ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic Value of Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor as a Marker of Tubal Pregnancy

Flora Saghafi[1],
Tahereh GeliniMoghadam[2],
Siavash Moradi[3]

[1] Obstetricians & Gynecologist, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Medical Education Development Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 21, 2019 ; Accepted December 30, 2019)

Abstract

Background and purpose: Tubal pregnancy is a life threatening condition that not only causes mortality but also reduces fertility by less than 50%. In many patients, the level of βhCG does not reach detection threshold, and for definite diagnosis, long-term follow-up considering βhCG titration and transvaginal ultrasonography are needed which could lead to delay in diagnosis and treatment. The aim of this study was to determine the vascular endothelial growth factor (VEGF) levels as a serum biomarker in the diagnosis of tubal pregnancy.

Materials and methods: This descriptive study was performed in 103 pregnant women attending Sari Imam Khomeini Hospital, 2018, of whom tubal pregnancy was diagnosed in 50 at 5 to 7.5 weeks of gestational age and the rest (n=53) had normal intrauterine pregnancy with the same gestational age. An ELISA kit (Bioassay Laboratory-China) was used to measure the levels of serum VEGF.

Results: The patients aged 21 to 47 years old (mean age: 31.2 ± 6.1 years). The median serum levels of VEGF in the tubal pregnancy group and individuals with normal intrauterine pregnancy were 233.5 and 157.9, respectively, indicating significant differences between the two groups (P<0.0001). When threshold concentrations of a serum VEGF level > 280 pg/ml were used, tubal pregnancy could be distinguished from normal pregnancy with a sensitivity of 86%, specificity of 67.9%, positive predictive value of 99.6%, and positive and negative likelihood ratio of 2.68 and 0.21, respectively.

Conclusion: According to current findings, serum VEGF levels could be of great help in differentiating tubal pregnancy from normal pregnancy with appropriate sensitivity and specificity.

Keywords: tubal pregnancy, VEGF, sensitivity, specificit

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (182): 21-30 (Persian).

* **Corresponding Author: Flora Saghafi -** Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: flora.saghafi@gmail.com)

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

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 182 اسفند سال 1398 (30-21)

ارزش تشخیصی فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی سرم به عنوان نشانه ی حاملگی لوله ای

فلورا ثقفی[1]
طاهره گلینی‌مقدم[1]
سیاوش مرادی[2]

چکیده

سابقه و هدف: بارداری لوله‌ای، بیماری مرگباری است که نه تنها زندگی زن را تهدید می‌کند، بلکه موفقیت باروری او را نیز به کم‌تر از 50 درصد کاهش می‌دهد. بسیاری از موارد بیماران قبل رسیدن βhCG به حد قابل افتراق مراجعه می‌کنند و جهت تشخیص قطعی بیماری و شروع درمان، نیاز به پیگیری طولانی مدت با سطح بتا تیتراژ و سونوگرافی ترنس واژینال دارند که این مسئله باعث به تعویق افتادن تشخیص و درمان بیماری می‌شود. این مطالعه با هدف تعیین سطح فاکتور رشد اندوتلیوم عروق به عنوان نشانه‌ی سرمی جهت تشخیص حاملگی لوله‌ای انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: جمعیت مورد مطالعه در این مطالعه توصیفی، شامل 103 زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی ساری در سال 1397 بود که 50 نفر از آن‌ها تشخیص بارداری لوله‌ای در حدود هفته پنجم تا هفتم و نیم بارداری داشته‌اند و 53 نفر دیگر یک هم‌گروه دارای بارداری طبیعی با سن حاملگی همسان بودند. برای سنجش سطح VEGF از کیت (Bioassay Technology Laboratory تولید کشور چین) به روش ELISA استفاده شد.

یافته‌ها: در بررسی 103 مورد مادر باردار، دامنه سنی بیماران بین 47-21 سال با میانگین و انحراف معیار 6/1 ± 31/2 سال بود. سطح سرمی VEGF در گروه بارداری لوله ای میانه 233/5 و در گروه با بارداری طبیعی داخل رحمی 157/9 داشت که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری داشتند (P<0/0001). در نقطه برش اپتیموم 200 pg/ml میزان VEGF سرم جهت تعیین بارداری لوله‌ای، حساسیت 86 درصد، ویژگی 67/9 درصد، ارزش اخباری مثبت 99/6 درصد و نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی به ترتیب 2/68 و 0/21 داشته است.

استنتاج: نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که سطح سرمی VEGF در افتراق حاملگی لوله‌ای از حاملگی طبیعی با حساسیت و ویژگی مناسبی کمک‌کننده می‌باشد.

