

Association between Serum Levels of N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Severity of Preeclampsia

Saeedeh Salimi¹,
Shaghayegh Peiro Shabani²,
Masoumeh Rajabibazl³,
Minoos Yaghmaei⁴

¹ Professor, Department of Clinical Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Resident in Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Professor, Preventative Gynecology Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 13, 2017 ; Accepted January 31, 2018)

Abstract

Background and purpose: Preeclampsia is a serious condition in pregnancy. Previous studies have shown that NT-pro BNP level is higher in preeclamptic patients than that in pregnant women with normal blood pressure. Severity of preeclampsia is one of the critical factors in managing patients, so, this study aimed at investigating the relationship between the level of NT-pro BNP and severity of preeclampsia.

Materials and methods: In this descriptive study, three groups of pregnant women with normal blood pressure (n= 29), non-severe preeclampsia (n= 30), and severe preeclampsia (n=31) were included. Diagnostic criteria and classification of preeclampsia were based on the guideline for hypertension in pregnancy by the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. The level of NT-pro BNP was measured by ELISA. Data analysis was done applying t-test, fisher test, Kruskal Wallis, and Mann Whitney.

Results: The levels of NT-pro BNP were 40±26, 55±33, and 74±37 pg/ml in pregnant women with normal blood pressure, non-severe preeclampsia, and severe preeclampsia, respectively. Significant differences were found between the cases with normal blood pressure and those with severe preeclampsia in the level of NT-pro BNP (P= 0.003).

Conclusion: The level of NT-pro BNP in preeclamptic women was higher than that of the pregnant women with normal blood pressure which was correlated with the severity of preeclampsia too. It seems that the level of NT-pro BNP could be used to differentiate severe preeclampsia from non-severe cases.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, N-terminal pro-BNP, severity of illness index

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (163): 119-124 (Persian).

* **Corresponding Author:** Minoos Yaghmaei - Gynecology & Preventive Gynecology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: yaghmaeim@yahoo.com)

بررسی ارتباط سطح سرمی *N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide* و شدت پره‌اکلامپسی

سعیده سلیمی^۱
شقایق پیرو شعبانی^۲
معصومه رجبی بذل^۳
مینو یغمایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: پره‌اکلامپسی از عوارض شایع بارداری است. مطالعات قبلی نشان داده که سطح NT-pro BNP در بیماران پره‌اکلامپتیک بیش‌تر از زنان باردار با فشار خون طبیعی است. از آن‌جا که شدت پره‌اکلامپسی در شیوه اداره بیماران موثر است، هدف این مطالعه بررسی ارتباط سطح سرمی NT-pro BNP با شدت پره‌اکلامپسی بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی سطح NT-pro BNP در سه گروه زنان باردار نرمال، زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی غیر شدید و زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای تشخیص و طبقه‌بندی پره‌اکلامپسی بر اساس راهنمای سال ۲۰۱۳ کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا بود. NT-pro BNP با روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های آماری آزمون تی، فیشر، کروسکال و الیس و من‌ویتنی استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج مطالعه روی ۲۹ زن باردار نرمال، ۳۰ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی غیر شدید و ۳۱ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید نشان داد که سطح NT-pro BNP در بارداران نرمال 40 ± 26 پیکوگرم/میلی‌لیتر، در افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید 55 ± 33 پیکوگرم/میلی‌لیتر و در افراد با پره‌اکلامپسی شدید 74 ± 37 پیکوگرم/میلی‌لیتر بود. این اختلاف سطح بین دو گروه با بارداری نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی شدید تفاوت معنی‌دار داشت ($p=0/0003$).

استنتاج: میزان NT-pro BNP در بارداران پره‌اکلامپتیک بیش‌تر از بارداران نرمال است و هم‌چنین با شدت پره‌اکلامپسی در ارتباط است. لذا شاید بتوان از آن به عنوان شاخصی جهت افتراق پره‌اکلامپسی شدید و غیر شدید استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: حاملگی، پره‌اکلامپسی، N-terminal pro-BNP، شاخص شدت بیماری

مقدمه

بارداری رخ می‌دهد. شیوع آن در جمعیت‌های مختلف متفاوت و در نولی‌پارها بین ۳ تا ۱۰ درصد و در مولتی‌پارها کم‌تر از آن است (۲). پره‌اکلامپسی به تنهایی

پره‌اکلامپسی شایع‌ترین شکل فشار خون دوران بارداری (۱)، نوعی افزایش فشار خون مختص حاملگی با درگیری چندسیستمی است که معمولاً بعد از هفته بیستم

E-mail: yaghmaeim@yahoo.com

مؤلف مسئول: مینو یغمایی - تهران: اوین، بیمارستان آیت الله طالقانی، بخش زنان و زایمان

