

## Relationship between Serum Inhibin A and Pregnancy Outcomes

Shohreh Alimohammadi<sup>1</sup>, Forogh Sehat<sup>2</sup>, Jalal Porolajal<sup>3</sup>, Mohammad Faryadras<sup>4,\*</sup> 

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Epidemiology, School of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> MSc in Epidemiology, Farshchian (Sina) Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Mohammad Faryadras, Farshchian (Sina) Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: feryadresmohammad@gmail.com

### Abstract

**Received:** 27.12.2019

**Accepted:** 14.04.2020

#### How to Cite this Article:

Alimohammadi S, Sehat F, Porolajal J, Faryadras M. Relationship between Serum Inhibin A and Pregnancy Outcomes. *Avicenna J Clin Med.* 2020; 27(1): 30-36. DOI: 10.29252/ajcm.27.1.30

**Background and Objective:** Some studies have shown that abnormal levels of biomarkers may be associated with adverse pregnancy outcomes. This study aimed to investigate the association between serum levels of Inhibin A and the outcomes of pregnancy.

**Materials and Methods:** This retrospective cohort study was conducted on the data obtained from the Inhibin A of 560 pregnant women at 15 to 20 weeks of gestation in Hamadan, Iran. The levels of Inhibin A less than 0.5 and higher than 2 mmol were considered below and high, respectively. The patients were assessed in terms of birth weight, gestational age, Apgar score, preeclampsia, intrauterine fetal death, and cesarean section. The receiver operating characteristic curve level was calculated to detect adverse pregnancy complications. The data were statistically analyzed in STATA software (version 14).

**Results:** Out of the pregnant women eligible for the study, 33 (5.9%) cases were excluded due to incomplete medical record files and unavailability. Of the remaining 527 patients, 378 (71.7%), 26 (4.9%), and 123 (23.3%) ones had normal, low, had high Inhibin A levels, respectively. Patients with higher serum Inhibin A levels had a higher risk of preeclampsia, low birth weight, and prematurity, compared to those with normal or low levels ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Based on the findings of the present study, high levels of Inhibin A at 15 to 20 weeks of gestation can be associated with the risk of preeclampsia, low birth weight, and prematurity.

**Keywords:** Infant Low Birth Weight, Infant Premature, Inhibin A, Preeclampsia

## بررسی ارتباط بین سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای بارداری

شهره علی محمدی<sup>۱</sup>، فروغ صحت<sup>۲</sup>، جلال پورالعجل<sup>۳</sup>، محمد فریادرس<sup>۴\*</sup> 

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> دستیار، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> استاد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۴</sup> کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، بیمارستان فرشچیان (سینا)، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: محمد فریادرس، بیمارستان فرشچیان (سینا)، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: feryadresmohammad@gmail.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** در بعضی از مطالعات نشان داده شده است سطح غیرطبیعی بیومارکرها ممکن است با پیامد نامطلوب حاملگی همراه باشد. در این راستا مطالعه حاضر به منظور تعیین ارتباط بین سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای بارداری انجام شد.

**تاریخ دریافت مقاله:** ۱۳۹۸/۱۰/۰۶

**تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۹۹/۰۱/۲۶

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان فاطمیه همدان انجام شد. داده‌های مربوط به اینهیبین A ۵۶۰ زن باردار در هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری جمع‌آوری شد. سطح اینهیبین A کمتر از ۰/۵ میلی‌مول (MOM) پایین و بیشتر از ۲ میلی‌مول بالا در نظر گرفته شد. وزن هنگام تولد، سن حاملگی، اسکور آپگار، بروز پره‌اکلامپسی، مرگ داخل‌رحمی جنین (IUFD) و انجام سزارین در بیماران بررسی شد. برای تشخیص عوارض نامطلوب حاملگی، سطح منحنی ROC محاسبه شد. داده‌ها با نرم‌افزار stata نسخه ۱۴ تجزیه و تحلیل شدند.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

