

Influențează poziția inserției placentare și Rh-ul gravidei markerii biochimici de trimestrul II?

Do the placental insertion and pregnancy Rh positively influence the second quarter of biochemical markers?

Ioana Ciohat^{1,2},
Dan Navolan²,
Simona
Vlădăreanu³,
Victor
Dumitrașcu²,
Dorin Grigoraș²,
Diana Badiu⁴,
Radu
Vlădăreanu³,
Ioan Sas²

1. Departamentul
de Biochimie
și Farmacologie,
UMF „Victor Babeș”
Timișoara

2. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie
și Neonatologie,
UMF „Victor Babeș”
Timișoara,
Spitalul Clinic Municipal
de Urgență Timișoara

3. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie
și Neonatologie,
UMF „Carol Davila”
București,
Spitalul Universitar
de Urgență Elias București

4. Universitatea „Ovidius”
Constanța

Correspondență:
Dr. Dan Navolan
e-mail: navolan@
yahoo.com

Toți autorii au o contribuție
egală pentru realizarea
acestui articol și pot fi
considerați prim-autori.

Abstract

Introduction. The previous studies are contradictory regarding the necessity of correcting the second trimester markers (MoM) in accordance with the pregnant woman's Rh or the placental insertion position. The aim of this study was to assess whether the values of the second trimester markers (AFP, hCG, uE3) are influenced by the placental insertion position or the Rh of the pregnant woman. **Materials and methods.** We tested the second trimester markers on 1.709 pregnant women. The study included only the women with singleton pregnancy, whose outcome, maternal Rh and placental insertion position at birth were known. The cases with pregnancy related pathology were excluded. **Results.** The results show that there is no significant difference in MoM between the pregnant women either with negative or positive Rh, or depending on placental insertion. **Discussion.** Our results do not entirely confirm the data from literature, the differences implying the necessity of correcting the MoM values of the unconjugated estriol at pregnant women with negative Rh. The different results need to be analyzed in more extensive studies or meta-analyses.

Keywords: second trimester markers, corrected MoM values, pregnant woman's Rh, placental insertion

Rezumat

Introducere. Datele din literatură sunt contradictorii referitor la necesitatea corecției multiplilor de median (MoM) pentru markerii biochimici de trimestrul II în funcție de Rh-ul gravidei sau poziția inserției placentare. Scopul studiului a fost de a evalua dacă valorile markerilor biochimici de trimestrul II (AFP, hCG, uE3) sunt influențate de poziția inserției placentare sau de Rh-ul gravidei. **Material și metode.** Am testat markerii de trimestrul II la 1.709 gravide. Au fost incluse în studiu doar gravide cu sarcină unică la care a fost cunoscut rezultatul nașterii, Rh-ul gravidei și poziția inserției placentare la naștere. Au fost excluse cazurile cu patologii asociată sarcinii. **Rezultate.** Rezultatele arată că nu există o diferență semnificativă a valorilor corectate ale multiplului de median (MoMc) la gravidele cu Rh negativ, respectiv placentă previa, comparativ cu gravidele cu Rh pozitiv, respectiv placentă normal inserată. **Discuții.** Rezultatele noastre nu confirmă în totalitate datele din literatură, diferențe fiind la necesitatea corectării valorii MoM a estriolului neconjugat la gravidele cu Rh negativ. Această diferență de rezultate necesită a fi analizată în metaanalize sau studii mai extinse.

Cuvinte-cheie: markeri trimestrul II, MoM corectat, Rh-ul gravidei, inserția placentei

Introducere

Screening-ul biochimic de trimestrul II pe baza triplului test a reprezentat mult timp principala metodă de evaluare a riscului pentru aneuploidiile fetale în timpul sarcinii⁽¹⁾. Clasic, această metodă de screening constă în evaluarea riscului pentru aneuploidii prin determinarea a trei parametri din serul matern: alfa-fetoproteina (AFP)^(2,3), hormonul corionic gonadotrop (hCG)^(4,5) total și estriolul neconjugat (uE3)^(4,5).

