

## بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP نیمه اول بارداری با وقوع پره‌اکلامپسی

بیبا محمدی<sup>۱</sup>، لیدا مقدم‌بنائم<sup>۱\*</sup>، محمد اصغری<sup>۲</sup>

۱- گروه مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- دکتری آمار زیستی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** پره‌اکلامپسی یکی از شایع‌ترین عوارض طبی در بارداری و از علل اصلی مرگ و میر دوره پره‌ناتال می‌باشد. یکی از مارکرهایی که جهت پیشگویی پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفته، CRP است. هدف این مطالعه تعیین ارتباط CRP نیمه اول بارداری با وقوع پره‌اکلامپسی بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر، سطح سرمی CRP در ۴۰۰ خانم باردار زیر ۲۰ هفته اندازه‌گیری شد و تا زمان زایمان مادران پیگیری شدند. پره‌اکلامپسی خفیف و شدید طبق تعریف کالج آمریکایی متخصصین زنان و زایمان، تعریف شدند. داده‌های مطالعه توسط نرم‌افزار آماري SPSS 15، با روش‌های آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و تعقیبی توکی، آنالیز رگرسیون لجستیک و منحنی ROC، تجزیه و تحلیل آماری و p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**نتایج:** در آنالیز رگرسیون لجستیک با در نظر گرفتن سن مادر (کمتر از ۱۹ و بیشتر از ۳۵ سال)، بارداری اول، مصرف مکمل کلسیم در بارداری و BMI، همراه با سطح CRP، ارتباط معنی‌داری بین سطح CRP و پره‌اکلامپسی خفیف (OR=۱/۷۱، CI=۱/۳۹-۲/۱۱، %۹۵) و شدید (OR=۲/۴۵) و CI=۱/۸۰-۳/۳۴، %۹۵) یافت شد. نقطه برش CRP در پره‌اکلامپسی خفیف با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۸۱٪، ۵/۳۰ mg/l و در پره‌اکلامپسی شدید با حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۸۲٪، ۵/۴۰ mg/l بود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد مارکر التهابی CRP، می‌تواند در شناسایی مادران در معرض خطر پره‌اکلامپسی و کاهش عوارض آن با مراقبت بیشتر، کمک کننده باشد؛ البته برای اثبات این رابطه به مطالعات وسیع‌تری نیاز است.

\* مسئول مکاتبه: لیدا مقدم

بنائم، گروه مامایی، دانشکده

علوم پزشکی، دانشگاه تربیت

مدرس، زیر پل گیشا، تهران،

ایران

رایا نامه:

moghaddamb@modares.ac.ir

دریافت: ۱۳۸۸/۷/۲۹

پذیرش: ۱۳۸۸/۱۱/۲۸

**کلید واژگان:** التهاب، بارداری، پره‌اکلامپسی، CRP

**نحوه استناد به این مقاله:** محمدی بیبا، مقدم‌بنائم لیدا، اصغری محمد. بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP نیمه اول بارداری با وقوع پره‌اکلامپسی. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۱ (۱۳۸۹)، شماره ۲، صفحات: ۹۵-۸۷.

### زمینه و هدف

سالانه حدود ۵۰۰۰۰ زن در سراسر جهان به علت پرفشاری خون بارداری می‌میرند و نزدیک به همین تعداد نیز در اثر عوارض پره‌اکلامپسی از جمله خونریزی مغزی، نارسایی کلیه و موارد دیگر جان خود را از دست می‌دهند؛ این در حالی است که شمار بیماران که دچار عوارض جدی ناشی از بیماری می‌شوند به مراتب بیشتر از میزان مرگ و میر آن است (۱).

پره‌اکلامپسی یکی از عوارض بارداری و به عنوان علت اصلی موربیدیتی و مرگ و میر مادر و جنین شناخته می‌شود (۲). شیوع پره‌اکلامپسی حدود ۴-۵٪ است که با افزایش فشار خون و دفع پروتئین در ادرار بعد از هفته ۲۰ مشخص می‌شود. وقتی تشنج یا همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش پلاکت (سندرم هلپ) ایجاد شود پره‌اکلامپسی می‌تواند سبب اکلامپسی گردد (۳).

بررسی‌های متعددی در مورد آزمون‌های تشخیصی پره‌اکلامپسی صورت گرفته است؛ ولی در حال حاضر هیچگونه آزمون غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای پره‌اکلامپسی وجود ندارد و تنها با مراقبت‌های برنامه‌ریزی شده قبل از زایمان می‌توان پره‌اکلامپسی را در مراحل اولیه تشخیص داد.

نخستین قدم در پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی، شناسایی زودرس زنان در معرض خطر و درمان این زنان طی مراقبت‌های پره‌ناتال است؛ لذا یک تست مناسب تشخیصی و غربالگری که ارزان قیمت بوده و برای تمام زنان حامله مفید و غیرتهاجمی باشد، لازم است. شواهد کلینیکی و بیوشیمیایی بسیاری نشان می‌دهند که اختلال عملکرد سلول آندوتلیال ممکن است علت اولیه در پاتوژنز پره‌اکلامپسی باشد (۴).