**یافته‌ها:** از بین زنان بارداری که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، ۳۳ نفر (۵/۹ درصد) به دلیل نقص داده‌ها و دردسترس نبودن از مطالعه خارج شدند. از ۵۲۷ بیمار باقی‌مانده، ۳۷۸ نفر (۷۱/۷ درصد) سطح اینهیبین A نرمال، ۲۶ نفر (۴/۹ درصد) سطح سرمی پایین و ۱۲۳ نفر (۲۳/۳ درصد) سطح سرمی بالا داشتند. بیمارانی که سطح سرمی اینهیبین A بالاتری داشتند در مقایسه با افرادی که سطح نرمال یا پایین داشتند، با اختلاف معنی‌داری خطر پره‌اکلامپسی، کم‌وزنی هنگام تولد و نارس بودن در آن‌ها بیشتر بود ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه سطح بالای اینهیبین A در هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری می‌تواند با خطر بروز پره‌اکلامپسی، کم‌وزنی هنگام تولد و نارس بودن همراه باشد.

**واژگان کلیدی:** اینهیبین A، پره‌اکلامپسی، نوزاد کم‌وزن، نوزاد نارس

### مقدمه

اینهیبین A یک هورمون گلیکوپروتئینی است که دو زیرمقیاس آلفا و بتا دارد و باعث مهار ترشح FSH از هیپوفیز قدامی می‌شود که در جفت و تخمدان ساخته می‌شود. در ارتباط با این مارکر و پیامدهای بارداری و عوارضی مثل زایمان زودرس، پارگی پیش از موعد پرده‌ها، دکولمان و محدودیت رشد جنین و پره‌اکلامپسی مطالعاتی انجام شده است [۲،۳].

اینهیبین A فرم مولکولی غالب اینهیبین در گردش خون مادر در ۴ هفته اول بارداری است که برای بررسی عملکرد جفت مارکر خوبی محسوب می‌شود. اینهیبین A در حفظ ارتباط

بارداری یکی از مهم‌ترین دوران زندگی زنان است که تجربه خوشایندی را به‌دنبال دارد. با این حال تمام بارداری‌ها بدون عارضه نیست و به تولد یک نوزاد سالم منجر نخواهند شد. بارداری ممکن است با پیامدهای ناخوشایندی همراه باشد. از طرفی دیگر، بارداری دوره‌ای بحرانی در زندگی زنان است که در آن سلامت مادر نقشی حیاتی را در سلامت جنین و نوزاد ایفا می‌کند؛ به‌گونه‌ای که وجود مشکلات زمینه‌ای، بیماری و اختلالات ایجادشده در زمان حاملگی یا عوامل بیرونی می‌تواند سلامت مادر، جنین یا هر دو را به خطر بیندازد [۱].

تقسیم شدند:

۱. اینهیبین A نرمال (حدود ۰/۵ تا ۲ میلی مول)

۲. اینهیبین A بالا (بیشتر از ۲ میلی مول)

۳. اینهیبین A پایین (کمتر از ۰/۵ میلی مول)

بیمارانی که زایمان کردند و داده‌های آن‌ها در دسترس بود، از نظر این پیامدها بررسی شدند:

پیامد اولیه: محدودیت رشد جنینی، تولد نارس و پره‌اکلامپسی؛

زایمان زودرس: زایمان زودتر از هفته ۳۷ شامل زایمان زودرس بود که مادران تحت اینداکشن قرار گرفته بودند یا اثر پره‌اکلامپسی، پارگی پرده‌ها یا زایمان زودرس خودبه‌خودی رخ می‌داد.

محدودیت رشد جنینی: وزن زیر صدک ۱۰ درصد با استفاده از منحنی‌های رشد تعیین شد.