AFP este o glicoproteină cu o masă moleculară de aproximativ 70 kilodaltoni conținând o secvență similară albuminei. Fătul produce AFP în celulele veziculei viteline, tractul gastrointestinal și în ficat. AFP de origine fetală ajunge în serul matern difuzând în lichidul amniotic și în serul matern⁽⁶⁾. Determinarea

concentrației de AFP are valoare clinică în screening-ul pentru defectele de tub neural (spina bifida, anencefalie), anomaliile cromozomiale fetale (sindrom Turner, sindrom Down) și anomaliile structurale fetale (omfalocele, nefroza congenitală, gastroschizis, sindrom Meckel, teratom sacrococcigeal)^(7,8). Alți factori ce influențează concentrația de AFP sunt iminența de avort, sarcina oprită în evoluție, oligoamniosul și restricția de creștere intrauterină^(8,9).

Hormonul corionic gonadotrop (hCG) este o glicoproteină secretată de țesutul placentar, începând cu trofoblastul primitiv, aproape din momentul implantării. Are rolul de a susține corpul luteal în timpul primelor săptămâni de sarcină. Concentrația maximă este atinsă la aproximativ 3 luni de sarcină (100.000

mIU/mL), după aceea începe treptat să scadă^(10,11). Valori anormale ale hCG se întâlnesc în o serie de anomalii fetale (sindrom Down, restricția de creștere intrauterină, preeclampsie etc.)⁽⁹⁾. După naștere concentrația de hCG scade rapid, atingând o valoare <5 mIU/mL după 2 săptămâni. Valori crescute de hCG se pot întâlni în sarcinile multiple⁽¹⁰⁾.

Estriolul neconjugat este produsul comun al fătului și placentei, provenind de la un precursor sintetizat de glandele adrenale ale fătului și transformat în estriol de către ficatul fetal și de placentă. După pasajul placentar estriolul conjugat este rapid metabolizat, în primul rând în ficatul matern, rezultând formele conjugate: sulfați de estriol și glucuronide. Ca urmare, estriolul „liber”, forma neconjugată, reprezintă numai 9% din totalul estriolului circulant^(4,5).

Cei trei parametri descriși mai sus se determină prin metode imunologice în sângele gravidei și se raportează la valorile mediane obținute la măsurarea acestor parametri la loturi de gravide ce poartă embrioni și feți sănătoși: euploizi și fără defecte structurale⁽¹⁾. Valoarea mediană se calculează pentru fiecare parametru și pentru fiecare vârstă gestațională.

Raportul dintre valoarea absolută măsurată a unui parametru și valoarea mediană reprezintă multiplul față de median sau, abreviat, MoM.

Algoritmul de calcul al riscului se bazează pe calcularea multiplului de median (MoM), conferind un risc relativ. Cu cât valoarea MoM este mai diferită de valoarea 1, cu atât valoarea absolută a parametrului este mai depărtată de valoarea mediană considerată normală pentru o sarcină cu făt sănătos. Riscul relativ obținut după calcularea MoM în cazul celor trei parametri se multiplică, contribuind împreună cu riscul de vârstă a gravidei la estimarea riscului pentru a purta un făt cu aneuploidie⁽¹²⁾.

Pentru un calcul cât mai corect al riscului de aneuploidii, valorile MoM trebuie corectate în funcție de o serie de parametri individuali: etnia, statusul de fumător, greutatea, antecedentele de nașteri de feți cu sindrom Down, modul de obținere a sarcinii, numărul de feți. Valoarea obținută prin corectarea MoM se numește MoM corectat⁽¹³⁾.

Studii precedente au încercat să răspundă la întrebarea dacă și alți factori influențează valorile MoM. Datele din literatură sunt însă contradictorii referitor la influența Rh-ului gravidei^(14,15) sau poziția inserției placentare^(16,17).

