

## بررسی ارتباط سطح CRP با PPRM و طول دهانه رحم در خانم‌های باردار

### مراجعه‌کننده به درمانگاه prenatal بیمارستان دکتر شریعتی تهران

دکتر رقیه حسینیان کندیسر<sup>۱\*</sup>، دکتر لاله اسلامیان<sup>۲</sup>، دکتر وجیهه مرصوصی<sup>۳</sup>

۱. رزیدنت زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران، ایران

۲. متخصص زنان و زایمان و فلوشیپ پره‌ناتال، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران، ایران

۳. متخصص زنان و زایمان و فلوشیپ پره‌ناتال، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران، ایران

#### چکیده

**سابقه و هدف:** PPRM (Preterm premature rupture of membranes) به صورت پارگی پرده‌های جنینی قبل از شروع زایمان و قبل از هفته‌ی ۳۷ بارداری تعریف می‌شود. PPRM با عوارض مادری و جنینی بسیاری همراه است که یکی از دلایل اصلی آن، عفونت می‌باشد. این عفونت در اوایل حاملگی می‌تواند باعث تغییرات طول دهانه‌ی رحم شود. از آنجا که سطح CRP به دنبال عفونت و التهاب در خون افزایش می‌یابد، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح CRP مادر به عنوان یک شاخص عفونت با طول دهانه‌ی رحم و بروز PPRM می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی توصیفی، ۴۱۸ خانم باردار تک‌قلو که به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده بودند، در هفته‌های ۶ تا ۲۰ بارداری، سطح سرمی CRP آنها بر حسب mg/dl اندازه‌گیری و طول دهانه‌ی رحم آنها (بر حسب mm) بین هفته‌های ۱۴ الی ۲۰ بارداری با سونوگرافی واژینال تعیین شد. در این مطالعه، ارتباط بین سطح سرمی CRP با بروز PPRM و طول دهانه‌ی رحم با آزمون T-Test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۴۱۸ خانم باردار، ۱۱ نفر (۲/۶ درصد) دچار PPRM شدند که سطح سرمی CRP آنها  $22/5 \pm 2/8$  mg/dl بود و ۴۰۷ نفر باقیمانده که دچار PPRM نشدند، سطح سرمی CRP آنها  $8/73 \pm 4/5$  mg/dl بود. در این مطالعه بین سطح سرمی CRP مادر در هفته‌های ۶ تا ۲۰ بارداری با بروز PPRM، ارتباط معنادار وجود داشت ( $P < 0/000$ ). همچنین سطح سرمی CRP در افرادی که طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر یا کمتر داشتند،  $21 \pm 8/4$  mg/dl و در افرادی که طول دهانه‌ی رحم بیشتر از ۲۵ میلی‌متر داشتند،  $5/8 \pm 2/4$  mg/dl بود. در این مطالعه، بین سطح سرمی CRP مادر در ۲۰ هفته‌ی اول بارداری با طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر یا کمتر در ۲۰ هفته‌ی اول بارداری، ارتباط معناداری وجود داشت ( $P < 0/000$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد سطح سرمی CRP با بروز PPRM و طول دهانه‌ی رحم، ارتباط داشته باشد و سطح CRP به عنوان شاخص التهاب و عفونت در افراد دچار PPRM و در افرادی که طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر دارند، بیشتر باشد. جهت بررسی بیشتر این ارتباط، انجام مطالعه‌ی کوهورت توصیه می‌شود.

#### واژگان کلیدی: PPRM، پروتئین فازالتهایی، طول دهانه رحم

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hosseini Kandsar R, Eslamian L, Marsoosi V. Investigation the relationship between the level of CRP with PPRM and cervical length in pregnant women who visit in the Prenatal Care Clinic of Dr. Shariati Hospital of Tehran.

Pejouhandedh 2015;20(1):1-4.

