

بررسی ارزش اندازه گیری حجم متوسط پلاکت سه ماهه اول و سوم بارداری در تشخیص پره اکلامپسی

*دکتر مریم کاشانیان: دانشیار گروه زنان و مامایی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. (*نویسنده مسئول).
maryamkashanian@yahoo.com

دکتر مریم حجاران: رزیدنت گروه زنان و مامایی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. maryamhajjaran@gmail.com

دکتر افسانه قاسمی: استادیار گروه زنان و مامایی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. drghasemigyn@gmail.com

دکتر الهه سادات خاتمی: رزیدنت گروه زنان و مامایی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۱

چکیده

زمینه و هدف: پره اکلامپسی (pre-eclampsia) یکی از عوارض مهم دوران بارداری بوده و هم چنین یکی از علل مهم مرگ و میر مادری محسوب می شود. در حال حاضر هیچ آزمون ساده ای برای پیش بینی پره اکلامپسی در دسترس نیست و ردیابی پره اکلامپسی تنها با معاینات مکرر در زمان بارداری و اندازه گیری فشار خون و آنالیز ادراری اتفاق می افتد. شواهد نشان داده است که حجم متوسط پلاکتی به عنوان یک شاخص موثر در تشخیص زودرس پره اکلامپسی می تواند در شناسایی مادران در معرض خطر کمک کننده باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارزش پیشگویی حجم متوسط پلاکتی طی سه ماهه اول و سوم بارداری برای وقوع پره اکلامپسی می باشد.

روش کار: مطالعه به صورت کوهورت آینده نگر بر روی ۳۰۴ زن حامله در هفته ۹-۱۲ بارداری صورت گرفت. پس از انتخاب مادران بر اساس معیارهای ورود و خروج، نمونه خون جهت بررسی حجم متوسط پلاکت در سه ماهه اول و سپس مجدداً در سن حاملگی ۲۶-۲۸ هفته اخذ و تا زمان زایمان پیگیری شدند. در پایان بروز پره اکلامپسی تعیین و حجم متوسط پلاکت سه ماهه اول و سوم بارداری در دو گروه پره اکلامپسی و گروه با فشار خون طبیعی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: از ۳۰۴ نفر ۳۵ نفر (۱۱/۵٪) مبتلا به پره اکلامپسی شدند. متوسط حجم پلاکت در سه ماهه اول در مادران مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری بیش از گروه مادران با حاملگی طبیعی بود (۱۰۲±۱۷/۰۶ در مقابل ۹۱/۶۸±۱۷/۰۹، $P=0/008$). هم چنین متوسط حجم پلاکت در سه ماهه سوم در مادران مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری بیش از گروه مادران با حاملگی طبیعی بود (۱۰۱/۱۶±۱۷/۲۳ در مقابل ۹۱/۶۲±۱۷/۱۲، $P=0/009$). سطح زیر منحنی ROC (Receiver Operating Characteristics) جهت تشخیص حجم متوسط پلاکت در سه ماهه اول و سوم ۰/۶۴ به دست آمد.

نتیجه گیری: حجم متوسط پلاکت در زنان مبتلا به پره اکلامپسی بالاتر است ولی شاخص مناسبی برای پیشگویی پره اکلامپسی نیست.

کلیدواژه ها: پره اکلامپسی، حجم متوسط پلاکتی، فشار خون بارداری.

مقدمه

مادران در سراسر جهان به شمار می رود (۱ و ۲). در پره اکلامپسی مقاومت عروق سیستمیک مادری و فعالیت پلاکت ها افزایش یافته و یک کاهش در جریان خون جفت به وجود می آید (۳). تاکنون علت دقیق آن مشخص نشده است. با این حال اختلال عملکرد سیستمیک سلول های آندوتلیال مادر نقش کلیدی در بروز پره اکلامپسی دارد (۴). پره اکلامپسی با خطر فزاینده جداشدگی جفت، نارسایی حاد کلیوی، عوارض مغزی-عروقی و قلبی-عروقی، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) (Disseminated Intervascular Coagulation) و مرگ مادر همراه است (۳). به طور کلی تشخیص اولیه پره