Scopul studiului

Bazându-ne pe baza de date⁽¹⁸⁾ dezvoltată în timpul derulării screening-ului de aneuploidii în cadrul spitalului nostru, ne-am propus să evaluăm dacă valorile markerilor biochimici de trimestrul II (AFP, hCG, uE3) sunt influențate de poziția inserției placentare sau de Rh-ul gravidei.

Material și metodă

Descrierea lotului studiat

Am testat markerii de trimestrul II, AFP, hCG și uE, în seruri recoltate la 1.709 gravide aflate la o vârstă

gestațională între 15-22 săptămâni de sarcină. Au fost incluse în studiu doar gravide cu sarcină unică la care a fost cunoscut rezultatul nașterii. Au fost excluse din studiu gravidele care au dezvoltat următoarele complicații ale sarcinii: hipertensiune arterială indusă de sarcină, restricție de creștere intrauterină, oligo sau polihidramnios, diabet gestațional.

Determinarea Rh-ului gravidelor s-a efectuat prin tehnica standard de hemaglutinare.

Determinarea AFP, hCG și uE3 s-a realizat din ser prin tehnica chemiluminescenței utilizând un aparat Immulite one (DPC Cirrus Inc., Los Angeles, California, SUA) și kituri (Siemens Healthcare, Diagnostics Products Ltd, Llanberis, Gwynedd, UK). MoM și MoMc au fost calculate cu ajutorul programului Prisca 4.0 (Typolog Software, Essinger, Germania).

Valorile markerilor de trimestrul II au fost exprimate în multiplu de median corectate (MoMc). Corecția a fost efectuată în funcție de greutatea gravidei, statusul de fumător, modul de obținere a sarcinii, statusul de diabet gestațional.

Evaluarea statistică

Evaluarea statistică a fost efectuată cu ajutorul programului InStat (GraphPad InStat version 3.00, GraphPad Software, San Diego California, SUA, www.graphpad.com). Comparațiile au fost efectuate cu ajutorul testului non-parametric Mann-Whitney. Valorile sunt exprimate în median ± SEM (eroarea standard medie).

Aspecte etice

Toate pacientele incluse în studiu au oferit acordul scris pentru utilizarea datelor și probelor în scop științific. Au fost respectate toate prevederile ce țin de reglementările etice.

Rezultate și discuții

Caracterizarea lotului studiat

Din cele 1.709 gravide, la 39 de gravide a apărut restricție fetală de creștere intrauterină, la 6 gravide restricția de creștere fetală intrauterină a fost asociată cu hipertensiune arterială indusă de sarcină, 27 de gravide au dezvoltat hipertensiune arterială indusă de sarcină și la 9 gravide a fost identificat oligohidramnios. La 1.628 de gravide evoluția sarcinii a fost normală, fără patologie asociată.

Din cele 1.628 de gravide, la 97 de gravide Rh-ul nu a fost determinat. Evaluările statistice ulterioare au fost efectuate pe lotul de 1.531 de gravide: 200 de gravide (13.06%) având Rh negativ și 1.331 (86.94%) de gravide, Rh pozitiv.

Din lotul de 1.531 de gravide, 25 (1.63%) au avut placentă previa și 1.506 (98.34%) gravide, placentă normal inserată la naștere.

Markerii de trimestrul II și Rh-ul gravidei

Rezultatele arată că nu există o diferență semnificativă a valorilor corectate ale multiplului de median (MoMc) la gravidele cu Rh pozitiv (n = 1331) comparativ cu gravidele cu Rh negativ (n = 200) pentru