۱. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۲. دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. استاد، گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۵/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۱/۱۱

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی روی مراجعین بیمارستان دانشگاهی آیت الله طالقانی تهران در سال‌های ۱۳۹۴ و ۱۳۹۵ انجام گرفت. از شروع مطالعه تا تکمیل حجم نمونه کلیه زنانی که جهت ایشان تشخیص پره‌اکلامپسی بدون علائم شدید و پره‌اکلامپسی شدید گذاشته شده بود، وارد گروه‌های مورد و کلیه زنان با فشارخون نرمال که برای زایمان مراجعه کرده بودند، وارد گروه شاهد شدند. در این مطالعه از راهنمای سال ۲۰۱۳ کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا جهت تشخیص و طبقه‌بندی پره‌اکلامپسی به انواع شدید و غیر شدید استفاده شد. طبق این راهنما معیارهای تشخیص پره‌اکلامپسی فشارخون سیستولیک 140 میلی‌متر جیوه یا بیش‌تر یا فشارخون دیاستولیک 90 میلی‌متر جیوه یا بیش‌تر و پروتئین مساوی یا بیش‌تر از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته و یا در صورت عدم وجود پروتئین‌وری وجود ترومبوسیتونی، اختلال عملکرد کلیه، اختلال عملکرد کبد، ادم ریه، و یا علائم مغزی یا بینایی می‌باشد. وجود هر کدام از یافته‌های فشارخون سیستول مساوی یا بالاتر از 160 میلی‌متر جیوه یا دیاستول مساوی یا بالاتر از 110 میلی‌متر جیوه در دو نوبت در وضعیت خوابیده، پلاکت کم‌تر از 100000 در میکرولیتر، افزایش آنزیم‌های کبدی به میزان دو برابر یا بیش‌تر از حد طبیعی، درد شدید قسمت فوقانی راست شکم یا اپی‌گاستر، اختلال پیشرونده عملکرد کلیه، ادم ریه یا شروع ناگهانی اختلالات مغزی یا بینایی موید پره‌اکلامپسی شدید بود. افراد مبتلا به حاملگی دو یا چند قلو، فشارخون قبل از بارداری، دیابت، بیماری قلبی، بیماری کلیوی، بیماری کبدی، بیماری‌های سیستمیک مانند لوپوس، مول هیداتیدفرم و هیدروپس جنینی از مطالعه حذف شدند. پس از توجیه بیماران در مورد مطالعه و کسب رضایت آگاهانه از ایشان ابتدا اطلاعات مربوط به سن مادر، تعداد بارداری، سن بارداری و فشارخون سیستولی و

یا اضافه شده بر فشارخون مزمن با خطر افزایش مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی همراه است (۱). اتیولوژی پره‌اکلامپسی به خوبی شناخته نشده اما بیش‌ترین علل مطرح شامل تهاجم غیرطبیعی جفت به عروق رحمی، عدم تطابق مادر با تغییرات قلبی - عروقی و التهابی معمول در بارداری، فاکتورهای ژنتیکی و تحمل ناکافی ایمنولوژیک بین بافت‌های مادری، پدری و جنینی می‌باشد (۲). Brain natriuretic peptide (BNP) یا همان Ventricular natriuretic peptide پلی‌پپتیدی با 32 اسیدآمینو است که در پاسخ به کشیدگی سلول‌های عضلانی قلب از بطن‌های قلب ترشح می‌شود (۳). BNP در اتصال با یک قطعه 76 اسیدآمینوای به نام N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) فعالیت بیولوژیک ندارد ترشح شده و پس از جدایی از آن می‌تواند به رسپتورهای Atrial natriuretic peptide (ANP) متصل شود و اثری مشابه اما با شدت کم‌تر ایجاد کند. اثرات فیزیولوژیک BNP و ANP کاهش مقاومت عروق سیستمیک و فشار ورید مرکزی، افزایش ناتریورزیس، کاهش فشارخون و کاهش برون‌ده قلبی می‌باشند (۴). شواهد نشان می‌دهد که NT-pro BNP در مقایسه با بخش فعال BNP شاخص حساس‌تری جهت تشخیص زودرس اختلال عملکرد قلب می‌باشد (۵). مطالعات قلبی نشان داده که سطح NT-pro BNP هم در بیماران پره‌اکلامپتیک و هم مبتلایان به فشارخون بارداری بیش‌تر از زنان باردار با فشارخون طبیعی است (۶،۷).

از آن‌جا که شدت پره‌اکلامپسی در شیوه اداره بیماران به خصوص در تعیین زمان زایمان موثر است، هدف این مطالعه بررسی سطح سرمی NT-pro BNP در زنان باردار با فشارخون نرمال، افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید و پره‌اکلامپسی بدون علائم شدید است تا مشخص شود آیا می‌توان از آن به عنوان شاخصی جهت افتراق پره‌اکلامپسی شدید از غیر شدید استفاده کرد.