پره اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی بارداری است که با فشار خون بالا و پروتئینوری بعد از هفته بیستم حاملگی شناخته میشود. پره اکلامپسی در ۵-۷٪ زنان باردار رخ می دهد. این بیماری یکی از سه علت عمده مرگ و میر مادران و همچنین از علل مهم عوارض عمده جنینی، نوزادی و مادری محسوب می شود (۱). پره اکلامپسی با کاهش خون رسانی به اعضای ثانویه بدن، اسپاسم عروقی (Vasospasm) و فعال شدن آندوتلیوم مشخص و موجب عارضه دار شدن ۳-۷٪ از حاملگی ها می شود و یک علت عمده بیماری زایی (morbidity) و مرگ و میر (mortality)

نشان‌گر افزایش رشد مگاکاریوسیت‌ها (Megacaryocytes) در مغز استخوان و پاسخ به استرس کاهش تعداد پلاکت‌ها در گردش خون (Thrombocytopenia) است که منجر به تولید پلاکت‌های بزرگ و جوان می‌گردد. بنابراین MPV به طریق مشابهی مانند رتیکولوسیت‌ها (Reticulocytes) عمل می‌کند. شواهد حاکی از آن است که متوسط MPV در مادران مبتلا به پره اکلامپسی بیش از مادرانی هستند که حاملگی طبیعی دارند (۹-۱۱). با این حال اختلاف نظر در این زمینه وجود دارد و برخی از مطالعات این یافته‌ها را تایید نمی‌کنند.

با توجه به این مساله، امروزه هیچ آزمون ساده‌ای در دردسترس نیست و ردیابی پره اکلامپسی تنها با معاینات مکرر در بارداری‌های دیررس برای اندازه‌گیری فشار خون و آنالیز ادراری اتفاق می‌افتد. گرچه این رویکرد هزینه‌بر بوده و حساسیت و ویژگی خاصی ندارد، با این حال به نظر می‌رسد در صورت دقت حجم متوسط پلاکتی به عنوان یک شاخص موثر در تشخیص زودرس پره اکلامپسی می‌تواند در شناسایی مادران در معرض خطر کمک کننده باشد. لذا با توجه به مطالب فوق برآن شدیم تا با انجام مطالعه، ارزش پیشگویی کننده حجم متوسط پلاکت رادر تشخیص پره اکلامپسی و زایمان زودرس بسنجیم و از این طریق بتوانیم با به‌دست آوردن یک نقطه برش (cut of point) مناسب حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی این پارامتر را جهت تشخیص زود هنگام پره اکلامپسی استفاده نماییم.

روش کار

مطالعه به صورت کوهورت آینده‌نگر بر روی ۳۰۴ زن حامله و در فاصله زمانی اسفند ۱۳۸۸ لغایت اسفند ۱۳۸۹ و در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران صورت گرفت. حجم نمونه با استفاده از فرمول زیر ۳۰۰ نفر تعیین گردید.

$$n=2(Z1-\alpha/2+Z1-6)2\sigma^2/d2$$

$$\alpha=0.05, \beta=0.2, \sigma=0.7, d=0.1\sigma\alpha$$

معیارهای ورود شامل زنان بارداری بود که در سه ماهه اول بین ۹ تا ۱۲ هفته و سه ماهه دوم

اکلامپسی و شناسایی موارد در معرض خطر و تحت نظر قرار دادن این دسته از مادران از اهمیت به‌سزایی برخوردار است.

تشخیص پرفشاری خون در حاملگی زمانی مطرح می‌شود که اولین بار در طی بارداری فشارخون به ۱۴۰/۹۰ میلی‌مترجیوه برسد. حداقل معیارهای لازم برای پره اکلامپسی پرفشاری همراه با پروتئینوری می‌باشد (۲). براساس شواهد موجود کاهش خون رسانی جفتی برای توضیح پاتوفیزیولوژی این بیماری کافی نیست. در واقع پره اکلامپسی دارای جز دیگری نیز می‌باشد، سندرم مادری که در اختلال در رشد داخل رحمی (IUGR) و زایمان زودرس دیده نمی‌شود (۵).

تاکنون انواع مختلفی از مشخصه‌های بیولوژیک، بیوشیمیایی و بیوفیزیکی، در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی مطرح شده و به منظور پیش‌بینی وقوع آن به کار رفته‌اند. محققان سعی کرده‌اند مشخصه‌های زودرس اختلال در تشکیل جفت، کاهش انتشار مواد از جفت (Perfusion)، اختلال عملکرد و فعال سازی سلول آندوتلیال و فعال سازی انعقاد را شناسایی نمایند. تقریباً تمامی این تلاش‌ها منجر به راهبردهای آزمایش‌های غربالگری با حساسیت پایین برای پیش‌بینی پره اکلامپسی شده‌اند. در حال حاضر آزمون‌های غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای تشخیص پره اکلامپسی وجود ندارد.