#### مقدمه

PPROM در ۲ درصد تمام بارداری‌ها اتفاق افتاده و با ۴۰ درصد تولدهای قبل از موعد همراه است. از آنجایی که در اغلب زنان در طی یک هفته یا کمتر پس از پارگی پرده‌ها، زایمان آغاز شده و منجر به تولد پیش از موعد (Preterm birth) می‌گردد، هم با عوارض عفونی ناشی از PPRM و هم با عوارض ناشی از تولد پره‌ترم روبرو هستیم. یکی از دلایل

PPROM به صورت پارگی پرده‌های جنینی قبل از شروع زایمان و قبل از هفته‌ی ۳۷ بارداری تعریف می‌شود (۱).

\*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر رقیه حسینیان کندیسر؛ بیمارستان دکتر علی شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تلفن: ۸۸۹۶۵۹۳۲ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: hoseinianroghaye@gmail.com

اصولی PPRM عفونت است. همچنین التهاب و عفونت در اوایل حاملگی می‌تواند باعث تغییرات طول دهانه‌ی رحم شود. از آنجا که سطح CRP به عنوان یک شاخص التهابی در پاسخ به عفونت و التهاب در خون افزایش می‌کند، این مسأله در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است که می‌توان از اندازه‌گیری سطح CRP سرم برای پیش‌بینی بروز PPRM و تغییرات طول دهانه‌ی رحم در خانم‌های باردار استفاده کرد. اگر بین سطح بالای CRP و PPRM ارتباط معناداری وجود داشته باشد، می‌توان با اندازه‌گیری آن در خانم‌های باردار در ابتدای بارداری، خطر PPRM و تولد پیش از موعد و تغییرات طول دهانه‌ی رحم را پیش‌بینی کرد و برای جلوگیری از PPRM و تولد پره‌ترم و عوارض ناشی از آن، اقدامات مؤثر انجام داد (۷-۲). در مطالعات، سعی بر آن شده است تا با تشخیص به‌موقع PPRM و بستری به موقع مادران دچار PPRM و انجام اقدامات فوری، از بروز عوارض عفونی مادری و جنینی جلوگیری کرده و شدت عوارض PPRM و تولد پره‌ترم را کاهش داد. از جمله این اقدامات می‌توان به بستری کردن به‌موقع افراد جهت بررسی علائم عفونت و به‌کار بردن آنتی‌بیوتیک مناسب در صورت لزوم، استفاده از کورتیکواستروئید برای بلوغ ریه جنین و سولفات منیزیم به منظور حفاظت عصبی جنین، اشاره کرد. مهمترین نتیجه‌ی اقدامات به‌موقع، افزایش فاصله‌ی زمانی از هنگام پذیرش تا زایمان (latency period) می‌باشد. این مطالعه، به منظور بررسی ارتباط سطح سرمی CRP با PPRM و طول دهانه‌ی رحم، روی خانم‌های باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان شریعتی در سال ۱۳۹۲ انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به روش توصیفی انجام گرفت، ۴۱۸ خانم باردار تک قلو (Single Pregnancy) که از تیرماه سال ۱۳۹۱ تا دی‌ماه سال ۱۳۹۲ به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. در هفته‌ی ۶ تا ۲۰ بارداری، از افراد مورد مطالعه، نمونه‌ی خون جهت انجام آزمایش CRP گرفته شد. سن حاملگی بر اساس LMP یا اولین روز آخرین قاعدگی و یا بر اساس سونوگرافی سه ماهه‌ی اول و در صورت نبودن هیچ‌یک از موارد فوق، با سونوگرافی هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ بارداری تعیین گردید. در اولین مراجعه، سن افراد، BMI قبل از بارداری، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، سابقه‌ی سقط و سابقه‌ی زایمان زودرس، سابقه‌ی بیماری‌ها از جمله بیماری قلبی، فشار خون بالا، دیابت،