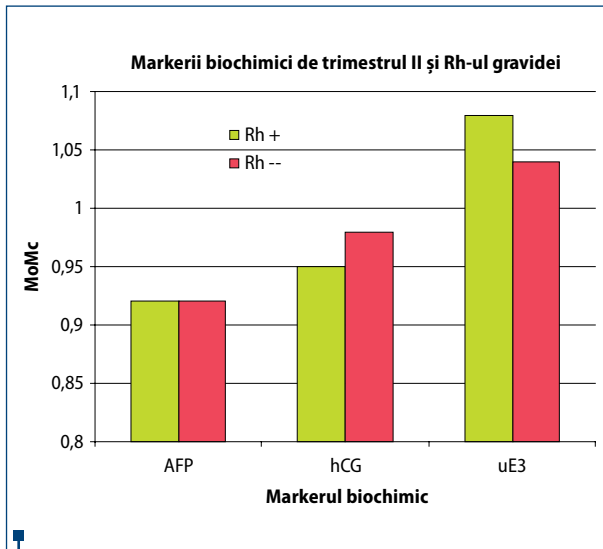


Figura 1. Markerii biochimici de trimestrul II și Rh-ul gravidei. Valorile mediane ale Multiplilor de Median corectat (MoMc) (ordinata) pentru markerii biochimici de trimestrul II (AFP, hCG și uE3) (abscisa) sunt reprezentate pentru gravidele cu Rh negativ și Rh pozitiv. Nu se observă o diferență statistică semnificativă între cele două grupe de gravide: cu Rh pozitiv (n=1331), respectiv Rh negativ (n=200)

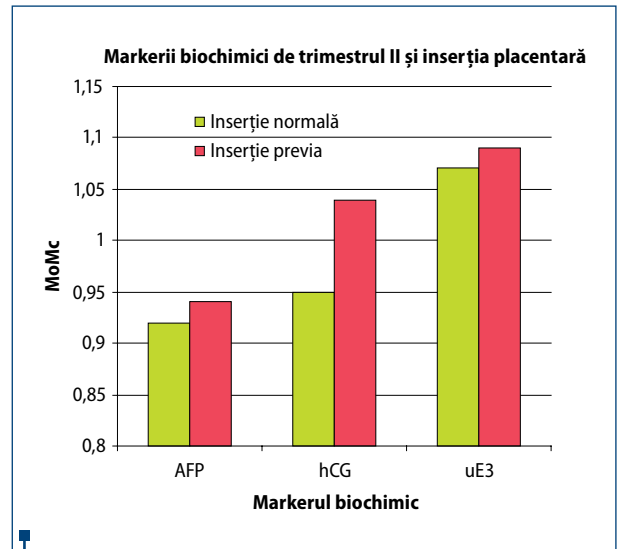


Figura 2. Markerii biochimici de trimestrul II și poziția inserției placentare. Valorile mediane ale Multiplilor de Median corectat (MoMc) (ordinata) pentru markerii biochimici de trimestrul II (AFP, hCG și uE3) (abscisa) sunt reprezentate pentru gravidele cu inserție placentară normală și inserție placentară previa. Nu se observă o diferență statistică semnificativă între cele două grupe de gravide: cu inserție placentară normală (n=1506), respectiv inserție placentară previa (n=25)

AFP (0.92 ± 0.008 vs. 0.92 ± 0.022 , $p = 0.603$, NS), hCG (0.95 ± 0.01 vs. 0.98 ± 0.04 , $p = 0.32$, NS) și uE3 (1.08 ± 0.011 vs. 1.04 ± 0.03 , $p = 0.32$, NS).

Markerii de trimestrul II și poziția inserției placentare

Rezultatele studiului arată că poziția inserției placentare nu influențează valoarea markerilor de trimestrul II.

Nu există o diferență între valoarea MoMc la gravidele cu inserție placentară normală comparativ cu gravidele cu placentă previa: pentru AFP (0.92 ± 0.008 vs. 0.94 ± 0.09 , $p = 0.5$, NS), hCG total (0.95 ± 0.015 vs. 1.04 ± 0.117 , $p = 0.49$, NS) și uE3 (1.07 ± 0.01 vs. 1.09 ± 0.085 , $p = 0.34$, NS).

Dezvoltarea metodelor de screening antenatal pentru aneuploidiile fetale a evoluat, existând tendința migrării momentului efectuării screening-ului din trimestrul II spre trimestrul I de sarcină⁽¹⁹⁾.