یکی از روش‌های اخیر در پیش‌گویی و تشخیص زودرس این عارضه سنجش حجم متوسط پلاکتی در سه ماهه اول بارداری است. در حاملگی‌های نرمال مقدار کمی افزایش در تجمع پلاکتی مشاهده می‌شود که به دلیل افزایش تعداد و حجم پلاکت‌ها بوده است (۶-۸). در پره اکلامپسی افزایش اندازه پلاکتی یکی از تظاهرات شایع است (۸). حجم متوسط پلاکتی (MPV= Mean Platelet Value) ارتباط غیر خطی با تعداد پلاکت‌ها داشته، نشان‌گر باز چرخش آن‌ها است و با افزایش تخریب در خون محیطی این حجم افزایش و با نارسایی در تولید پلاکتی در مغز استخوان کاهش می‌یابد. در واقع MPV بالا

حجم متوسط پلاکتی (MPV) نشانگر فعالیت و عملکرد پلاکت هاست و یک ارتباط غیرخطی با تعداد پلاکت ها دارد. میزان نرمال آن $7/2 - 11/1$ می باشد. روش اندازه گیری آن با دستگاه آنالیزور شمارش کامل خون به طریق $MPV (fl) = (Tct/Trc) \times 10$ محاسبه می شود که $Tct = platelet distribution index (PDW) \times Trc$ و شاخص انتشار پلاکت $PDW = (volume \% of platelets Thrombocrit (Tct))$ و تعداد پلاکت $(Trc = platelet count)$ اطلاعات گردآوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS16 تجزیه و تحلیل گردید.

داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد فراوانی آورده شده است. برای مقایسه داده‌های کمی بین دو گروه با توجه به تبعیت از توزیع نرمال از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کیفی بین دو گروه مقایسه از روش آماری کای دو (Chi-square) استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه در حدود $0/05$ در نظر گرفته شده است. به منظور تعیین دقت تشخیص منحنی ROC (Receiver Operating Characteristics) ترسیم و سطح زیر منحنی محاسبه شد. شایان ذکر است که در حداکثر دقت (حساسیت 100% و ویژگی 100%) بایستی سطح زیر منحنی ۱ و در کمترین دقت که کاملاً تشخیص بر حسب شانس خواهد بود، سطح زیر منحنی برابر با $0/5$ می باشد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۰۴ نفر مطالعه را تمام کردند، که از این میان ۳۵ نفر ($11/5\%$) به پره اکلامپسی مبتلا شدند.

بین دو گروه از نظر سن، سن حاملگی در اولین نمونه‌گیری، تعداد زایمان زنده، تعداد پلاکت تفاوت آماری معنی دار وجود نداشت (جدول ۱). در شکل ۱ منحنی ROC جهت تعیین دقت حجم متوسط پلاکت در سه ماهه اول و سوم بارداری برای تشخیص پره اکلامپسی ترسیم شده است. سطح زیر منحنی در هر دو حالت سه ماهه

بین ۲۶ تا ۲۸ هفته بارداری جهت معاینه پیش از تولد (Prenatal) به درمانگاه پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی مراجعه نمایند و رضایت از ورود به مطالعه داشته باشند.

معیارهای خروج شامل هر گونه سابقه از یک بیماری سیستمیک (هیپرتانسیون، دیابت قندی، انواع بیماری‌های کلاژن واسکولار، بیماری ایسکمیک قلبی، بیماری کلیوی شامل انواع گلوومرولونفریت، انسداد عروق اصلی کلیه و بیماری‌های کبدی) و مصرف داروهای مهار کننده سیستم ایمنی، ضدانعقاد و نیز سابقه ای از یک مشکل بارداری قبلی مثل حاملگی‌های از دست رفته مکرر (به صورت سقط یا مرگ داخل رحمی جنین)، پره اکلامپسی قبلی، سابقه زایمان زودرس IUGR و مصرف سیگار بودند.

نمونه‌گیری به روش سر شماری صورت گرفت و حجم نمونه شامل کلیه زنان بارداری بود که در سه ماهه اول بین ۹ تا ۱۲ هفته جهت معاینه پره ناتال به درمانگاه پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی مراجعه نمودند. حجم نمونه ۳۰۰ مورد برای انجام پژوهش کافی بر آورد شد. از کلیه بیماران رضایت از ورود به مطالعه گرفته شد و انجام بررسی برای آنان هزینه ای در بر نداشت.