واژه های کلیدی: بارداری لوله‌ای، VEGF، حساسیت، ویژگی

مقدمه

حاملگی خارج از رحمی(Ectopic pregnancy) به لانه‌گزینی تخم لقاح یافته و تکامل ساک حاملگی خارج از فضای رحمی اطلاق می‌گردد(1). لوله فالوپ شایع‌ترین محل لانه گزینی (98 درصد) می‌باشد، اما

مولف مسئول: فلورا ثقفی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام (ره) ساری Email:flora.saghafi@gmail.com
1. متخصص زنان و زایمان، ساری، ایران
2. استادیار، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، مرکز مطالعات و توسعه آموزش علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1398/4/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/5/9 تاریخ تصویب : 1398/10/9

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

حاملگی‌خارج از رحمی می‌تواند در قسمت های دیگر مانند تخمدان‌ها، شکم یا رباط پهن نیز اتفاق بیافتد(2). طی دهه‌های اخیر میزان بروز حاملگی خارج از رحمی افزایش یافته است، به‌طوری‌که حدود 2 درصد از تمامی حاملگی‌ها را تشکیل می‌دهد(3). این افزایش می‌تواند به دلیل رشد تعداد عوامل خطر مانند شیوع بالای بیماری‌های منتقله از راه جنسی، بیماری التهابی لگن، سن بالا در اولین حاملگی، استفاده از لوونرژسترل به عنوان قرص پیشگیری اورژانسی، استفاده از تکنولوژی‌های کمک باروری، زایمان سزارین و استفاده از پیشگیری با بسته لوله و بازکردن دوباره جهت بارداری می‌باشد(6-4). اگرچه میزان مرگ‌ومیر حاملگی‌خارج از رحمی کاهش محسوسی پیدا کرده است اما خونریزی ناشی از پارگی لوله های رحمی، اصلی‌ترین دلیل مرگ‌ومیر مادران در سه ماهه اول بارداری و علت 13-9 درصد تمام مرگ‌های مربوط به بارداری می‌باشد(8،7). تشخیص زود هنگام علت خونریزی سه ماهه اول بارداری چالش مهمی می‌باشد و استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال و اندازه‌گیری سریال β-hCG شایع‌ترین روش‌های تشخیصی مورد استفاده است(12-9). با وجود استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال با کیفیت بالا و تست‌های حساس برای β-hCG، هنوز در 50-40 درصد موارد تشخیص اولیه، اشتباه می‌باشد و بیومارکر سرمی که بتواند بین حاملگی رحمی و خارج رحمی افتراق ایجاد کند در دسترس نمی‌باشد(14،13). لانه‌گزینی و تکامل جفت مراحل اولیه و حیاتی در ادامه یک بارداری زنده است که همراه با رگ‌زایی عمقی می‌باشند(15). عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF[1]) یک عامل رگ‌زا می‌باشد که در فرآیند تکامل عروق در رویان و لانه‌گزینی و تکامل جفت نقشی مهم درتنظیم رشد عروق، ریمدلینگ و نفوذ آن در دسیدوآ، اندومتر و تروفوبلاست دارد(17،16). تولید سلولی VEGF با وجود هایپوکسی تشدید می‌گردد و شرایط لانه‌گزینی در لوله‌ها با شرایط اندومتر غنی از عروق کاملا متفاوت بوده که به نظر می‌رسد تولید و ترشح VEGF در بارداری خارج از رحمی افزایش می‌یابد(22-18). با توجه به این موارد به نظر می‌رسد که شرایط رویان در فضای خارج از رحمی می‌تواند به عنوان عاملی برای تحریک تولید و ترشح VEGF و افزایش سطح آن در سرم در زمان‌های اولیه بارداری گردد. درمان حاملگی خارج رحمی شامل درمان طبی و جراحی می‌باشد. درمان طبی شامل درمان با داروی متوتروکسات است که با روش های درمانی مختلفی قابل انجام است و درمان جراحی شامل لاپاراتومی و لاپاراسکوپی می‌باشد که به روش‌های مختلف شامل سالپنژکتومی، سالپنگوستومی و سالپنگوتومی با توجه به شرایط بیمار انجام می‌شود. برای تشخیص قطعی حاملگی لوله‌ای بدون انجام جراحی نیاز به این موضوع می باشد که سطح βhCG به حد بالای 1500 تا 2000 برسد و در عین حال سونوگرافی ترنس واژینال مبنی بر عدم وجود ساک بارداری داخل رحمی به همراه توده آدنکسال خارج تخمدانی وجود داشته باشد. با توجه به این که در بسیاری از موارد بیماران قبل رسیدن βhCG به حد قابل افتراق مراجعه می کنند و جهت تشخیص قطعی بیماری و شروع درمان نیاز به پیگیری طولانی مدت با سطح بتا تیتراژ و سونوگرافی ترنس واژینال می‌باشد، این مسئله باعث به تعویق افتادن تشخیص و درمان بیماری می‌شود که به دنبال آن سن بارداری افزایش یافته و ریسک عوارض شامل پرفوریشن افزایش می‌یابد. هنوز روش سریع‌تری برای تشخیص غیرجراحی حاملگی خارج رحمی در این موارد ثابت نشده است و این مسئله مستلزم پیدا کردن روش دیگری برای تشخیص هر چه سریع‌تر بیماری است(23). به دلیل اهمیت موضوع و با توجه به این که در مطالعات مختلف، مقادیر ارائه شده در سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیومی جهت افتراق حاملگی داخل رحمی از حاملگی خارج رحمی، متفاوت بوده است و همچنین در مطالعات مختلف ارزش اخباری مثبت، حساسیت و ویژگی متفاوتی در مورد ارزش تشخیصی