Pentru pacientele care nu se prezintă la screening-ul de trimestrul I, efectuarea screening-ului în trimestrul II este o alternativă rezonabilă.

Îmbunătățirea modului de calcul al riscului de aneuploidii fetale în vederea creșterii specificității și sensibilității testelor specifice este un deziderat al medicinei materno-fetale.

Un test ideal ar reduce atât rata de rezultate fals negative, cât și rata de rezultate fals pozitive.

Ambele situații pot avea urmări nefaste prin neidentificarea cazurilor aneuploide, respectiv efectuarea nejustificată de manevre invazive la cazurile fals pozitive, cu risc de complicații.

Pentru elaborarea unui algoritm de calcul cât mai corect pentru evaluarea riscului de aneuploidii este

necesară identificarea factorilor ce pot influența valorile MoM pentru parametrii markerilor biochimici AFP, E3 și hCG. În acest sens, analiza influenței Rh-ului gravidei și a poziției inserției placentare asupra markerilor biochimici se justifică.

Rezultatele noastre sunt în contradicție cu rezultatele publicate de Koster⁽²⁰⁾, care arată că valorile AFP seric în trimestrul II sunt crescute la pacientele cu placentă previa și confirmă rezultatele publicate de Heikkilä⁽¹⁷⁾, care arată că nu există o diferență semnificativă între valorile AFP și hCG în trimestrul II la gravidele cu placentă previa și cele cu inserție placentară normală.

Studiile publicate de Sancken⁽¹⁴⁾ și Muhcu⁽¹⁵⁾ arată că Rh-ul gravidei nu influențează MoM-ul pentru AFP și hCG, însă valoarea MoM a uE3 este mai mică la gravidele cu Rh negativ comparativ celor cu Rh pozitiv. Studiul nostru confirmă rezultatele din literatură pentru AFP și hCG, însă nu pentru uE3, valorile MoMc nefiind în studiul nostru diferite semnificativ între grupele de gravide Rh pozitive, respectiv negative.

Spre deosebire de celelalte studii din literatură^(14,15), în studiul nostru am păstrat proporția naturală de gravide Rh negative din populația generală. Dacă în studiile precedente grupul de gravide cu Rh negativ reprezintă 3%⁽¹⁴⁾ și respectiv 5%⁽¹⁵⁾ din totalul gravidelor din studiu și aceasta induce impresia unor grupe selectate de paciente, în studiul nostru proporția de gravide Rh negativ reprezintă 13% din lotul studiat.

O altă explicație pentru diferența dintre rezultatele noastre și cele din literatură ar putea fi că în studiul nostru am utilizat pentru evaluarea statistică valorile corectate ale multiplilor de median (MoMc).

Relevanța clinică a acestor rezultate apare vizibilă dacă se discută necesitatea corectării valorilor MoM în funcție de placentă și Rh-ul gravidei. Rezultatele noastre aduc în discuție necesitatea efectuării unor metaanalize sau a unui studiu mai amplu pentru clarificarea acestor date contradictorii.

Concluzii

Studiul nostru arată că nu există diferențe semnificative între valorile medianelor corectate la gravidele cu placentă previa și la cele cu placentă normal inserată și nici între gravidele cu Rh pozitiv, respectiv Rh negativ. ■

