزان سزارین هستند، اما افزایشی در میزان سزارین در مطالعات مشاهده نشده است، این موضوع نیاز به ارزیابی بیشتر از طریق در نظر گرفتن عوامل مخدوش کننده دارد. همچنین در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر انجام شده روی مادران باردار ۱۵ تا ۲۰ هفته در همدان نشان داده شد که مقدار بالای سرم اینهیبین آ با خطر بیشتر پره اکلپسی و وزن کم هنگام تولد در ارتباط بوده، ولی رابطه ای با نوع زایمان سزارین نداشت که هم سو با نتایج مطالعه حاضر است [۱۷].

در دو مطالعه شامل یک مطالعه کوهورت گذشته نگر و یک مطالعه مقطعی انجام شده روی مادران باردار در سن ۱۵ تا ۲۰ حاملگی نشان داده شد که میزان سرم اینهیبین آ به طور معناداری خطر تولد زود هنگام را بالا می برد که در راستای نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر است [۲۴، ۲۵].

References:

1. Alldred, S.K., et al., *First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(3).
2. Kim, S.M., et al., *Maternal serum placental growth factor combined with second trimester aneuploidy screening to predict small-for-gestation neonates without preeclampsia*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017. 56(6): p. 801-805.
3. Rodriguez, A., M.G. Tuuli, and A.O. Odibo, *First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction*. Clin Lab Med, 2016. 36(2): p. 331-51.
4. Morris, R.K., et al., *Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis*. BMC pregnancy and childbirth, 2008. 8(1): p. 33.
5. Wu, P., et al., *Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis*. International journal of molecular sciences, 2015. 16(9): p. 23035-23056.
6. Allen, R.E., et al., *Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. 182: p. 194-201.
7. Singnoi, W., et al., *A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study*. BMC pregnancy and childbirth, 2019. 19(1): p. 124.
8. Neuman, R.I., et al., *PAPP-A2 and Inhibin A as Novel Predictors for Pregnancy Complications in Women With Suspected or Confirmed Preeclampsia*. Journal of the American Heart Association, 2020. 9: p. e018219.
9. Yue, C.Y., et al., *Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome?* PLoS One, 2020. 15(5): p. e0232634.

10. GA Wells, B.S., D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. 2018.
11. Singnoi, W., et al., *A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study*. 2019. 19(1): p. 124.
12. Yu, J., et al., *Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 37(5): p. 528-33.
13. Tul, N., et al., *Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-βhCG, PAPP-A and inhibin-A*. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation with the International Society for Prenatal Diagnosis*, 2003. 23(12): p. 990-996.
14. Jelliffe-Pawłowski, L., et al., *Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015. 122(11): p. 1484-1493.
15. Yue, C.-Y., et al., *Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome?* *Plos one*, 2020. 15(5): p. e0232634.
16. Metcalfe, A., et al., *Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors*. *Prenatal diagnosis*, 2014. 34(2): p. 172-179.
17. Alimohammadi, S., et al., *Relationship between Serum Inhibin A and Pregnancy Outcomes*. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*, 2020. 27(1): p. 30-36.
18. Kim, S.M., et al., *Maternal serum placental growth factor combined with second trimester aneuploidy screening to predict small-for-gestation neonates without preeclampsia*. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017. 56(6): p. 801-805.
19. Yazdani, S., et al., *Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester*. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 2015. 29: p. 281.
20. Broumand, F., et al., *A study of the diagnostic value of Inhibin A Tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women*. *Electron Physician*, 2018. 10(1): p. 6186-6192.
21. Wu, P., et al., *Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *International journal of molecular sciences*, 2015. 16(9): p. 23035-23056.
22. Allen, R.E., et al., *Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014. 182: p. 194-201.
23. Florio, P., et al., *Activin A, inhibin A, inhibin B and parturition: changes of maternal and cord serum levels according to the mode of delivery*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(10): p. 1061-5.
24. Huang, S.Y., et al., *Is maternal serum inhibin A a good predictor in preterm labor? - Experience from a community hospital in Taiwan*. *Biomed J*, 2020. 43(2): p. 183-188.
25. Plevyak, M.P., et al., *Concentrations of serum total activin A and inhibin A in preterm and term labor patients: a cross-sectional study*. *J Soc Gynecol Investig*, 2003. 10(4): p. 231-6.

High level serum Inhibin-A in 1st and 2th pregnancy trimesters as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis

Received: 2020.10.18

Revised: 2021.03.09

Accepted: 2021.02.24

Azam Faraji¹, Saeed Alborzi², Shaghayegh Moradi Alamdarloo¹, Maryam Kasraeian¹,
Homeira Vafaei¹, Nasrin Asadi¹, Marjan Zare^{1*}

1. Maternal-Fetal Medicine Research Center, Shiraz University of Medical Science,
Shiraz, Iran

2. Infertility Research Center, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.18, No. 4, Winter 2021

Pars J Med Sci 2021;18(4):25-34

Abstract:

Introduction:

Naturally; Inhibin-A plays an important role in the reproduction, and its abnormal level can be associated with the risk of adverse pregnancy outcomes. The aim of the current study was to evaluate the effect of high level serum Inhibin-A in the first and second pregnancy trimesters on adverse pregnancy outcomes doing a systematic review and meta-analysis.

Material and Methods:

In a systematic search done in PubMed, Embrace, Magiran, Irandoc, Web of Science, Scopus, and Google Scholar in Persian and English languages since year 2000, seven articles were extracted and entered in the meta-analysis. Finally, odds ratio and confidence intervals were reported.

Results:

The current meta-analysis showed that high level of Inhibin-A increased the odds of preeclampsia (OR= 9.77, 95% C.I: 3.88-24.62); however, it did not affect on cesarean section delivery (OR= 1.06, 95% C.I: 0.80-1.41). As adverse pregnancy outcomes addressing the fetus and new born, high level of serum inhibin A increased the odds of low birth weight (OR=7.34, 95% C.I: 4.4-12.23), preterm birth (OR=5.18, 95% C.I: 1.89-14.17), and fetal growth retardation (OR=2.77, 95% C.I: 1.78-4.30).

Conclusion:

High level serum Inhibin-A in the first and second pregnancy trimesters increases the odds of preeclampsia, preterm birth, fetal growth retardation, and low birth weight; however, it does not effect on cesarean section.

Keywords: Inhibin A, Pregnancy, Systematic Review, Meta-Analysis

* Corresponding author Email: marjan.zare@gmail.com