1. Vascular endothelial growth factor

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

این فاکتور بیان شده است و با توجه به این که طبق منابع و کتب معتبر همچنان ارزش تشخیصی این فاکتور در دست مطالعه و بررسی می‌باشد و نیز به دلیل نبود چنین مطالعه‌ای برای جمعیت زنان ایرانی، این مطالعه با هدف بررسی سطح VEGF به عنوان بیومارکر سرمی جهت تشخیص حاملگی لوله‌ای انجام پذیرفت(7).

جمعیت مورد مطالعه در این مطالعه توصیفی (Prospective with blind comparison to a gold standard)، شامل 103 زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی ساری در سال 1397 بود که 50 نفر از آن‌ها تشخیص بارداری لوله‌ای در حدود هفته پنجم تا هفتم و نیم بارداری داشتند و 53 نفر دیگر یک هم‌گروه دارای بارداری طبیعی با سن حاملگی همسان بودند.

به استناد مطالعه Fernandez da Silva و همکاران در سال 2013، که در آن انحراف‌معیار سطح سرمی VEGF در حاملگی خارج رحمی، 260 و حداقل اختلاف مهم از منظر بالینی بین سطح سرمی این فاکتور در حاملگی‌های طبیعی و خارج رحمی، 170 گزارش شده است و براساس پیش فرض‌های ذیل و نیز فرمول آماری زیر حداقل حجم نمونه 100 مورد برآورد گردید که به طور مساوی در دو گروه حاملگی لوله‌ای و بارداری طبیعی (هر گروه 50 نفر) تقسیم شدند(25).

The standard deviation (SD) of the measure being compared = 260

The minimum difference (d) that is clinically important = 170

The significance level (A) = 5%

The power of the test (1–B) = 90%

K = 10.5

$N= 2K\ SD^2 / d^2 = 50$ in each group

با در نظر گرفتن 10 درصد ریزش احتمالی نمونه‌ها 55 نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد که نهایتاً در گروه بارداری داخل رحمی 53 نفر و در گروه بارداری لوله‌ای 50 نفر مورد بررسی قرار گرفتند.

در این مطالعه از بیماران مشکوک به حاملگی لوله‌ای که با سونوگرافی ترنس واژینال مورد ارزیابی قرار گرفته بودند بلافاصله نمونه سرمی جهت اندازه‌گیری VEGF گرفته شد. سپس ضمن انجام لاپاراسکوپی تشخیصی و درمانی که استاندارد طلایی در این مطالعه بود، سطوح سرمی مختلف مورد ارزیابی دیاگنوستیگ قرار گرفت و در آخر منحنی ROC ترسیم شد. علاوه بر این به ارزیابی سطح سرمی VEGF در تعدادی تقریبا برابر از حاملگی‌های طبیعی با سن حاملگی یکسان نیز پرداخته شد. کلیه نمونه‌های سرمی همراه با آزمایشات ابتدای بارداری گرفته شده، با اخذ رضایت، اطلاع و آگاهی کامل مراجعین انجام شده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل سطح βHCG بالای 1500 بدون رویت ساک داخل رحمی همراه با توده ادنکسال خارج تخمدانی، تشخیص قطعی Ep لوله‌ای با عمل جراحی و در مورد بارداری طبیعی سن بارداری 5 تا 7/5 هفته با تشخیص حاملگی داخل رحمی طبیعی بوده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل: 1- حاملگی مولار 2- حاملگی خارج رحمی غیر لوله‌ای 3- بیمارانی که تشخیص قطعی حاملگی خارج رحمی در آن‌ها مطرح نشده است 4- بیماری مزمن مادر(25). برای سنجش سطح VEGF از کیت (Bioassay TechnologyLaboratory تولید کشور چین) به روش ELISA استفاده شد. تمامی نمونه‌ها به صورت همزمان و دو بار مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام آزمایش الایزای VEGF طبق راهنمای کارخانه سازنده کیت، از تمامی بیماران نمونه خون 10سی‌سی جهت انجام آزمایشات βhCG و VEGF دریافت گردید. نمونه‌های خون در لوله‌های سلیکونی دارای EDTA جمع‌آوری، و برای مدت 20-10 دقیقه مخلوط گردید و تحت سانتریفوژ (در دور RPM 3000-2000) برای حدود 20 دقیقه قرار گرفت. قسمت شفاف به دقت جداسازی گردید، در صورت رویت سدیمان سانتریفوژ تکرار شد و برای سنجش سطح VEGF در دمای منفی 80 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. کلیه آزمایشات طبق مقررات و اخلاق پژوهشی و به مجوز کد کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران

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

IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1397.1665

انجام شد. در قدم نخست نحوه توزیع داده ها ضمن ترسیم بافت نگار و یا انجام آزمون کولموگروف- اسمیرنوف و یا شاپیرو-ویلک مورد بررسی قرار گرفت. سپس توصیف داده‌های کمی با میانگین (انحراف معیار) و یا میانه (طیف میان چارکی) و داده‌های کیفی با فراوانی (درصد) صورت گرفت. در ادامه تفاوت بین متوسط متغیرهای کمی با آزمون t مستقل و تفاوت بین فراوانی متغیرهای کیفی با آزمون کای اسکوئر مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین ویژگی‌های تشخیصی آزمون‌های شاخص براساس استاندارد مرجع- مشتمل بر حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری و نیز نسبت درست نمایی- از نرم‌افزار MedCalc نسخه 18 استفاده شد و ارزیابی صحت کلی آزمون‌های تشخیصی ترسیم منحنی ROC و مقایسه AUC انجام شد. لازم به ذکر است سایر مراحل توصیف و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS 25 انجام گرفت و در همه موارد مقدار P دو طرفه کم‌تر از 0/05 معیار قضاوت آماری بود.

یافته ها

دامنه سنی 103 مادر باردار مورد مطالعه بین 47-21 سال با میانگین و انحراف معیار 6/1 ± 31/2 بوده است. سن مادران در گروه با بارداری طبیعی 5/92 ± 30/74 سال و در گروه با بارداری لوله ای 6/19 ± 33/06 سال بود که اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند (P=0/054). میانگین وزنی مادران نیز 12/0 ± 68/9 کیلو گرم و دامنه 91-40 کیلو گرم و میانگین قدی مادران 5/8 ± 162/0 سانتی‌متر با دامنه 182-142 سانتی‌متر قرار داشت. علاوه بر این نمایه توده بدنی افراد در بازه 35-18 با میانگین 4/5 ± 26/2 بود. در گروه زنان با بارداری داخل رحمی طبیعی وزن، قد و نمایه توده بدنی به‌ترتیب میانگین 13/09± 68/65، 5/12± 160/79 و 4/70 ± 26/50 بوده است که این مقادیر برای گروه زنان با بارداری لوله‌ای به ترتیب 10/65 ± 71/40، 6/09 ± 163/50 و 4/37 ± 26/80 بود که هیچ‌کدام در بین دو گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشتند (P>0/05). سن حاملگی نیز بین 52-35 روز با میانگین 7/2 ± 41/6 بود. همچنین سن حاملگی در گروه بارداری داخل رحمی 6/85 ± 40/5 و در گروه بارداری لوله‌ای 7/70 ± 41/9 روز بود که این مورد نیز از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت (P=0/719). فقط 4 مورد (3/9 درصد) از افراد شاغل و 99 مورد (96/1 درصد) خانه‌دار بودند که قسمت عمده شغل افراد در هر دو گروه خانه‌دار بوده است و تفاوت آماری معنی‌داری در بین دو گروه وجود ندارد (P=0/953). همچنین محل زندگی 60 مورد (58/3 درصد) شهر و محل زندگی 43 مورد (41/7 درصد) روستا بود که 38 مورد (71/7 درصد) از افراد گروه بارداری داخل رحمی شهر و 15 مورد (28/3 درصد) نیز روستا می‌باشد ولی درگروه بارداری لوله‌ای 22 مورد (44/0 درصد) در شهر زندگی کرده و 28 مورد (56/0 درصد) در روستا زندگی می‌کردند که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=0/004) (جدول شماره 1). در 36 مورد (35/0 درصد) سابقه زایمان نداشته‌اند و سایر افراد حداقل یک زایمان را گزارش کرده‌اند. همچنین سابقه بارداری نابجای قبلی در 7 مورد (6/8 درصد) از افراد وجود داشت. در 28 مورد (27/2 درصد) از این افراد نیز از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند. همچنین 12 مورد (11/7 درصد) سابقه‌ی نازایی داشتند. استفاده از ART برای بارداری در 5 مورد (4/9 درصد) گزارش شده است. همچنین بررسی وجود ضربان قلب جنین در 21 مورد (20/4 درصد) مثبت بود که تعداد زایمان، سابقه بارداری نابجای قبلی و استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. اما از طرف دیگر میزان بارداری با روش ART در گروه با بارداری داخلی 0 مورد (0/0 درصد) و در گروه با بارداری لوله‌ای 5 مورد (10/0 درصد) بود که از لحاظ آماری نیز اختلاف معنی‌داری داشت (P=0/018). بررسی ضربان قلب جنین

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

نیـز در 18 مـورد (34/0 درصـد) افـراد گـروه بـارداری داخل رحمی مثبت و تنها در 3 مورد (6/0 درصد) از افراد بـا بـارداری لولـه‌ای مثبـت بـود کـه اخـتلاف آمـاری معنی‌داری داشت (P<0/0001) (جدول شماره 2).