پیگیری بیماران به طور روتین به صورت ماهانه تا ۳۲ هفتگی، سپس هر دو هفته یک بار تا ۳۶ هفتگی و پس از ۳۶ هفته، هفته‌ای یک بار تا ختم بارداری صورت گرفت. برای کلیه زنان یکبار CBC در اولین ویزیت سه ماهه اول (۹ الی ۱۲ هفته) و یک بار نیز در سه ماهه دوم (۲۶ الی ۲۸ هفته) انجام گرفت و سپس کلیه زنان از نظر بروز پره اکلامپسی تا زمان زایمان پیگیری شدند. در انتهای مطالعه نمونه به ۲ گروه تقسیم می شدند. گروه اول زنانی که در طول بارداری سالم بوده و دچار پره اکلامپسی نشدند و دوم زنانی که در طی بارداری دچار پره اکلامپسی شدند. سپس در بین این دو گروه ارزش تشخیصی MPV جهت دستیابی به تفاوتی معنی دار بررسی گردید. پره اکلامپسی با افزایش فشارخون بیش از $140/90$ بعد از هفته ۲۰ بارداری همراه با پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعت تعریف گردید.

جدول ۱- مشخصات زنان در دو گروه

مشخصات	گروه پره اکلامپسی تعداد= ۳۵	گروه با فشار خون طبیعی تعداد= ۲۶۹	p-value
سن (سال) (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۲۷/۷ \pm ۶/۱	۲۶/۹ \pm ۵/۴	۰/۴۱۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۳۰/۱ \pm ۴/۸	۲۹/۵ \pm ۴/۷	۰/۵۱۵
تعداد زایمان زنده تعداد (در صد)	۲۰ (۵۷/۱٪)	۱۱۰ (۴۰/۹٪)	
۱			
۲	۵ (۱۴/۳٪)	۸۸ (۳۲/۷٪)	۰/۰۷
۳	۳ (۸/۶٪)	۴۱ (۱۵/۲٪)	
۴ و بیشتر	۷ (۲۰٪)	۳۰ (۱۱/۲٪)	
سن بارداری (هفته) در اولین نمونه گیری (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۱۰/۵ \pm ۱	۱۰/۶ \pm ۱/۲	۰/۵۳۰
سن حاملگی در زمان زایمان (هفته) (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۳۳/۷ \pm ۲/۸	۳۸/۷ \pm ۱/۲	<۰/۰۰۱
وزن هنگام تولد نوزاد (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۲۱۲۴/۲ \pm ۷۰۸	۳۲۶۳/۱ \pm ۴۳۹/۹	<۰/۰۰۱
تعداد پلاکت ($10^3/m^3$) (میانگین \pm انحراف استاندارد)	۱۹۶/۸ \pm ۶۰	۲۰۷/۹ \pm ۵۲/۷	۰/۲۵۲
تعداد پلاکت ($10^3/m^3$) (میانگین \pm انحراف استاندارد) در سه ماهه اول بارداری	۱۸۵/۶ \pm ۶۰/۱	۲۰۱/۳ \pm ۶۰/۷	۰/۱۵۰
تعداد پلاکت ($10^3/m^3$) (میانگین \pm انحراف استاندارد) در سه ماهه سوم بارداری (f) MPV	۱۰/۲ \pm ۱/۰۶	۹/۶۸ \pm ۱/۰۹	۰/۰۰۸
(میانگین \pm انحراف استاندارد) در سه ماهه اول بارداری (f) MPV	۱۰/۱۶ \pm ۱/۲۳	۹/۶۲ \pm ۱/۱۲	۰/۰۰۹
(میانگین \pm انحراف استاندارد) در سه ماهه سوم بارداری			

جدول ۲- حساسیت و ویژگی Cut-off point های مختلف حجم متوسط پلاکت (سه ماهه اول) در تشخیص پره اکلامپسی

Cut-off	حساسیت (%)	ویژگی (%)	حجم قابل پیش بینی مثبت (%)	حجم قابل پیش بینی منفی
۷	٪۱۰۰	٪۱/۱	٪۶/۴	٪۱۰۰
۸	٪۹۷/۱	٪۷/۷	٪۶/۷	٪۱۰۰
۹	٪۳۰	٪۹۲	٪۷/۹	٪۹۸/۲
۱۰	٪۶۵	٪۶۴	٪۷/۶	٪۹۴/۵
۱۰/۵	٪۶۱/۳	٪۸۰	٪۱۱/۸	٪۹۵/۲
۱۱/۱*	٪۵۸	٪۹۱/۲	٪۲۱/۴	٪۹۵/۳
۱۱/۳	٪۳۱/۳	٪۹۱/۷	٪۲۰/۴	٪۹۵/۴
۱۱/۷	٪۳۱/۱	٪۳۱	٪۱۴	٪۹۴

زیر منحنی در حدود ۰/۵ بوده و هیچگونه ارزش تشخیصی ندارد.