Bibliografie

- Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H, Lipper S (1995). The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 172(3), 831-6.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE (1984). An association between low maternal serum alpha-protein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 148, 886-894.
- Cukle HS, Wild NJ, Lindenbaum RH (1984). Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet*, 1, 926-929.
- Carrick JA, Palomaki GE, Ostanonndh R (1990). Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn*, 10, 546-548.
- Mason G, Linton G, Cuckle H, Holding S (1992). Low maternal serum human chorionic gonadotrophin and unconjugated oestriol in a triploidy pregnancy. *Prenat Diagn*, 12(6), 545-7.
- Crandall BF (1981). Alpha-fetoprotein: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 15(2):127-85.
- Glick PL1, Pohlson EC, Resta R, Payne C, Mosbarger H, Luthy DA, Hickok DE, Schaller RT (1988). Maternal serum alpha-fetoprotein is a marker for fetal anomalies in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*, 23(1 Pt 2):16-20.
- Androutopoulos G, Panagiotis G, Decavalas G (2013). Mid-Trimester Maternal Serum hCG and Alpha Fetal Protein Levels: Clinical Significance and Prediction of Adverse Pregnancy Outcome, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 11(2): 102-6.
- Kelly RB, Nyberg DA, Mack LA, Fitzsimmons J, Uhrich S (1989). Sonography of placental abnormalities and oligohydramnios in women with elevated alpha-fetoprotein levels: comparison with control subjects. *Am J Roentgenol*, 153(4):815-9.
- Goldstein DP, Berkowitz RS, Kosasa TS (1982). Measurement of human chorionic gonadotropin. *Major Probl Obstet Gynecol*, 14:64-97.
- Barrera D, Chirinos M, García-Becerra R (2008). Mechanism of regulation of synthesis and secretion of human chorionic gonadotropin (hCG) during pregnancy. *Rev Invest Clin*, 60(2):124-32.
- Nix B, Wright D, Baker A (2008). The impact of bias in MoM values on patient risk and screening performance for Down syndrome. *Prenat Diagn*, 27(9):840-5.
- Vranken G, Reynolds T, Van Nueten J. (2006). Medians for second-trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples-of-median equations. *J Clin Pathol*, 59(6): 639-44.
- Sancken U, Bartels I (2001). Preliminary data on an association between blood groups and serum markers used for the so-called "triple screening": free oestriol MoM values are decreased in rhesus-negative (Rh-) women. *Prenat diagn*, 21(3):194-5.
- Muhcu M, Mungen E, Dundar O, Bodur S, Tutuncu L, Atay V, Ozcan O, Yergok YZ (2007) Reliability of second trimester triple screening for Down syndrome in rhesus-negative women. *Journal of Perinatology*, 27, 268-271.
- Boulis TS, Meirowitz N, Krantz D, Fleischer A, Sison C (2014). Is there an association between placenta previa and serum analytes? *Obstet Gynecol, Suppl* 1:40S-1S.
- Heikkilä A, Heinonen S, Kirkinen P (2000). Maternal serum second trimester AFP and hCG in pregnancies with placenta previa. *Prenat Diagn*, 20(2):100-2.
- Navolan D, Ciohat I, Dragoi V, Constantinescu S, Badiu D, Timar R, Onofirescu M, Denk R, Vladareanu R (2013). Establishment of a Romanian database and biological sample collection for antenatal research. *Gineco.eu*, 9(2) 80-82.
- Nicolaides KH (2011). Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*, 29(3):183-96.
- Koster EL, Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM (2004). Association of maternal serum alpha-fetoprotein with persistent placenta previa. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 16(1):3-7.

PREZENTARE PRODUS

Bio-Oil:

secretul de îngrijire al milioanei de femei din întreaga lume este acum disponibil și în România

Fiecare cicatrice de pe corpul nostru ne aduce aminte de un moment din viață. În medie, o persoană ajunge să aibă, la vârsta maturității minim 3 cicatrici, de la o căzătură în copilărie, o arsură în bucătărie sau o intervenție chirurgicală. Bio-Oil este un produs de îngrijire specializat în îmbunătățirea aspectului cicatricilor accidentale sau chirurgicale. Aplicați Bio-Oil pe pielea curățată în prealabil și masați cu mișcări circulare ferme până la absorbția produsului în piele. Folosiți de 2 ori pe zi timp de 3 luni pentru a vedea rezultatele.

Studiile clinice au arătat că 92% din persoanele care au folosit Bio-Oil cu regularitate au observat o îmbunătățire a aspectului cicatricilor după primele 8 săptămâni*.

Produsul este disponibil exclusiv în farmacii. Mai multe detalii pe www.bio-oil.com/ro ■

**proDerm*, 2010