جدول شماره 1: متغیرهای جمعیت شناختی بین دو گروه

متغیر		بارداری داخل رحمی (53مورد) تعداد (درصد)	بارداری لوله‌ای (50مورد) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
شغل افراد	خانه‌دار	51 (96/2)	48 (96/0)	0/953
	شاغل	2 (3/8)	2 (4/0)	
محل زندگی	شهر	38 (71/7)	22 (44/0)	0/004
	روستا	15 (28/3)	28 (56/0)	

جدول شماره 2: متغیرهای مربوط به بارداری و زایمـان در بـین دو گروه بارداری طبیعی و لوله‌ای

متغیر		بارداری داخل رحمی (53مورد) تعداد (درصد)	بارداری لوله‌ای (50مورد) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
تعداد زایمان				
	بدون زایمان	20 (37/7)	16 (32/0)	
	یک	22 (41/5)	17 (34/0)	
	دو	11 (20/8)	14 (28/0)	0,359
	سه	0 (0/0)	1 (2/0)	
	چهار	0 (0/0)	2 (4/0)	
سابقه بارداری نابجای قبلی				
	بله	2 (3/8)	5 (10/0)	0,210
	خیر	51 (96/2)	45 (90/0)	
استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری				
	بله	16 (30/2)	12 (24/0)	0,480
	خیر	37 (69/8)	38 (76/0)	
سابقه‌ی نازایی				
	دارد	1 (1/9)	11 (22/0)	0,001
	ندارد	52 (98/1)	39 (78/0)	
بارداری با ART				
	دارد	0 (0/0)	5 (10/0)	0/018
	ندارد	53 (100/0)	45 (90/0)	
FHR				
	دارد	18 (34/0)	3 (6/0)	<0,0001
	ندارد	35 (66/0)	47 (94/0)	

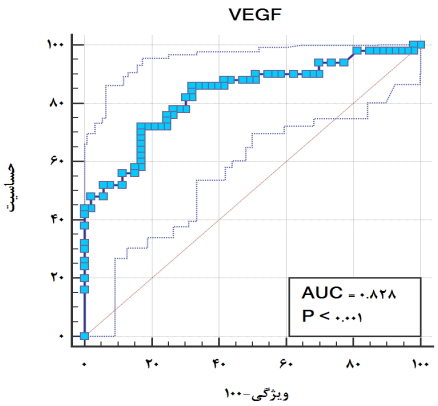
ART: Assisted reproductive technology
FHR: fetal heart rate

میزان βHCG اندازه‌گیری شده از مادران میانگین 3373/3 ± 1716/5 بود و بررسی سطح βHCG در بین دو گروه نشان داد که زنان با بارداری داخل رحمی با میانگین 4541/0 ± 1960/0 سطح بالاتری از زنان با بارداری لوله‌ای با میانگین 1076/9 ± 1433/4 داشتند که این تفاوت از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود (P=0/012). بررسی سطح VEGF سرم (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در بین دو گروه با بارداری داخل رحمی و لوله‌ای و کل افراد نشان می‌دهد که در کل افراد دامنه 3297-106 با میانگین و انحراف‌معیار 990/3 ± 287/9و میانه 214/7 داشت. این میزان برای بارداری داخل رحمی در بازه 1291-106 با میانگین و انحراف معیار 175/7 ± 199/6 و برای گروه بارداری لوله‌ای 3297-160 با میانگین و انحراف معیار 231/0 ± 364/1 بود که طبق آزمون t-مستقل اختلاف آماری معنی‌دار داشت(P<0/0001). جدول شماره 3، سطح VEGFسرم در بین دو گروه با بارداری داخل رحمی و لوله‌ای و کل افراد را نشان می‌دهد.

جدول شماره 3: بررسی سطح VEGFسرم در بین دو گروه با بارداری داخل رحمی و لوله ای و کل افراد

گروه	کم ترین	بیش ترین	میانگین ±انحراف معیار	سطح معنی داری
بارداری داخل رحمی	106	1291	199/6 ± 175/7	
بارداری لوله ای	160	3297	364/1 ± 231/0	<0/0001
کل افراد	106	3297	287/9 ± 990/3	

جهت محاسبه حساسیت و ویژگی میـزان VEGF سـرم در افتـراق بـین حـاملگی طبیعـی داخـل رحمـی و حـاملگی لولـه ای بـر مبنـای نتـایج بـالینی نـوع زایمـان، نمودار ROC ترسـیم گردیـد (نمـودار شـماره 1). سـطح زیر منحنی (AUC) برابر بـا 0/828 (CI=0/741-0/895) بود که نشان دهنده دقت خوب آزمـون اسـت. همچنـین در نقطه بـرش 200 pg/ml میـزان VEGF جهـت تعیـین بـارداری لولـه‌ای، حساسـیت 86 درصـد، ویژگـی 67/9 درصد، ارزش اخباری منفی 5/2 درصد، ارزش اخبـاری مثبت 99/6 درصد و نسبت درست نمایی مثبـت و منفـی به ترتیب 2/68 و 0/21 به دست آمد.