پره‌اکلامپسی: به‌صورت فشارخون سیستمیک بیشتر یا مساوی ۱۴۰ و دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه هم‌زمان با دفع پروتئین بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بعد از ۲۰ هفته یا پروتئین +۱ یا بیشتر در دیپاستیک ادراری و یا کراتینین بیشتر از ۰/۳ و یا LBW (وزن زیر ۲۵۰۰ گرم) پیامد ثانویه: روش زایمان و وزن هنگام تولد.

### تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۴ استفاده شد. سطح معنادار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی با بیان میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی و نسبت و درصد برای متغیرهای کیفی توصیف شد. برای مقایسه ارتباط متغیرهای کیفی با یکدیگر از آزمون کای مربع یا آزمون دقیق فیشر و برای متغیرهای کمی با توجه به نتیجه آزمون کولموگروف-اسمیرنوف که از توزیع نرمال پیروی می‌کردند از آزمون تی استفاده شد. با استفاده از سطح منحنی راک (ROC)، حساسیت و ویژگی پیامدها در ارتباط با سطح اینهیبین A با نقاط برش (Cut-off) با توجه به سطح سرمی آن مشخص شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۵۶۰ نفر از زنان بارداری بررسی شدند که شرایط ورود به مطالعه را داشتند. ۳۳ نفر (۵/۹ درصد) از بیماران به دلایل متعددی از جمله در دسترس نبودن و یا تکمیل نبودن اطلاعات از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۵۲۷ بیمار بررسی شدند.

اطلاعات دموگرافیک و مشخصات بالینی و مامایی بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود میانگین سنی بیماران  $4/9 \pm 33/2$  سال و سن حاملگی در زمان اندازه‌گیری اینهیبین A  $1/2 \pm 16/6$  هفته بود. میانگین اینهیبین

مادری و جنین مورد نیاز است و جفت و دوسیدواو پرده‌های جنینی را تولید می‌کند. مرکز اصلی ترشح اکتیوین A، اینهیبین A و B و فولیستاتین در سرم مادر، بند ناف و مایع آمنیون است که نقش تنظیم Reproductive Endocrinology را در زنان باردار دارد. همچنین در تکامل جنین سطح سرمی آن در بارداری افزایش و بعد از زایمان کاهش می‌یابد. سلول‌های تروفوبلاست یک جفت رسیده اینهیبین و اکتیوین ترشح می‌کنند و این تولید و بیان mRNA اکتیوین و اینهیبین با عوامل محرک، مهارکننده و فاکتورهای رشد بسیاری در جفت تنظیم می‌شود [۴]. سطوح غیرطبیعی اینهیبین و اکتیوین در سرم مادری در پاتولوژی‌های جفتی دیده شده است [۵].

در سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌هایی در زمینه اندازه‌گیری این مارکرها بوده‌ایم تا به تشخیص نقش آن‌ها در شرایط فیزیولوژیک بارداری کمک کند و نقش احتمالی آن‌ها را در پاتونوز بیماری‌های جفتی مسجل کرده است. در حقیقت، راه‌هایی نیز برای پیشگیری، تشخیص، تعیین پیش‌آگهی و پیگیری شرایطی مانند سندرم داون، فشارخون القاشده با حاملگی، زایمان زودرس، سقط، محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) و قابلیت زنده ماندن پس از تولد مشخص شده است [۶،۷].

