BRIEF REPORT

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

Saeedeh Salimi[1],
Shaghayegh Peiro Shabani[2],
Masoumeh Rajabibazl[3],
Minoo Yaghmaei[4]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۳ مرداد سال ۱۳۹۷ (۱۲۴-۱۱۹)

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 والیس 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 ۲۶±۴۰ پیکوگرم/ میلی‌لیتر، در افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید ۳۳ ±۵۵ پیکوگرم / میلی‌لیتر و در افراد با پره‌اکلامپسی شدید ۳۷± ۷۴ پیکوگرم/ میلی‌لیتر بود. این اختلاف سطح بین دو گروه با بارداری نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی شدید تفاوت معنی‌دار داشت (p=۰/۰۰۰۳).

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 پره اکلامپسی شدید و غیر شدید استفاده کرد.

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

مقدمه

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

مولف مسئول: مینو یغمایی- تهران: اوین، بیمارستان آیت الله طالقانی، بخش زنان و زایمان E-mail:yaghmaeim@yahoo.com
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

یا اضافه شده بر فشار خون مزمن با خطر افزایش مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی همراه است(۱).اتیولوژی پره‌اکلامپسی به‌خوبی شناخته نشده اما بیش ترین 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 ایمونولوژیک بین بافت‌های مادری، پدری و جنینی می‌باشد(۲).(BNP) Brain natriuretic peptide یا همان Ventricular natriuretic peptide پلی‌پپتیدی با ۳۲ اسیدآمینه است که در پاسخ به کشیدگی سلول‌های عضلانی قلب از بطن‌های قلب ترشح می‌شود(۳). BNP در اتصال با یک قطعه ۷۶ اسیدآمینه‌ای به نام N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) که 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 فشار خون 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 قبلی نشان داده که سطح NT- pro BNP هم در بیماران پره‌اکلامپتیک و هم مبتلایان به فشارخون بارداری بیش‌تر از زنان باردار با فشار خون طبیعی است(۷،۶).

ازآن‌جاکه 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 فشار خون نرمال، افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید و پره اکلامپسی بدون علایم شدید است تا مشخص شود آیا می‌توان از آن به عنوان شاخصی جهت افتراق پره‌اکلامپسی شدید از غیر شدید استفاده کرد.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی روی مراجعین بیمارستان دانشگاهی آیت‌الله طالقانی تهران در سال‌های ۱۳۹۴ و ۱۳۹۵ انجام گرفت. از شروع مطالعه تا تکمیل حجم نمونه کلیه زنانی که جهت ایشان تشخیص پره‌اکلامپسی بدون علایم 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 ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا بیش‌تر یا فشار خون دیاستولیک ۹۰ میلی‌متر جیوه یا بیش‌تر و پروتئین مساوی یا بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته و یا در صورت عدم وجود پروتئین‌وری وجود ترومبوسیتوپنی، اختلال عملکرد کلیه، اختلال عملکرد کبد، ادم ریه، و یا علایم مغزی یا بینایی می‌باشد. وجود هر کدام از یافته‌های فشار خون سیستول مساوی یا بالاتر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه یا دیاستول مساوی یا بالاتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه در دو نوبت در وضعیت خوابیده، پلاکت کم‌تر از ۱۰۰۰۰۰ 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، فشار خون قبل از بارداری، دیابت، بیماری قلبی، بیماری کلیوی، بیماری کبدی، بیماری‌های سیستمیک مانند لوپوس، مول هیداتیدیفرم 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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 علایم شدید و پره‌اکلامپسی شدید به روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت Biomedia 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.