نمودار شماره 1: نمودارROC برای میزان VEGF در طی حاملگی لوله‌ای

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

بحث

شواهد به دست آمده در این مطالعه نشان داد که سطح VEGF سرمی در زنان با حاملگی لوله‌ای از زنان با حاملگی طبیعی با سن بارداری همسان بالاتر می‌باشد (P<0/0001). میانه سطح سرمی VEGF در زنان با حاملگی لوله ای (233/5 pg/ml، n=50) بود که مشابه با مقادیر اندازه‌گیری شده در مطالعات انجام شده توسط Daniel و همکاران (226/8 pg/ml، n=35)(26)، Kucera-Sliutz و همکاران (211/2 pg/ml، n=42)(11)، Mueller و همکاران (203/6 pg/ml، n=43)، Daponte و همکاران (227/2 pg/ml، n=27)، Fernandes da Silva و همکاران (211/1 pg/ml، n=35) و متفاوت از مطالعه Ugurlu و همکاران (55/2 pg/ml، n=28)(27) می‌باشد که تفاوت مطالعه آخر با سایر مطالعات می‌تواند به دلیل حجم نمونه پایین‌تر، کیت آزمایشگاهی و جمعیت متفاوت باشد(11-9،27-24).

در مطالعه حاضر نتایج به دست آمده نشان‌دهنده قابلیت سطح سرمی VEGF در تمایز بین حاملگی لوله‌ای و حاملگی طبیعی می‌باشد و می‌تواند به تشخیص زود هنگام حاملگی لوله‌ای در افراد با سطح سرمی VEGF بالا کمک کند. سطح زیر منحنی (AUC) ROC برای سطح سرمی VEGF برابر با 0/828 (CI=0/741-0/895) بود که نشان‌دهنده دقت خوب آزمون است. همچنین در نقطه برش اپتیموم 200 pg/ml میزان VEGF در طی بارداری لوله‌ای، حساسیت 86 درصد، ویژگی 67/9 درصد، ارزش اخباری مثبت 99/6 درصد و نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی به ترتیب 2/68 و 0/21 به دست آمد. مطالعات دیگری که با موضوع مشابه انجام گرفته است در موافقت با نتایج این مطالعه و تایید استفاده قابلیت استفاده از سطح سرمی VEGF در تشخیص حاملگی لوله‌ای از طبیعی بودند. ولی از لحاظ میزان حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری تفاوت‌هایی مشاهده گردیدکه می‌تواند به‌علت استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی مختلف و جمعیت‌های مورد بررسی متفاوت باشد.

مطالعه Fernandes da silva و همکاران با موضوع ارتباط سطح سرمی فاکتور رشد اندتلیوم عروقی با حاملگی خارج از رحمی به بررسی 72 زن با سن بارداری زیر 7/5 هفته که 35 نفر حاملگی خارج از رحمی، 15 نفر سقط و 22 نفر بارداری طبیعی داشتند پرداخته است، که این افراد از لحاظ سن بارداری همسان بودند(24). نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که سطح سرمی VEGF به طور معنی‌داری در زنان با حاملگی خارج از رحمی (میانه 211/1 پیکوگرم بر میلی‌لیتر و دامنه 1017-5) نسبت به زنان با بارداری طبیعی (میانه 5 پیکو گرم بر میلی‌لیتر با دامنه 310/6-5) بالاتر بوده است (P<0/001). غلظت سرمی VEGF در بین زنان با سقط (میانه 231/9 پیکوگرم بر میلی لیتر با دامنه 813/7-5) و حاملگی خارج از رحمی (میانه 211/1 پیکوگرم بر میلی‌لیتر و دامنه 1017-5) تفاوت آماری معنی‌داری نداشته است. استفاده از نقطه برش 200 برای سطح سرمی VEGF با حساسیت 51/4 درصد، ویژگی 90/9 درصد و ارزش اخباری مثبت 90 درصد حاملگی خارج رحمی را از حاملگی طبیعی افتراق داد. بین حاملگی خارج رحمی و سقط حساسیت 51/4 درصد، ویژگی 42/8 درصد و ارزش اخباری مثبت 69/2 درصد بوده است. در مطالعه دیگری که توسط Felemban و همکاران در سال 2002 با موضوع VEGF سرمی به عنوان مارکر احتمالی حاملگی خارج از رحمی به بررسی غلظت VEGF سرمی در 45 زن در اوایل حاملگی انجام شد، 15 حاملگی خارج رحمی به عنوان گروه مورد، 15 زن با حاملگی داخل رحمی طبیعی و 15 زن با حاملگی ایستای (arrested) داخل رحمی به‌عنوان شاهد بودند(12). غلظت سرمی 200 پیکوگرم بر میلی‌لیتر به عنوان نقطه برش استفاده شده است. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت سرمی VEGF در زنان با حاملگی خارج از رحمی نسبت به دو گروه دیگر (حاملگی داخل رحمی طبیعی و غیر طبیعی) وجود داشته است (306/1±26/5 در مقابل 169/7±16/6 و