با توجه به اینکه در زمینه سطح سرمی اینهیبین A و عوارض حاملگی مطالعات کافی به‌ویژه در زنان باردار ایرانی انجام نشده است، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای بارداری همراه آن انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان فاطمیه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام و از بیماران شرکت‌کننده رضایت‌نامه آگاهانه دریافت شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: حاملگی تک‌قلویی، انجام تست غربالگری دوم در هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری بر اساس CRL (طول فرق سر تا دنبالچه) در سونوگرافی و شاخص توده بدنی (BMI) کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع. بیماران با حاملگی دو یا چندقلویی، مشکلات ساختاری و کروموزومی جنین در غربالگری اول و نقص لوله عصبی، سابقه بیماری‌های مادری مانند دیابت، فشارخون مزمن، اعتیاد به سیگار و الکل و بیماری زمینه‌ای و مصرف دارو به‌جز مکمل و آهن از مطالعه خارج شدند. داده‌های مربوط به اینهیبین A در افرادی بررسی شد که غربالگری دوم را انجام داده بودند. برای اندازه‌گیری سطح اینهیبین A از زنان باردار بین هفته ۱۵ تا ۲۰ حدود ۳ سی‌سی خون گرفته شد که ۲۴ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سلسیوس برای سانتی‌فیوژ پلاسما از سرم نگه داشته شد. سپس اینهیبین A با روش الیزا اندازه‌گیری شد. سطح اینهیبین A بر اساس سن مادر، وزن مادر و سن حاملگی به میلی‌مول (MOM) تبدیل شد و داده‌های مطالعه به ۳ دسته

جدول ۱: متغیرهای دموگرافیک و پایه افراد مطالعه شده

متغیر (کمی)	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۳۳/۲	۴/۹
سن حاملگی در زمان آزمایش (هفته)	۱۶/۶	۱/۲
سن حاملگی (هفته)	۳۸/۲	۲/۱
آپگار دقیقه اول	۸/۲	۰/۹
آپگار دقیقه پنجم	۸/۷	۱/۰
وزن نوزاد هنگام تولد (گرم)	۳۰۴۶/۷	۵۵۲/۹
وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم	۶۱	۱۱/۶
سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته	۹۵	۱۸/۰
متغیر (کیفی)	فراوانی	درصد
حاملگی اول	۲۰۰	۳۷/۹
پره اکلامپسی	۸۹	۱۶/۹
سزارین	۲۸۰	۵۳/۱
محدودیت رشد جنین (FGR)	۳۲	۶/۱
مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)	۲	۰/۴
سابقه سقط	۱۱	۲/۱/۹
تولد مرده	۴	۰/۸
وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم	۶۱	۱۱/۶
سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته	۹۵	۱۸/۰

A  $0.9 \pm 1.8$  با دامنه ۳ تا ۵/۱ میلی مول بود. تقریباً ۱۷ درصد از بیماران به پره اکلامپسی مبتلا شده بودند. از ۵۲۷ بیمار، ۳۷۸ نفر (۷۱/۷ درصد) اینهیبین A نرمال، ۲۶ نفر (۴/۹ درصد) سطح سرمی پایین و ۱۲۳ نفر (۲۳/۳ درصد) سطح سرمی بالا داشتند. یافته‌ها نشان داد بیماران که پیامد نامطلوب بارداری داشتند، میانگین سطح سرمی اینهیبین A در آنان بیشتر از بیماران بود که پیامد مطلوبی داشتند. در این میان بیشترین ارتباط را به ترتیب نارس بودن و پره اکلامپسی نشان داد. به دلیل تعداد کم موارد IUFD و تولد مرده، امکان مقایسه صحیح آماری در آنان فراهم نشد (جدول ۲).

بیمارانی که سطح سرمی اینهیبین A بالاتری داشتند در مقایسه با افرادی که سطح نرمال یا پایینی داشتند، با اختلاف معنی داری خطر پره اکلامپسی، کم‌وزنی هنگام تولد و نارس بودن در آن‌ها بیشتر بود. فراوانی انجام زایمان به روش سزارین در زنانی بیشتر بود که اینهیبین A بالاتری داشتند، اما هر سه گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۳).