یافته ها 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)	پره اکلامپسی غیرشدید (تعداد ۳۰ نفر)	پره اکلامپسی 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 باردارن نرمال ۲۶±۴۰ پیکوگرم/ میلی‌لیتر، در افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید ۳۳ ±۵۵ پیکوگرم/ میلی‌لیتر و در افراد با پره‌اکلامپسی شدید ۳۷± ۷۴ پیکوگرم/ میلی‌لیتر بود. هرچند تجزیه و تحلیل آماری نشان داد این اختلاف سطح بین دو گروه باردارن نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی غیر شدید (p=۰/۲)، و بین دو گروه باردارن با پره‌اکلامپسی شدید و غیر شدید (p=۰/۰۶۷) معنی‌داری نبود، اما بین دو گروه با بارداری نرمال و افراد با پره‌اکلامپسی شدید تفاوت معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۰۰۳). علی‌رغم بار همودینامیکی حاصل از بارداری سطح BNP دراغلب 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 رخ‌داده هستند(۸). اما در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی سطح BNP در سه ماهه سوم و ۳ تا ۶ ماه پس از زایمان بالاتر از باردارن نرمال است(۹). مطالعات نشان می‌دهدکه اختلال عملکرد قلبی- عروقی در افراد مبتلا به پره اکلامپسی 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 فشار خون انجام شد نشان داد که سطح سرمی NT-pro-BNP در زنان پره‌اکلامپتیک به شکل معنی‌داری از گروه کنترل بالاتر است (p=۰/۰۳). هم‌چنین این مقدار در گروه پره‌اکلامپتیک در مقایسه با گروه با فشارخون بارداری بالاتر بود ولی به حد معنی‌دار نرسید (p=۰/۱) (۵). هم‌چنین مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ که روی ۴۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۴۰ زن باردار با فشار خون نرمال انجام شد نیز تفاوت معنی‌داری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

بین میانگین سطح NT-pro-BNP را در دو گروه نشان داد (p<۰/۰۰۱)(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 معنی‌داری از افراد با بارداری نرمال بالاتر است (p<۰/۰۰۱). همین‌طور مقدار NT-pro BNP در گروه‌های با حاملگی نرمال، با فشار خون بارداری و افراد پره‌اکلامپتیک به ترتیب افزایش می‌یابد (p< ۰/۰۰۱). نکته جالب آن بود که اگر مبتلایان به پره‌اکلامپسی بر اساس زمان تولد جنین یعنی زیر و بالای ۳۴ هفته تقسیم می‌شدند سطح NT- pro BNP در گروه با زایمان زیر ۳۴ هفته به شکل معنی‌داری بالاتر بود (p=۰/۰۴) (۶).

یک مطالعه در سال ۲۰۱۵ که روی ۲۵ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، ۲۴ زن با پره‌اکلامپسی غیر شدید و ۲۷ زن با فشار خون نرمال انجام شد نشان داد که سطح NT-pro BNP به شکل معنی‌داری در هر دو گروه پره‌اکلامپسی بیش‌تر از گروه کنترل بود(p < ۰/۰۰۱). علاوه بر این سطح NT-pro BNP در گروه با پره‌اکلامپسی شدید به شکل معنی‌داری از گروه با پره‌اکلامپسی غیر شدید بیش‌تر بود (p < ۰/۰۰۱). محققان نتیجه گرفتند که می‌توان از سطح NT-pro BNP به عنوان مارکری جهت تعیین شدت پره‌اکلامپسی استفاده کرد(۱۱). این مطالعه تنها مطالعه‌ای است که همانند مطالعه حاضر از معیارهای جدید طبقه‌بندی پره‌اکلامپسی در آن استفاده شده است.

مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۶ نیز نشان داد که سطح NT-pro BNP به شکل معنی‌داری در زنان با فشارخون بارداری (۶۵/۵ pg/ml) و پره‌اکلامپسی (۸۹ pg/ml) بیش از زنان با بارداری نرمال (۳۷/۴pg/ml) است (p=۰/۰۱۳۶ و p=۰/۰۱۳۶) و بیان کرد که بررسی سطح آن ممکن است در تشخیص و تعیین شرایط آن‌ها برای درمان جدی کمک‌کننده باشد(۱۲).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میزان NT-pro BNP در باردارن پره‌اکلامپتیک بیش‌تر از باردارن 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. پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده‌نگر با تعداد نمونه مناسب و اندازه‌گیری سطح NT-pro BNP در مقاطع مختلف بارداری جهت پاسخ به این سوال که آیا افزایش NP و NT-pro BNP پیش‌گویی‌کننده ایجاد پره‌اکلامپسی و به خصوص نوع شدید آن است یا از عوارض همراه آن، انجام شود.

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: McGrow 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-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]