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

(27/0±4/4) (P<0/001). در نقطه برش 200 پیکوگرم بر میلی‌لیتر VEGF سرمی، حساسیت 88 درصد، ویژگی 100 درصد و ارزش اخباری مثبت 100 درصد به دست آورده‌اند.

در مطالعه Daniel و همکاران نیز با موضوع سطح VEGF در بیماران حاملگی خارج از رحمی که به بررسی 20 زن با حاملگی خارج از رحمی و 10 زن با حاملگی طبیعی داخل رحمی و 10 زن با حاملگی غیرطبیعی داخل رحمی پرداخته است، نشان می‌دهد زنان با حاملگی خارج از رحمی سطوح سرمی VEGF بالاتری نسبت به زنان با حاملگی داخل رحمی طبیعی و زنان با حاملگی داخل رحمی غیر طبیعی دارند (به ترتیب 226/8، 24/4 و 59/4 پیکوگرم در میلی‌لیتر) (26). با نقطه برش 200 پیکوگرم بر میلی‌لیتر، VEGF سرمی می‌توانست حاملگی خارج رحمی را از داخل رحمی با حساسیت 60 درصد، ویژگی 90 درصد و ارزش اخباری مثبت 86 درصد افتراق دهد. در مطالعه دیگری که توسط Caber و همکاران با موضوع ارتباط یافته‌های سونوگرافی و سطح سرمی فاکتور رشد اندتلیوم عروقی در حاملگی لوله‌ای به بررسی پنجاه نفر پرداخته شد، نتایج نشان داد که بین یافته‌های تصویری سونوگرافی و غلظت سرمی VEGF ارتباط معناداری وجود دارد. به طوری که رویان‌های خارج رحمی با فعالیت قلب با سطوح بالاتری از VEGF در ارتباط بوده است(28).

از طرفی مطالعه دیگر مطالعه Kucera و همکاران با موضوع فاکتور رشد اندوتلیومی عروق و افتراق بین حاملگی داخل رحمی غیرطبیعی و حاملگی خارج از رحمی به بررسی سطح سرمی VEGF پرداخته و نشان داده شد که غلظت سرمی نمی‌تواند به افتراق بین زنان با حاملگی داخل رحمی غیرطبیعی (میانه 198/5 پیکوگرم/ میلی‌لیتر با دامنه 701/6-0) و حاملگی خارج از رحمی (میانه 211/2 پیکوگرم/ میلی‌لیتر با دامنه 628/8-0) کمک کند. در صورت استفاده از نقطه برش بیش‌تر از 200 پیکوگرم/ میلی‌لیتر سطح VEGF سرمی می‌تواند با حساسیت 56 درصد، ویژگی 51 درصد و ارزش اخباری مثبت 53 درصد حاملگی داخل رحمی غیرطبیعی و حاملگی خارج رحمی را افتراق دهد(11). جمعیت مورد بررسی در مطالعه مذکور بین بارداری غیر طبیعی داخل رحمی و بارداری خارج رحمی بود، با این وجود سطح سرمی VEGF با حساسیت و ویژگی کم‌تر قابلیت تفکیک نسبی داشته است. اگرچه این مقایسه در مطالعه حاضر انجام نشده است اما یافته‌های این مطالعات در تقویت نتایج به دست آمده مطالعه حاضر می‌باشد. اخیراً یک مطالعه توسط Rausch و همکاران نشان دادکه استفاده از یک الگوریتم دو مرحله با چهار مارکر (پروژسترون، VEGF، inhibin A و activin A) می‌توان با دقت 99 درصد حاملگی نابجا را افتراق داد(29). این شواهد نشان می‌دهد که حتی اگر نتوان از VEGF به تنهایی استفاده کرد، می‌تواند در ترکیب با سایر مارکرها کمک‌کننده باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم امکان بررسی زنان با حاملگی داخل رحمی غیرطبیعی، و تک مرکزی بودن مطالعه اشاره کرد.

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که سطح سرمی VEGF می‌تواند در افتراق حاملگی لوله‌ای از حاملگی طبیعی با حساسیت و ویژگی مناسبی کمک کننده باشد. با این وجود مطالعات بیش‌تری برای تعیین قدرت تشخیصی این مارکر در افتراق حاملگی‌های طبیعی و غیرطبیعی داخل رحمی نیاز می‌باشد.