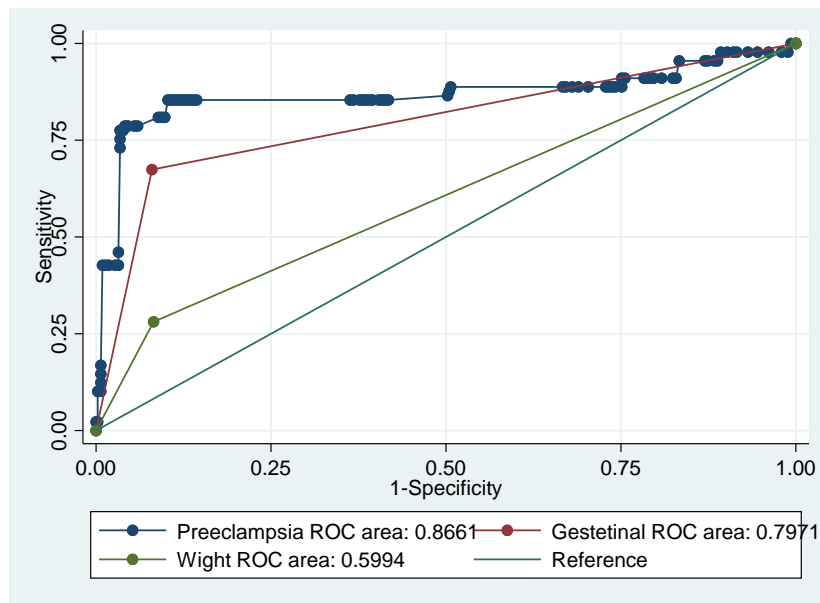
سطح منحنی راک نشان داد ۸۶ درصد از بیماران را که به پره اکلامپسی مبتلا می‌شوند، می‌توان به درستی تشخیص داد. این میزان برای نارس بودن ۷۹ درصد و برای کم‌وزنی ۵۹ درصد بود (شکل ۱).

جدول ۲: میانگین سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای حاملگی در افراد مطالعه شده

P(t-test)	انحراف معیار	میانگین	نتیجه
۰/۰۰۱	۱/۱	۲/۹	بلی
	۰/۶	۱/۵	خیر
۰/۰۰۱	۱/۱	۲/۸	بلی
	۰/۶	۱/۵	خیر
۰/۰۰۱	۱/۱	۲/۳	بلی
	۰/۸	۱/۷	خیر
۰/۵۲۸	۰/۲	۱/۶	بلی
	۰/۹	۱/۸	خیر
۰/۴۴۳	۱/۱	۱/۹	بلی
	۰/۸	۱/۸	خیر

جدول ۳: فراوانی سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای حاملگی در افراد مطالعه شده

P(chi <sup>2</sup> )	بالا (n=۱۲۳)	پایین (n=۲۶)	نرمال (n=۳۷۸)
۰/۰۰۱	۷۶ (۶۱/۸)	۲ (۷/۷)	۱۱ (۲/۹)
۰/۰۰۱	۳۸ (۳۰/۹)	۷ (۲۶/۹)	۱۶ (۴/۲)
۰/۰۰۱	۷۵ (۶۱/۰)	۶ (۲۳/۱)	۱۴ (۳/۷)
۰/۷۷۰	۲ (۱/۶)	۱ (۳/۸)	۸ (۲/۱)
۰/۱۲۳	۱۲ (۹/۸)	۲ (۷/۷)	۱۸ (۴/۸)
۰/۳۵۶	۷۱ (۵۷/۷)	۱۱ (۴۲/۳)	۲۰۹ (۵۵/۳)



شکل ۱: سطح منحنی راک برای پره‌اکلامپسی، کم‌وزنی و نارس بودن

جدول ۴: تعیین نقطه برش اینهیبین A برای حساسیت و ویژگی پیامدهای حاملگی (درصد)

نقطه برش	حساسیت	ویژگی	طبقه‌بندی صحیح بیماران*	LR <sup>+</sup>	LR <sup>-</sup>
۰/۵	۹۷/۷	۰/۲	۲۰	۱/۰	۰/۶
۱/۵	۸۶/۵	۴۹/۸	۵۶	۱/۷	۰/۳
۲	۸۵/۴	۸۹/۳	۸۹	۷/۹	۰/۲
۰/۵	۹۶/۷	۳/۶	۱۴	۱	۹۰
۱/۵	۶۸/۸	۴۵/۳	۴۸	۱/۲	۰/۹
۲	۶۲/۳	۸۲/۲	۸۰	۳/۴	۰/۴
۰/۵	۹۳/۷	۳۰	۱۹	۰/۹	۲/۰
۱/۵	۸۳/۱	۴۹/۵	۵۷	۱/۶	۰/۳
۲	۷۸/۹	۸۸/۹	۸۷	۷/۱	۰/۲