در جدول ۲ و ۳ نیز حساسیت و ویژگی نقطه برش های مختلف برای حجم متوسط پلاکتی طی سه ماهه اول یا سوم آورده شده است. با توجه به عدم تفاوت حجم متوسط پلاکت طی دو زمان مورد بررسی و عدم تغییرات قابل توجه طی روند حاملگی این جدول برای هر دو زمان آورده شده است.

اول و سوم در حدود ۰/۶۴ به دست آمد. شایان ذکر است که حداکثر دقت (حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪) بایستی سطح زیر منحنی ۱ باشد و در کمترین دقت که کاملاً تشخیص بر حسب شانس خواهد بود، سطح منحنی برابر با ۰/۵ می باشد.

در شکل ۲ منحنی ROC جهت تعیین دقت تعداد پلاکت مادران در سه ماهه اول و سوم در تشخیص پره اکلامپسی آورده شده است که سطح

جدول ۳- حساسیت و ویژگی نقطه برش های مختلف حجم متوسط پلاکت (سه ماهه دوم) در تشخیص پره اکلامپسی

Cut-off	حساسیت (%)	ویژگی (%)	حجم قابل پیش بینی مثبت	حجم قابل پیش بینی منفی
۸/۷	٪۹۲	٪۲۲	٪۷/۳	٪۹۷/۷
۹/۱	٪۸۴	٪۳۴/۱	٪۷/۸	٪۹۷
۹/۵	٪۷۶	٪۵۰/۷	٪۹/۳	٪۹۶/۶
۱۰	٪۶۰	٪۶۴/۹	٪۱۱/۲	٪۹۶/۹
*۱۰/۵	٪۵۸	٪۸۱/۹	٪۱۶	٪۹۵
۱۱	٪۲۴	٪۸۸	٪۱۲/۶	٪۹۴/۵
۱۱/۵	٪۱۸	٪۹۰	٪۱۱	٪۴۵

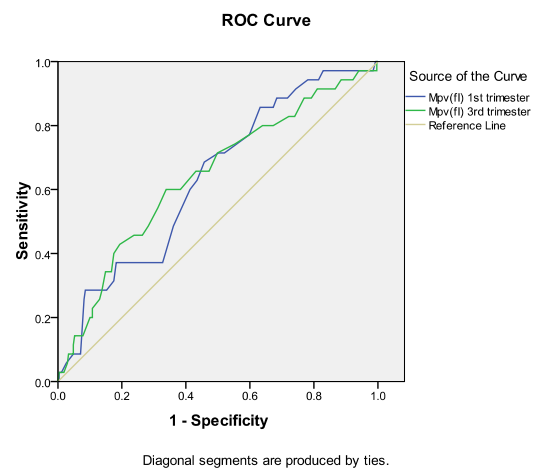
بحث و نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که حجم متوسط پلاکت و تعداد پلاکت‌ها در مادران بارداری بارداری افزایش معنی‌داری نداشته و از طرفی این دو متغیر نمی‌تواند شاخص مناسبی برای پیشگویی بروز پره اکلامپسی به شمار آید.

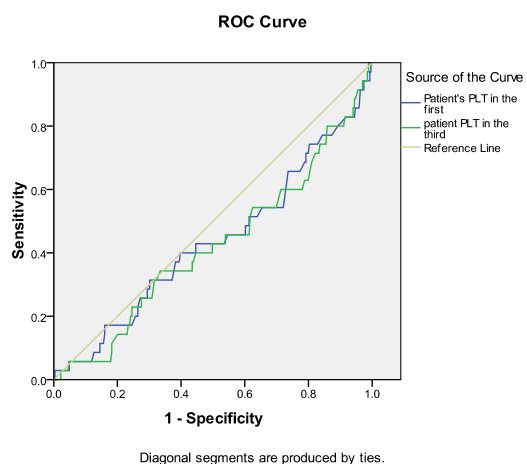
تاکنون انواع مختلفی از مشخصه‌های بیولوژیک، بیوشیمیایی و بیوفیزیکی، در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی مطرح شده و به منظور پیش بینی وقوع آن به کار رفته‌اند. محققان سعی کرده‌اند مشخصه‌های زودرس اختلال در تشکیل جفت، کاهش انتشار مواد از جفت، اختلال عملکرد، فعال‌سازی سلول آندوتلیال و فعال‌سازی انعقاد را شناسایی نمایند. تقریباً تمامی این تلاش‌ها منجر به راهبردهای آزمایش‌های غربالگری با حساسیت پایین برای پیش بینی پره اکلامپسی شده‌اند. در حال حاضر آزمون‌های غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای تشخیص پره اکلامپسی وجود ندارد.