دیاستولی در فرم اطلاعاتی ثبت شد. از هر فرد مورد مطالعه در زمان خون‌گیری معمول ۲ میلی‌لیتر خون وریدی در لوله آزمایش جمع‌آوری گردید. سپس نمونه‌ها در ۴۰۰۰ دور به مدت ۶ دقیقه سانتریفوژ گردیده و سرم آن جدا شد. نمونه‌های سرم تا زمان اندازه‌گیری در فریزر ۸۰- نگهداری شدند. اندازه‌گیری NT-pro BNP در سرم هر سه گروه کنترل، پره‌اکلامپسی بدون علائم شدید و پره‌اکلامپسی شدید به روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت Biomedica انجام گرفت. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS 23 شد. خصوصیات دموگرافیک سه گروه با آزمون‌های آماری تی‌تست و فیشر آنالیز شد. در مورد سطح NT-pro BNP ابتدا برای تعیین نرمال بودن یافته‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد و با توجه به غیر نرمال بودن یافته‌ها، برای مقایسه میانگین بین سه گروه از آزمون کروسکال والیس و بین دو گروه از آزمون من‌ویتنی استفاده شد. p کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

در این پژوهش تعداد ۲۹ زن باردار با فشار خون نرمال، ۳۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی غیر شدید و ۳۱ زن با پره‌اکلامپسی شدید مورد بررسی قرار گرفتند. جدول شماره ۱ برخی خصوصیات افراد این سه گروه را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: مقایسه برخی خصوصیات دو گروه مورد مطالعه

متغیر	باردار نرمال (تعداد ۲۹ نفر)	پره‌اکلامپسی غیر شدید (تعداد ۳۰ نفر)	پره‌اکلامپسی شدید (تعداد ۳۱ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال) (انحراف معیار ± میانگین)	۲۸/۶ ± ۷/۳۶	۲۸/۱ ± ۷/۳	۲۸/۶ ± ۶/۹	۰/۹
سن بارداری (روز) (انحراف معیار ± میانگین)	۲۶۸ + ۱۲	۲۵۹ ± ۱۸	۲۴۶ ± ۲۴	۰/۰۰۰۲
فشارخون سیستول (انحراف معیار ± میانگین)	۱۱۱ ± ۹	۱۴۸ ± ۱۲	۱۵۸ ± ۱۰	< ۰/۰۰۰۱
فشار خون دیاستول (انحراف معیار ± میانگین)	۷۱ ± ۷	۹۲ ± ۸	۹۶ ± ۹	< ۰/۰۰۰۱
بارداری اول تعداد (درصد)	۱۰ (۳۵)	۱۶ (۵۳)	۱۸ (۵۸)	۰/۲

اندازه‌گیری سطح NT-pro BNP در سه گروه نشان داد سطح NT-pro BNP با افزایش شدت بیماری افزایش یافته و در بارداران نرمال 40 ± 26 پیکوگرم/میلی‌لیتر، در افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید 55 ± 33 پیکوگرم/میلی‌لیتر و در افراد با پره‌اکلامپسی شدید 74 ± 37 پیکوگرم/میلی‌لیتر بود. هرچند تجزیه و تحلیل آماری نشان داد این اختلاف سطح بین دو گروه بارداران نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید ($p=0/2$)، و بین دو گروه بارداران با پره‌اکلامپسی شدید و غیر شدید ($p=0/067$) معنی‌داری نبود، اما بین دو گروه با بارداری نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی شدید تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($p=0/0003$). علی‌رغم بار همودینامیکی حاصل از بارداری سطح BNP در اغلب زنان سالم در بارداری و پس از زایمان پایین و ثابت باقی می‌ماند که این نشان می‌دهد اغلب این افراد قادر به جبران افزایش حجم رخ داده هستند (۸). اما در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی سطح BNP در سه ماهه سوم و ۳ تا ۶ ماه پس از زایمان بالاتر از بارداران نرمال است (۹). مطالعات نشان می‌دهد که اختلال عملکرد قلبی - عروقی در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی در ارتباط با افزایش سطح NP است (۱۰).