۱- این خانم‌ها تا زمان زایمان پیگیری شدند و برای آنها توضیح داده شد که در صورت پاره شدن کیسه‌ی آب و درد زایمان، سریعاً به بیمارستان مراجعه کنند. ۲- افراد با شکایت PPRM در صورت مشاهده‌ی آبریزش واضح و یا تست Fern مثبت، در بیمارستان بستری شده و در طول بستری، از نظر تب، تعداد ضربان قلب مادر و جنین، انقباض رحمی، حساسیت رحمی و ترشحات واژینال بدبو، تحت نظر قرار می‌گرفتند. ۳- در فاصله‌ی هفته‌های ۲۴ تا ۳۴، به آنها آنتی‌بیوتیک، آمپول بتامتازون ۱۲ میلی‌گرم به صورت عضلانی در دو نوبت (به فاصله‌ی ۲۴ ساعت) و سولفات منیزیم به عنوان neuroprotective تجویز می‌شد. ۴- در صورت بروز تب (درجه حرارت بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد)، تاکیکاردی جنین و تاکیکاردی مادر، تندرینس رحم، ترشحات واژینال بدبو و انقباضات زودرس زایمانی در حال پیشرفت، افراد کاندید ختم بارداری می‌شدند. ۵- ارتباط سطح سرمی CRP با بروز PPRM و ارتباط سطح CRP با طول دهانه رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر، با آزمون T-Test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

## یافته‌ها

از ۴۱۸ خانم باردار تک قلو، ۱۱ نفر (۲/۶٪) دچار PPRM شدند که سن بارداری آنها بین ۲۴ هفته تا ۳۳ هفته و ۲ روز بود و همه‌ی آنها تا ۳۴ هفته، زایمان کردند.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد خانم‌های بارداری که سطح سرمی CRP بالاتری داشتند، در مواجهه‌ی بیشتری از نظر PPROM، طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر و نیز، کوتاه‌شدگی طول دهانه‌ی رحم قرار داشتند.

در مطالعه‌ی ایران که در شمال ایران در شهر نور و در سه کلینیک خصوصی مامایی و زنان به صورت همگروهی و آینده‌گر (Prospective Cohort) در سال ۱۳۸۸ انجام شد، ۷۷۸ خانم باردار که تحت مراقبت‌های دوران بارداری بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن حاملگی کمتر از ۲۰ هفته، حاملگی تک قلو و نداشتن سابقه‌ی دیابت، فشار خون بالا، بیماری سیستمیک و عفونت شدید بود. سطح CRP افراد مورد مطالعه در ۲۰ هفته‌ی اول اندازه‌گیری گردید و با پیگیری افراد تا هنگام زایمان، زمان PPROM تولد پره‌ترم در آنها تعیین شد. از ۷۷۸ نفر خانم باردار مورد مطالعه، ۱۹ نفر (۲/۴٪) دچار PPROM و ۵۷ نفر (۷/۳٪) دچار تولد پره‌ترم شدند. متوسط سطح CRP در گروه دچار PPROM و تولد پره‌ترم، بالاتر از گروهی بود که در زمان ترم، زایمان کرده بودند (به ترتیب ۷ mg/l در مقابل ۲/۵۶ mg/l). نتایج مطالعه مذکور نشان داد که در سطح CRP کمتر از ۴ mg/l در اوایل بارداری، احتمال کمتری برای PPROM و تولد پره‌ترم وجود دارد (۹). در مطالعه‌ی حاضر نیز سطح سرمی CRP در ۲۰ هفته‌ی اول بارداری در خانم‌هایی که دچار PPROM شده بودند، بالاتر بود. البته در این مطالعه، بررسی ارتباط سطح CRP با بروز تولد پره‌ترم امکان‌پذیر نبود، زیرا به تمام خانم‌های با سابقه‌ی زایمان پره‌ترم و یا طول دهانه‌ی رحم کوتاه، به منظور پیشگیری از تولد پره‌ترم، شیاف پروژسترون تجویز و در صورت اندیکاسیون، سرکلاژ انجام شد.