\*Correctly Classified

نشان داد می‌توان با اندازه‌گیری سطح سرمی اینهیبین A، ۸۶ درصد از افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی، ۷۹ درصد از تولدهای نارس و تقریباً ۶۰ درصد از نوزادان کم‌وزن را شناسایی کرد.

مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد افزایش اینهیبین A در سه ماه دوم بارداری با عوارض و پیامدهایی برای مادران، جنین و نوزادان همراه است. بیشتر مطالعات انجام‌شده در زمینه مارکرهای سرمی زنان باردار و پیامدهای بارداری در کشورهای غربی بوده است. مطالعات محدودی در مناطق دیگر انجام شده است. نتایج یک مطالعه متآنالیز از ۳۰ مطالعه انتخاب‌شده توسط آلن و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد افزایش سطح سرمی اینهیبین A با نسبت شانس ۳/۶ برابری (۱/۷-۷/۶) پره‌اکلامپسی همراه است [۸]. در مطالعه‌ای در ارومیه که برومند و همکاران در سال ۲۰۱۸ انجام دادند سطح سرمی اینهیبین A ۳۰۰ زن باردار اندازه‌گیری شد که در سه ماه دوم بارداری بودند. از بین آن‌ها ۱۲ نفر به پره‌اکلامپسی مبتلا شده بودند که همگی سطح سرمی اینهیبین A بیش از ۱/۲۵ داشتند. پژوهشگران نتیجه

نقاط برش اینهیبین A در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشخص است نقطه برش ۰/۵ با حساسیت بالای ۹۰ درصد برای پره‌اکلامپسی، کم‌وزنی و نارس بودن همراه بود که البته با ویژگی پایین همراه می‌شد. از سویی دیگر نقطه برش ۲ با ویژگی بالا (تشخیص افراد سالم) و حساسیت کم (تشخیص بیماران) همراه بود.

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی اینهیبین A و پیامدهای بارداری و عوارض همراه آن انجام شد. یافته‌های مطالعه به‌اختصار نشان داد مادران بارداری که در هفته ۱۶ تا ۲۰ بارداری سطح سرمی اینهیبین A بیش از ۲ میلی‌مول داشتند با اختلاف معنی‌داری نسبت به مادرانی که سطح سرمی نرمال یا پایین داشتند، با خطر بروز پره‌اکلامپسی، تولد نارس و کم‌وزنی مواجهه می‌شوند. در مقابل، سطح سرمی کمتر از ۰/۵ میلی‌مول نمی‌تواند با عارضه جدی برای مادران و نوزادان همراه باشد. همچنین یافته‌ها

حاملگی پایین و پره اکلامپسی متفاوت است. ارتباط بین افزایش اینهیبین A و عوارض حاملگی هنوز به درستی روشن نشده است. فیتزجرالد و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند افزایش این مارکر سرمی در سه ماه دوم حاملگی ممکن است باعث کندي تسريع در تمايز villous cytotrophoblast شود [۱۷].

### نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که اندازه‌گیری مارکرهای سرمی در سه ماه اول به‌ویژه برای مادرانی که در معرض خطرات بارداری هستند، برای مدیریت و پیشگیری عوارض بارداری ارزشمند است. یکی از مارکرهای سرمی که افزایش آن با عوارض مادری، جنینی و نوزادی مطرح است، اینهیبین A است که به نظر می‌رسد با افزایش خطر پره اکلامپسی در زنان باردار همراه است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دوره دکتری تخصصی جراحی زنان و زایمان مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۹۰۲۳۰۱۲۲۸ گرفته شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و بیماران ارجمندی که در انجام این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی کنند.