غربالگری بیوشیمیایی سرم مادری در هفته‌های ۱۵ الی ۲۰ بارداری، برای شناسایی ناهنجاری‌های جنینی مانند نقایص لوله عصبی، سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده می‌شود (۱۲).

بر اساس شواهد موجود نشان داده شده است که تعداد پلاکت‌ها در بارداری‌ها می‌تواند کاهش، افزایش و یا بدون تغییر بماند (۱۲-۱۷). در حاملگی‌های نرمال مقدار کمی افزایش در تجمع پلاکتی مشاهده می‌شود که به دلیل افزایش تعداد و حجم پلاکت‌ها است. در عین حال در



شکل ۱- منحنی ROC بررسی دقت حجم متوسط پلاکت در سه ماهه اول و سوم در تشخیص پره اکلامپسی



شکل ۲- منحنی ROC بررسی دقت تعداد پلاکت در سه ماهه اول و سوم در تشخیص پره اکلامپسی

ارتباط مثبتی بین MPV, PDW و PLC-R با حداکثر فشار سیستولیک و دیاستولیک مشاهده گردید (۷). در بررسی دیگری که انجام گردید، به مقایسه پارامترهای CBC و به خصوص تعداد پلاکت‌ها و MPV در زنان دچار پره اکلامپسی و زنان باردار سالم پرداخته شد. در این مطالعه ۵۶ زن باردار دچار پره اکلامپسی در گروه بیمار و ۴۳ زن با فشارخون نرمال در گروه کنترل قرار گرفتند. در این مطالعه هیچ اختلاف آماری معنی دارد در تعداد پلاکت‌ها و میزان MPV با شدت پره اکلامپسی و هم چنین در بین دو گروه گزارش نشد (۲۱). سیهان و همکاران علت این اختلاف را به دلیل تفاوت در روش و ابزار آزمایشگاهی اندازه‌گیری مطرح کردند (۱۹). در مطالعه دیگری، ۴۲۸ زن باردار سالم و ۷۴ زن باردار دچار پره اکلامپسی از نظر میزان MPV و تعداد پلاکت مورد بررسی قرار گرفتند و این دو پارامتر در طول بارداری هیچ تغییر معنی داری نیافته بودند (۲۲). در پره اکلامپسی افزایش سایز پلاکتی یکی از تظاهرات شایع است (۱۹). شواهد نشان می‌دهد که فعالیت پلاکت‌ها در محیط‌های تجربی در حاملگی‌های طبیعی در مقایسه با حاملگی‌های غیرطبیعی افزایش می‌یابد (۲۳). از آنجایی که پره اکلامپسی خود یک آسیب آندوتلیال به شمار می‌رود، فعالیت غیرکنترل شده پلاکت‌ها و افزایش مصرف آن‌ها پیامد قابل‌انتظاری برای این دسته از بیماران محسوب می‌شود (۲۴). هر چند که علت پره اکلامپسی به خوبی مشخص نشده است اما چندی مطالعه شرح داده‌اند که تغییرات در تجمع پلاکتی و به دنبال آن حجم متوسط پلاکتی در ارتباط با شرایط پرفشاری خون حاملگی به وجود می‌آید. با این حال از شواهد به دست می‌آید که اختلاف نظرهای بین تعداد پلاکت‌ها و تغییرات اندازه آن‌ها طی حاملگی‌های طبیعی و عارضه دار وجود دارد (۲۵-۲۸). برخی از محققان هیچ تفاوتی در یافته‌های پلاکت‌ها و حجم متوسط شریانی بین حاملگی‌های پره اکلامپتیک در مقایسه با گروه کنترل به دست نیاوردند. در حالی که برخی دیگر کاهش پلاکت و افزایش در حجم متوسط پلاکتی در زنان پره اکلامپتیک به

حاملگی‌های نرمال تغییرات حجم پلاکت‌ها حساس تر از تغییرات تعدادشان جهت ارزیابی عملکرد آن‌ها است (۱۷).