در مطالعه‌ی Olson-Chen و همکاران (۲۰۱۴) انجام شد، ارتباط بین سطح سرمی CRP با طول دهانه‌ی رحم مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ی مذکور، ۴۹ نفر در گروه Case (طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر) و ۹۸ نفر در گروه Control (طول دهانه‌ی رحم بیشتر از ۲۵ میلی‌متر) قرار گرفتند. سطح سرمی CRP افراد در سه ماهه‌ی اول حاملگی و طول دهانه‌ی رحم آنها در سه ماهه‌ی دوم، اندازه‌گیری شد. بین سطح CRP دو گروه در سه ماهه‌ی اول، اختلاف معناداری وجود نداشت. اما در بین افرادی که طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر داشتند، بین درجه‌ی کوتاه‌شدگی طول دهانه‌ی رحم و سطح CRP سه ماهه‌ی اول، اختلاف معنادار خطی وجود داشت (P=۰/۰۲۲) به نحوی که

زمان پذیرش افراد دچار PPROM در بیمارستان تا زمان زایمان (latency priod)، بین ۱ تا ۶ روز بود. از ۴۰۷ نفر افراد باقی‌مانده که دچار PPROM نشده بودند، ۴ نفر به دلیل لیبر پره‌ترم بستری شدند که سه نفر از آنها تا ۳۶ هفته، زایمان کردند. میزان سطح سرمی CRP در گروه PPROM مثبت (n=۱۱)  $22/5 \pm 2/8$  mg/dl و در گروه PPROM منفی (n=۴۰۷)  $8/73 \pm 4/5$  mg/dl بود. در این مطالعه، بین سطح CRP در ۲۰ هفته‌ی اول بارداری و بروز PPROM، ارتباط معناداری وجود داشت (P<۰/۰۰۰، جدول ۱).

جدول ۱. سطح سرمی CRP و بروز PPROM

وضعیت کیسه آب	سطح سرمی CRP (mg/dl)
PPROM منفی (n=۴۰۷)	$8/73 \pm 4/5$
PPROM مثبت (n=۱۱)	$22/5 \pm 2/8$
نتیجه آزمون	P<۰/۰۰۰

میزان سطح CRP در خانم‌هایی که طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر داشتند  $21 \pm 8/4$  mg/dl و در آنهایی که طول دهانه‌ی رحم بیشتر از ۲۵ میلی‌متر بود،  $5/8 \pm 2/4$  mg/dl به دست آمد. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین سطح CRP و طول دهانه‌ی رحم در ۲۰ هفته‌ی اول بارداری، معنی‌دار بود، به نحوی که خانم‌های واجد طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر، سطح CRP بالاتری داشتند (P<۰/۰۰۰، جدول ۲).

جدول ۲. سطح سرمی CRP بر حسب طول دهانه‌ی رحم.

طول دهانه‌ی رحم	سطح سرمی CRP (mg/dl)
بیشتر از ۲۵ میلی‌متر (n=۴۰۰)	$5/8 \pm 2/4$
۲۵ میلی‌متر و کمتر (n=۱۸)	$21 \pm 8/4$
نتیجه آزمون	P<۰/۰۰۰

در این مطالعه، بین کوتاه‌شدگی طول دهانه‌ی رحم و سطح CRP، ارتباط معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۰۰، جدول ۳).

جدول ۳. سطح سرمی CRP بر حسب کوتاه‌شدگی طول دهانه‌ی رحم.

طول دهانه‌ی رحم	سطح سرمی CRP (mg/dl)
کوتاه نشده (n=۴۰۷)	$8/78 \pm 4/6$
کوتاه شده (n=۱۱)	$20/8 \pm 5$
نتیجه آزمون	P<۰/۰۰۰

همچنین، بین دو گروه PPROM مثبت و PPROM منفی، از نظر سن، BMI و سابقه‌ی بیماری، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