### تضاد منافع

این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان نداشته است.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1398.667 تأییدیه دارد. همچنین از تمام افراد رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شده است.

### سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): تدوین چارچوب کلی طرح، ویرایش علمی مقاله ۵۰ درصد، نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): تدوین پروپوزال، بازنگری متون و مشارکت در نگارش مقاله ۳۰ درصد، نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): تحلیلگر آماری و تدوین روش‌شناسی طرح ۱۰ درصد، نویسنده چهارم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات، نگارش و ویرایش فنی مقاله ۱۰ درصد.

### حمایت مالی

این پروژه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

گرفتند سطح سرمی اینهیبین A مادر در غربالگری دوم می‌تواند پره اکلامپسی را در زنان باردار پیش‌بینی کند [۹]. این یافته با یافته‌های مطالعه حاضر همسو است.

در مطالعه دیگری در تایلند که سینگونی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند همانند مطالعه حاضر سطح سرمی اینهیبین A بیش از ۲ میلی‌مول بالا در نظر گرفته شد. آنان مشاهده کردند که خطر بروز نسبی پره اکلامپسی ۳/۴۷، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۲/۱۳ - ۳/۰۴) و خطر تولد نارس ۱/۵۱ (۱/۰۱ - ۲/۲۶) است [۱۰]. یافته‌های این مطالعه همچنین نشان داد سطح سرمی کمتر از ۰/۵ نمی‌تواند با عوارض حاملگی مرتبط باشد که با یافته‌های مطالعه ما همسو است.

در مطالعه آینده‌نگر لنتس و همکاران در سال ۲۰۱۹ در کانادا نیز نشان داده شد غلظت بالای صدک ۹۵ سطح سرمی اینهیبین A در برابر صدک ۵ با افزایش خطر نسبی ۲/۳ برابری برای عوارض و مرگ‌ومیر حاملگی می‌تواند همراه باشد [۱۱].

در مطالعه لامبرت و همکاران در ایالات متحده سطح سرمی اینهیبین A بیشتر از ۱/۳۶ میلی‌مول با خطر بروز پره اکلامپسی همراه بود [۱۲]. در مطالعه موتوکریشنا و همکاران نیز نشان داده شد میانگین سطح سرمی اینهیبین A در ۲۰ مادر با بارداری نرمال ۰/۳۶ ng/ml و در ۲۰ بیمار پره اکلامپسی ۳ ng/ml است [۱۳]. با این حال در یک مطالعه موردشاهدی میانگین سطح سرمی در بیماران مبتلابه پره اکلامپسی یا فشارخون بارداری با گروه کنترل قابل‌مقایسه بود [۱۴].

پره اکلامپسی عوارض پری‌ناتال متعددی نظیر آپگار پایین، مرگ داخل‌رحمی، وزن کم هنگام تولد و بستری بیشتر در NICU را به دنبال دارد. تشخیص زودهنگام و اداره درست پره اکلامپسی می‌تواند عوارض و مرگ‌ومیر نوزاد را کاهش دهد [۱۵، ۱۶]. این یافته محتمل است که دیگر عوارض مشاهده‌شده در بیماران مطالعه حاضر مانند کم‌وزنی هنگام تولد و تولد نارس، محدودیت رشد جنین به دلیل پره اکلامپسی در این بیماران باشد. ما در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که چنانچه نقطه برش اینهیبین A را ۲ میلی‌مول در نظر بگیریم، می‌توانیم تقریباً ۹۰ درصد از مادرانی را که در معرض خطر پره اکلامپسی و تولد نارس هستند و ۸۰ درصد از کم‌وزنی هنگام تولد را تشخیص دهیم. با این حال انتخاب نقطه برش به دیگر ویژگی‌های بالینی بیماران و درمان‌های در دسترس بستگی دارد. چنانچه نقطه برش کمتری در نظر بگیریم، احتمال تشخیص بیماران بیشتر می‌شود و مثبت کاذب افزایش می‌یابد. با انتخاب نقطه برش بالاتر نیز منفی کاذب بیشتر می‌شود.