در پره اکلامپسی افزایش سایز پلاکتی یکی از تظاهرات شایع است (۱۸). حجم متوسط پلاکتی یا MVP یک ارتباط غیر خطی با تعداد پلاکت‌ها داشته و نشانگر باز چرخش پلاکت‌هاست و با افزایش تخریب در خون محیطی این حجم افزایش و با نارسایی در تولید پلاکتی در مغز استخوان کاهش می‌یابد. در واقع MPV بالا نشانگر افزایش رشد مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان و پاسخ به استرس ترومبوسیتوپنی است که منجر به تولید پلاکت‌های بزرگ و جوان می‌گردد، بنابراین MPV به طریق مشابهی مانند رتیکولوسیت‌ها عمل می‌کند (۱۹). میزان نرمال MPV بین ۱۱/۱ تا ۱۷/۲ fl می‌باشد.

در مطالعه‌ای ۱۳۳۶ زن باردار بررسی شدند که از این تعداد ۱۰۷ نفر (۸٪) دچار پره اکلامپسی شده بودند. در این میان MPV به میزان معنی داری در گروه دچار پره اکلامپسی بالاتر از گروه نرمال بود. میانگین سن حاملگی در زمان تشخیص پره اکلامپسی ۳۳/۸ هفته بود و افزایش قابل ملاحظه MPV به طور میانگین ۴/۶ هفته زودتر از این زمان تشخیصی بود. در انتها به این نتیجه رسیدند که در زنان دچار پره اکلامپسی MPV، افزایش معنی داری نشان می‌دهد (۲۰).

در تحقیقی دیگر پارامترهای پلاکتی در زنان باردار بررسی شد. این مطالعه زنان باردار به دو گروه تقسیم شدند، گروه اول شامل ۳۶ نفر که دچار پره اکلامپسی شده بودند و گروه دوم شامل ۵۸ زن که فشار خون طبیعی داشتند و برای کلیه آن‌ها بعد از هفته ۲۸ بارداری پارامترهای پلاکتی را اندازه گرفته شد. این پارامترها شامل تعداد، MPV (Platelet Distribution Width)، PDW (platelet Large Cell Ratio) PLC-R بود. از میان پارامترهای فوق تعداد پلاکت‌ها در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت، اما سایر موارد در زنان دچار پره اکلامپسی به میزان معنی داری افزایش یافته بود. یک ارتباط منفی بین تعداد پلاکت‌ها با پارامترهای دیگر پلاکتی و هم چنین

منابع

1. Robillard P, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease-mutual exclusion or complementarity? *J Reproduct Immunol* 2007; 76:1-7.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000; 356:1260-1265.
3. Lyall F, Greer IA. Preeclampsia: a multifaceted disorder of pregnancy. *J Hypertens* 1994;12:1339-45.
4. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 21st ed. 2010; New York. McGraw-Hill. 2001; pp: 706-711.
6. Piazzze J, Gioia S, Maranghi L, Anceschi M. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34(3):246-7
7. Ceyhan T, Beyan C, Başer I, Kaptan K, Güngör S, Ifran A. The effect of pre-eclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006 May;85(5):320-2.
8. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 May;19(5):443-8
9. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000 Dec; 30(12):1113-8.
10. Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. Platelet indices during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Biomed Sci* 1999; 56(1):20-2.
11. Hallak M. Hypertension in pregnancy. In: James DK, steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy managent options. 2nd ed. London. W.B Saunders. 2000; pp:634-656
12. Shaper AG, Kear J, Macintosh DM, et al. The platelet count, platelet adhesiveness and aggregation and the mechanism of fibrinolytic inhibition in pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75:433.
13. Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28:812.

دست آورده‌اند. با توجه به این تغییرات که مصرف پلاکت‌ها طی پره اکلامپسی افزایش می‌یابد، این مساله قابل توجیه است (۲۹-۳۱).