تعدادی مطالعه سطوح به شکل معنی‌دار بالاتر NT-pro-BNP را در خانم‌های مبتلا به فشارخون بارداری و پره‌اکلامپسی در مقایسه با خانم‌های باردار با فشارخون نرمال نشان داده‌اند. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ روی ۴۲ زن با بارداری نرمال، ۶ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۱۸ زن مبتلا به فشارخون انجام شد نشان داد که سطح سرمی NT-pro-BNP در زنان پره‌اکلامپتیک به شکل معنی‌داری از گروه کنترل بالاتر است ($p=0/03$). هم‌چنین این مقدار در گروه پره‌اکلامپتیک در مقایسه با گروه با فشارخون بارداری بالاتر بود ولی به حد معنی‌دار نرسید ($p=0/1$) (۵). هم‌چنین مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ که روی ۴۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۴۰ زن باردار با فشارخون نرمال انجام شد نیز تفاوت معنی‌داری

می توان از سطح NT-pro BNP به عنوان مارکری جهت تعیین شدت پره اکلامپسی استفاده کرد (۱۱). این مطالعه تنها مطالعه‌ای است که همانند مطالعه حاضر از معیارهای جدید طبقه‌بندی پره اکلامپسی در آن استفاده شده است. مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۶ نیز نشان داد که سطح NT-pro BNP به شکل معنی داری در زنان با فشارخون بارداری (۶۵/۵ pg/ml) و پره اکلامپسی (۸۹ pg/ml) بیش از زنان با بارداری نرمال (۳۷/۴ pg/ml) است ($p=0/0136$ و $p=0/0136$) و بیان کرد که بررسی سطح آن ممکن است در تشخیص و تعیین شرایط آن‌ها برای درمان جدی کمک کننده باشد (۱۲).

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که میزان NT-pro BNP در بارداران پره اکلامپتیک بیش تر از بارداران نرمال است و هم چنین با شدت پره اکلامپسی در ارتباط است. لذا شاید بتوان از آن به عنوان شاخصی جهت افتراق پره اکلامپسی شدید و غیر شدید استفاده کرد. پیشنهاد می شود که مطالعات آینده نگر با تعداد نمونه مناسب و اندازه گیری سطح NT-pro BNP در مقاطع مختلف بارداری جهت پاسخ به این سوال که آیا افزایش NP و NT-pro BNP پیش گویی کننده ایجاد پره اکلامپسی و به خصوص نوع شدید آن است یا از عوارض همراه آن، انجام شود.

بین میانگین سطح NT-pro-BNP را در دو گروه نشان داد ($p<0/001$) (۷).

مطالعه مقبلی و همکارانش روی ۸۳ زن با فشار خون بارداری بالای ۲۰ هفته و ۲۹۰ خانم با بارداری نرمال از نظر سطح NT-pro BNP نشان داد که سطح NT-pro BNP در افراد با فشار خون بارداری به شکل معنی داری از افراد با بارداری نرمال بالاتر است ($p<0/001$). همین طور مقدار NT-pro BNP در گروه‌های با حاملگی نرمال، با فشار خون بارداری و افراد پره اکلامپتیک به ترتیب افزایش می یابد ($p<0/001$). نکته جالب آن بود که اگر مبتلایان به پره اکلامپسی بر اساس زمان تولد جنین یعنی زیر و بالای ۳۴ هفته تقسیم می شدند سطح NT-pro BNP در گروه با زایمان زیر ۳۴ هفته به شکل معنی داری بالاتر بود ($p=0/04$) (۶).

یک مطالعه در سال ۲۰۱۵ که روی ۲۵ زن مبتلا به پره اکلامپسی شدید، ۲۴ زن با پره اکلامپسی غیر شدید و ۲۷ زن با فشار خون نرمال انجام شد نشان داد که سطح NT-pro BNP به شکل معنی داری در هر دو گروه پره اکلامپسی بیش تر از گروه کنترل بود ($p<0/001$). علاوه بر این سطح NT-pro BNP در گروه با پره اکلامپسی شدید به شکل معنی داری از گروه با پره اکلامپسی غیر شدید بیش تر بود ($p<0/001$). محققان نتیجه گرفتند که

References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington DC: ACOG; 2013.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw Hill; 2014.
3. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002; 324(7352): 1498.
4. Mizelle HL, Gaillard CA, Manning RD, Hall JE. Mechanism of decreased cardiac output during ANP infusion in conscious anephric dogs. *Am J Physiol* 1992; 262(1): 120-125.
5. Fleming SM, O'Byrne L, Grimes H, Daly KM, Morrison JJ. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(2): 169-175.
6. Moghbeli N, Srinivas SK, Bastek J, Lu Y, Putt ME, Cappola TP, et al. N-terminal pro-

- brain natriuretic Peptide as a biomarker for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Perinatol* 2010; 27(4): 313-319.
7. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal pro brain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33(2): 121-124.
 8. Tanous D, Siu SC, Mason J. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(15): 1247-1253.
 9. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2257-2264.
 10. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer RA. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22(2): 96-103.
 11. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Köstü B, Bakacak Z, Kiran H. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(17): 2802-2806.
 12. Sadlecki P, Grabiec M, Walentowicz-Sadlecka M. Prenatal Clinical Assessment of NT-pro BNP as a Diagnostic Tool for Preeclampsia, Gestational Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162957.