از یافته‌های دیگر مطالعه حاضر خطر بالای کم‌وزنی در مادرانی بود که سطح سرمی اینهیبین A بالاتری داشتند که ممکن است به دلیل خطر بیشتر پره اکلامپسی در این مادران باشد. این مسئله از نظر بالینی اهمیت دارد که کم‌وزنی ناشی از پره اکلامپسی باشد یا تولد نارس؛ زیرا مدیریت درمان با سن

## REFERENCES

1. Cochrane L, Brumpton K, Winter S, Bell K, Burnham H, Wadwell K, et al. Prevalence and outcomes of overweight and obesity among pregnant women in rural Queensland. *Aust J Rural Health*. 2019;**27**(2):164-9. PMID: 30950131 DOI: 10.1111/ajr.12495
2. Lockwood G, Ledger W, Barlow D, Groome N, Muttukrishna S. Measurement of inhibin and activin in early human pregnancy: demonstration of fetoplacental origin and role in prediction of early-pregnancy outcome. *Biol Reprod*. 1997;**57**(6):1490-4. PMID: 9408259 DOI: 10.1095/biolreprod57.6.1490
3. Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med*. 2007;**232**(8):993-1004. PMID: 17720945 DOI: 10.3181/0612-MR-291
4. Hashimoto O, Nakamura T, Shoji H, Shimasaki S, Hayashi Y, Sugino H. A novel role of follistatin, an activin-binding protein, in the inhibition of activin action in rat pituitary cells endocytotic degradation of activin and its acceleration by follistatin associated with cell-surface heparan sulfate. *J Biol Chem*. 1997;**272**(21):13835-42. PMID: 9153241 DOI: 10.1074/jbc.272.21.13835
5. de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, Phillips DJ. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2002;**8**(6):529-41. PMID: 12498423 DOI: 10.1093/humupd/8.6.529
6. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;**30**(10):918-32. PMID: 19038077 DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32973-5
7. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first-and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;**208**(6):492.e1-11. PMID: 23395922 DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.012
8. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;**182**:194-201. PMID: 25305662 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027
9. Broumand F, Lak SS, Nemati F, Mazidi A. A study of the diagnostic value of Inhibin A Tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women. *Electron Physician*. 2018;**10**(1):6186-92. PMID: 29588818 DOI: 10.19082/6186
10. Singnoi W, Wanapirak C, Sekararathi R, Tongsong T. A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;**19**(1):124. PMID: 30971214 DOI: 10.1186/s12884-019-2266-y
11. Lentz EJ, Park AL, Langlois AW, Huang T, Meschino WS, Ray JG. Risk of severe maternal morbidity or death in relation to prenatal biochemical screening: population-based cohort study. *Am J Perinatol*. 2019;**14**:333. PMID: 31412403 DOI: 10.1055/s-0039-1694731
12. Lambert-Messerlian GM, Silver HM, Petraglia F, Luisi S, Pezzani I, Maybruck WM, et al. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 2000;**7**(3):170-4. PMID: 10865185 DOI: 10.1016/s1071-5576(00)00050-2
13. Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, Moodley J, Groome N, Rodeck C. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;**64**(4):469-73. PMID: 16584522 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02476.x
14. Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Reis FM, Diblasio AM, Petraglia F, Canick JA. Mechanism of increased maternal serum total activin a and inhibin a in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;**9**(5):308-12. PMID: 12383916 DOI: 10.1016/s1071-5576(02)00165-x
15. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;**365**(9461):785-99. PMID: 15733721 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2
16. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;**376**(9741):631-44. PMID: 20598363 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
17. Fitzgerald B, Levytska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta*. 2011;**32**(4):339-45. PMID: 21388678 DOI: 10.1016/j.placenta.2011.01.018