یکی از دلایل عمده این عدم توافق بین مطالعات انجام گرفته، احتمالاً در خصوص روش اندازه‌گیری حجم متوسط پلاکتی است. به خوبی مشخص شده است که اندازه‌گیری در محیط EDTA (Ethylene Diamine Tetra acetic Acid) انجام می‌گیرد که به نسبت غیرقابل اطمینان است و حجم متوسط پلاکتی طی مدت زمانی که درون محلول است، افزایش می‌یابد. همچنین، مشخص شده است که سیستم‌های مختلفی در اندازه‌گیری حجم متوسط پلاکتی استفاده شده و این مساله می‌تواند تا حداکثر ۴۰ درصد موجب تفاوت در نتایج گردد. از طرفی دیگر دلایل دیگری وجود داد که عدم توافق بین مطالعات را می‌توان به دلیل انجام اندازه‌گیری در شرایط مختلف ضدانعقادها و یا سیستم‌های مختلفی دانست که روی تغییرات حجم متوسط پلاکتی موثر می‌باشد (۳۲).

در مطالعه حاضر نشان داده شد که سطح زیر منحنی تست بررسی حجم متوسط پلاکتی طی سه ماهه اول بارداری در تشخیص پره اکلامپسی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد (با توجه به سطح زیر منحنی ۰/۶۴/۲) اما به دلیل پایین بودن ویژگی، علی‌رغم حساسیت قابل قبول، یکی از مشکلات استفاده از این روش می‌باشد. به این معنی که تنهادر موارد منفی می‌تواند تا حد زیادی بیانگر منفی بودن یا کاهش خطر ابتلا به پره اکلامپسی در مادران باشد. با این حال لازم است با مطالعات تکمیلی از طریق حجم نمونه بالاتر مشکلات موجود در راه استفاده از این روش در تشخیص پره اکلامپسی را حل کرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه خانم دکتر مریم حجاران در مقطع تخصص زنان و زایمان به راهنمایی خانم دکتر مریم کاشانیان می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۹۰ اجرا شده است.

30. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of preeclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 443–448.
31. Guzin K, Tomruk S, Tuncay YA, et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 283–288.
32. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157–161.
14. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61:238.
15. Todd ME, Thompson JH JR, Bowie EJ, Owen CA Jr. Changes in blood coagulation during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1965; 40:370.
16. Fenton V, Saunders K, Cavill I. The platelet count in pregnancy. *J Clin Pathol* 1977; 30:68.
17. Mor A, Yang W, Schwarz A, Jones WC. Platelet counts in pregnancy and labor. A comparative study. *Obstet Gynecol* 1960; 16:338.
18. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kitay DZ. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 883–887.
19. Sill PR, Lind T, Walker W. Platelet values during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:480.
20. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008 Nov;28(11):1052-6.
21. Ceyhan T, Beyan C, Baser I, Kaptan K, Gungor S, Ifran A. The effect of preeclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006; 85: 320–322.
22. Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, Sullivan HF, Elder MG. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 216–220.
23. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983; 61: 238–240.
24. Kuscu NK, Kurhan Z, Yildirim Y, Tavli T, Koyuncu F. Detection of endothelial dysfunction in preeclamptic patients by using color Doppler sonography. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 113–116.
25. Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 263–265.
26. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981; 88: 1115–1119.
27. Dekker GA. Prediction of pregnancy-induced hypertensive disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42 (Suppl): S36–S44.
28. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 160–172.
29. Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MH, Elder MG. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 146–149

Evaluation of the diagnostic value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia

***Maryam Kashanian, MD.** Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Akbar abadi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (*Corresponding author). maryamkashanian@yahoo.com

Maryam Hajjaran, MD. Resident of Obstetrics and Gynecology, Akbar abadi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. maryamhajjaran@gmail.com

Afsaneh Ghasemi, MD. Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Akbar abadi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. drghasemigyn@gmail.com

Elahe Sadat Khatami, MD. Resident of Obstetrics and Gynecology, Akbar abadi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Preeclampsia is a severe complication of pregnancy, often associated with significant morbidity and mortality for both mother and newborn. The aim of this study is to evaluate if mean platelet volume during first trimester predict preeclampsia or preterm labour development.

Methods: All pregnant women, in the first trimester, attending to prenatal clinic at Shahid Akbar Abadi Hospital for routine obstetric care during 2010 were enrolled. According to the study, blood sample was taken from women at the first visit in first trimesters and the third and recorded. After delivery, outcome data were obtained.

Results: A total of 400 women were included and 35 (8.8%) and 96 (24%) of them developed pre-eclampsia and preterm labor, respectively. Parameters of platelet during pregnancy were similar between groups. MPV values of pre-eclamptic women were not significantly different with normotensive counterparts.

Conclusions: Our study did not provide evidence that MPV changes could predict preeclampsia or preterm labor development.

Keywords: Mean platelet volume, preeclampsia, pregnancy hypertension.