میکروبی به حفره‌ی آمنیون در خانم‌های دچار PPRM ارزشمند بوده و طول دهانه‌ی رحم بهتر از CRP و WBC خون مادر و WBC مایع آمنیون، می‌تواند افراد دارای کشت مثبت AF را شناسایی کند. در مطالعه‌ی Hong و همکاران، دهانه‌ی رحم با طول ۲۸ میلی‌متر و کمتر، یک پیش‌بینی‌کننده‌ی مستقل و بهتر برای تهاجم میکروبی به حفره‌ی آمنیون بود (۱۰). در مطالعه‌ی حاضر، خانم‌هایی که دچار PPRM شده و طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر داشتند، سطح سرمی CRP بالاتری داشتند. لازم به ذکر است که در این مطالعه، از روش‌های غیرتهاجمی از جمله اندازه‌گیری طول دهانه‌ی رحم با سونوگرافی واژینال و سطح سرمی CRP مادر، جهت بررسی ارتباط PPRM و طول دهانه‌ی رحم با عفونت و التهاب، استفاده گردید.

بر اساس مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، به نظر می‌رسد مادران بارداری که سطح CRP بالاتری دارند، در مواجهه بیشتری از نظر PPRM و طول دهانه‌ی رحم ۲۵ میلی‌متر و کمتر و کوتاه شدگی طول دهانه‌ی رحم قرار دارند، هرچند برای بررسی بیشتر این ارتباط، انجام مطالعات Cohort توصیه می‌شود.

این افراد، سطح CRP سه ماهه‌ی اول بالاتری داشتند (۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز بین سطح سرمی CRP در ۲۰ هفته‌ی اول حاملگی و کوتاه‌شدگی طول دهانه‌ی رحم، ارتباط معناداری وجود داشت ( $P < 0/000$ ). این در حالی است که در برخی مطالعات، اختلاف معناداری در سطح CRP بین افراد دچار PPRM و کسانی که در زمان ترم زایمان کرده بودند، مشاهده نشد (۱).

در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای آینده‌نگر که در سال ۲۰۰۷ توسط Hong و همکاران انجام شد، ۵۰ نفر خانم حامله تک‌قلو که دچار PPRM بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در این افراد، طول دهانه‌ی رحم با سونوگرافی واژینال اندازه‌گیری شد و سپس تحت آمیوسنتز قرار گرفتند. نمونه‌ی مایع آمنیون (Amniotic Fluid- AF) جهت کشت و برآورد تعداد WBC و نمونه‌ی همزمان خون مادر، جهت تعیین سطح CRP و تعداد WBC، فرستاده شد. نتیجه‌ی کشت AF در ۱۳ مورد (۲۶٪) مثبت بود. در افرادی که کشت AF مثبت داشتند، طول دهانه‌ی رحم کوتاه‌تر، متوسط CRP و WBC خون و متوسط WBC مایع آمنیون بالاتری داشتند. در مطالعه‌ی مذکور نتیجه گرفته شد که اندازه‌گیری طول دهانه‌ی رحم با سونوگرافی واژینال، در شناسایی تهاجم

## REFERENCES

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. US: McGraw-Hill Companies; 2010: 804-31.
- Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. Clin Obstetric Gynecology 2011; 54(4): 307-12.
- Ellestad SC, Swamy GK, Sinclair T, James AH, Heine RP. Preterm premature rupture of membrane management-inpatient versus outpatient: a retrospective review. Am J Perinatal 2008; 25(1): 69-73.
- Ayres AW. Home management of preterm premature rupture of membranes. Int J Gynaecol Obstetric 2002; 78(2): 153-155.
- Tanya M, Ashley Hill D. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physician 2006; 73(4): 141-8.
- Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(4): 1497-502.
- Bartfield MC, Carlan SJ. The home management of preterm premature ruptured membranes. Clin Obstet Gynecol 1998; 41(3): 503-14.
- Olson-Chen C, Thornburg LL, Hackney DN. Does increased peripheral C-reactive protein predate the occurrence of a short cervical length? J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(11): 1138-41.
- Moghaddam Banaem L, Mohammadi B, Asghari Jaafarabadi M, Aliyan Moghadam N. Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth. J Obstet Gynaecol Res 2012; 38(5): 780-6.
- Hong JS, Park KH, Noh JH, Suh YH. Cervical length and the risk of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm premature rupture of membranes. J Korean Med Sci 2007; 22(4): 713-7.