سپاسگزاری

در انتها نویسندگان این مقاله قدردانی خود را از حمایت‌های مالی و معنوی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی ساری و دانشگاه علوم پزشکی مازندران اعلام می‌دارند.

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

References

1. Walker JJ. Ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(1): 89-99.
2. Oktay K, Brzyski RG, Miller EB, Krugman D. Association of serum beta-hCG levels with myosalpingeal invasion and viable trophoblast mass in tubal pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84(5): 803-806.
3. Senapati S, Sammel MD, Butts SF, Takacs P, Chung K, Barnhart KT. Predicting first trimester pregnancy outcome: derivation of a multiple marker test. Fertil Steril 2016; 106(7): 1725-1732. e3.
4. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol 2003; 157(3): 185-194.
5. Pereira PP, Cabar FR, Raiza LC, Roncaglia MT, Zugaib M. Emergency contraception and ectopic pregnancy: report of 2 cases. Clinics (Sao Paulo) 2005; 60(6): 497-500.
6. Cabar FR, Pereira PP, Zugaib M. Intrauterine pregnancy after salpingectomy for tubal pregnancy due to emergency contraception: a case report. Clinics (Sao Paulo) 2007; 62(5): 641-642.
7. Rausch ME, Barnhart KT.serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2012; 55(2):418-423.
8. Memtsa M, Jurkovic D, Jauniaux E; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnostic Biomarkers for Predicting Adverse Early Pregnancy Outcomes: Scientific Impact Paper No. 58. BJOG 2019; 126(3): e107-e113.
9. Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, Kallitsaris A, Lialios G, Maniatis AN, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. Hum Reprod 2005; 20(11): 3163-3166.
10. Mueller MD, Raio L, Spoerri S, Ghezzi F, Dreher E, Bersinger NA. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy. Fertil Steril 2004; 81(4): 1106-1111.
11. Kucera-Sliutz E, Schiebel I, Konig F, Leodolter S, Sliutz G, Koelbl H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and discrimination between abnormal intrauterine and ectopic pregnancy. Hum Reprod 2002; 17(12): 3231-3234.
12. Felemban A, Sammour A, Tulandi T. Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy. Hum Reprod 2002; 17(2): 490-492.
13. Horne AW, Shaw JL, Murdoch A, McDonald SE, Williams AR, Jabbour HN, et al. Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 201; 96(1): E104-E108.
14. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Hum Reprod 1998; 13(11): 3220-3227.
15. Memtsa M, Jurkovic D, Jauniaux E, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnostic Biomarkers for Predicting Adverse Early Pregnancy Outcomes: Scientific Impact Paper No. 58. BJOG 2019; 126(3): e107-e113.
16. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. "Triple marker" for ectopic pregnancy. Fertil Steril 2004; 82(4): 986-987.

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

17. Segal S, Mercado R, Rivnay B. Ectopic pregnancy early diagnosis markers. Minerva Ginecol 2010; 62(1): 49-62.
18. Cabar FR, Kamio Teshima DR, Pereira PP, Antonangelo L, Schultz R, Francisco RP. Serum concentration of vascular endothelial growth factor and depth of trophoblastic invasion in ampullary ectopic pregnancy. Clinics (Sao Paulo) 2016; 71(12): 699-702.
19. Horne AW, Shaw JL, Murdoch A, McDonald SE, Williams AR, Jabbour HN, Duncan WC, Critchley HO. Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(1): E104-E108.
20. Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. Clinics (Sao Paulo) 2008; 63(5): 701-708.
21. Senapati S, Sammel MD, Butts SF, Takacs P, Chung K, Barnhart KT. Predicting first trimester pregnancy outcome: derivation of a multiple marker test. Fertil Steril 2016; 106(7): 1725-1732.e3.
22. Clark DE, Smith SK, Sharkey AM, Charnock-Jones DS. Localization of VEGF and expression of its receptors flit and KDR in human placenta throughout pregnancy. Hum Reprod 1996; 11(5): 1090-1098.
23. Fritz MA, Leon Speroff. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
24. Fernandes da Silva MO, Elito J, Jr, Daher S, Camano L, Fernandes Moron A. Association of serum levels of vascular endothelial growth factor and early ectopic pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2013; 40(4): 489-491.
25. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www.flipkart.com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X (Book Review). J Obstet Gynaecol 2014; 64(2): 150-151.
26. Daniel Y, Geva E, Lerner-Geva L, Eshed-Englender T, Gamzu R, Lessing JB, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker? Fertil Steril 2000; 72(6): 1013-1017.
27. Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. Fertil Steril 2009; 91(5): 1657-1661.
28. Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, Francisco RP, Zugaib M. Association between ultrasound findings and serum levels of vascular endothelial growth factor in ampullary pregnancy. Fertil Steril 2015; 103(3): 734-737.
29. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Shaunik A, Barnhart KT. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2011; 117(3): 573-582.

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