اختلال عملکرد آندوتلیال با افزایش سطح مارکرهای التهابی ارتباط دارد. دیده شده است که در زنان با پره‌اکلامپسی چندین مارکر نسبت به بارداری طبیعی بالاترند (۵) مانند CRP<sup>۱</sup> که یک مارکر التهابی سیستمیک است (۶).

CRP در ابتدا توسط Francis و Tillet در سال ۱۹۳۰ به عنوان یک ماده در سرم بیماران با التهاب حاد کشف شد (۷). CRP یک مارکر بافت‌های آسیب دیده و التهابی است. سطح مادری CRP در پره‌اکلامپسی آشکار<sup>۲</sup> افزایش می‌یابد؛ اما هنوز در مورد استفاده از آن به عنوان مارکر پیش‌بینی کننده پره‌اکلامپسی در طول سه ماهه اول و دوم بارداری شک وجود دارد (۸). این مارکر یک پروتئین فاز حاد است که توسط هیپاتوسیت‌ها در پاسخ به آسیب بافتی شدید، عفونت میکروبی، بیماری اتوایمیون سیستمیک و تومورهای بدخیم ساخته می‌شود. CRP یکی از اساسی‌ترین و سریع‌ترین پاسخ‌ها به آسیب التهابی است و بیشتر از ۷۰ سال است که برای تشخیص و ارزیابی عفونت حاد و التهاب بکار برده می‌شود. اخیراً نشان داده‌اند که CRP در مایع آمنیوتیک و ادرار جنین قابل اندازه‌گیری است. افزایش غلظت CRP مایع آمنیوتیک با افزایش خطر زایمان زودرس، عفونت مایع

آمنیوتیک، کوریوآمنیونیت، عفونت بند ناف و پره‌اکلامپسی ارتباط دارد (۹). شناسایی بیشتر عوامل پیش‌بینی کننده و زمینه ساز پرفشاری خون در بارداری با تشخیص سریع‌تر بیماری می‌تواند در کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری در مادر و جنین نقش به‌سزایی داشته باشد. تاکنون مطالعات زیادی در زمینه ارتباط پره‌اکلامپسی با CRP صورت گرفته است.

بیگی و همکاران یک مطالعه کوهورت در بیمارستان آرش تهران در مورد ارتباط پره‌اکلامپسی و CRP در ۱۷۰ مادر باردار انجام دادند و دریافتند که ارتباط معنی داری بین سطوح CRP و پره‌اکلامپسی وجود دارد (۱۰). همچنین مطالعه سطح CRP سرم مادران بارداری که بارداری طبیعی و پره‌اکلامپسی داشتند، توسط آیت الهی و همکارانش به صورت مقطعی، موقع زایمان انجام شد که ارتباط معنی داری بین CRP و پره‌اکلامپسی وجود داشت (۱۱). از طرف دیگر Savvidou و همکاران هیچ تفاوتی در سطح CRP بین خانم‌هایی که دچار پره‌اکلامپسی شدند با خانم‌های باردار طبیعی پیدا نکردند (۱۲). Djurovic و همکاران نیز گزارش کردند که هیچ ارتباطی بین غلظت CRP و خطر پره‌اکلامپسی وجود ندارد (۱۳). Wolf و همکاران (۱۴) و Tjoa و همکاران (۸) دریافتند که خانم‌های بارداری که بعداً دچار پره‌اکلامپسی شدند سطح CRP بالاتری داشتند. Qiu و همکاران نتیجه گرفتند زنانی که دچار پره‌اکلامپسی می‌شدند به طور ویژه از نظر آماری غلظت CRP بالاتری نسبت به زنان دارای فشار خون طبیعی داشتند (۱۵).

همان‌طور که قبلاً اشاره شد پره‌اکلامپسی یکی از مشکلات شایع زمان بارداری است که باعث افزایش مرگ و میر مادری و پره‌ناتال می‌شود و علت بیش از ۴۰ درصد زایمان‌های زودرس ایاتروژنیک می‌باشد (۱۶). اینکه بارداری چگونه می‌تواند باعث ایجاد یا تشدیدکننده فشار خون گردد، هنوز علیرغم سالها تلاش بی‌وقفه در این زمینه ناشناخته مانده است و این اختلالات جزء مهم‌ترین مشکلات حل نشده مامایی می‌باشد (۱۷). خطرات عمده‌ای که بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی را تهدید می‌کند عبارتند از: فشار خون شدید و

1- C-Reactive Protein

2- Overt

سونوگرافی انجام شده قبل از هفته ۲۰ بارداری استفاده شد. طبق پرسشنامه‌ایی که از قبل تنظیم شده بود اطلاعات لازم از خانم‌های باردار گرفته شد. این پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه باروری و بارداری‌های قبلی، قد و وزن خانم باردار، مصرف آهن و اسید فولیک ۳ ماه قبل از بارداری و در طول بارداری، مصرف کلسیم (کلسیم از هفته ۱۸ بارداری به صورت یک روز در میان با دوز ۵۰۰mg به خانم‌های باردار داده شد) و مولتی ویتامین در طول بارداری، مصرف سیگار توسط خود فرد یا اطرافیان سابقه بیماری‌های قبلی و ابتلا به بیماری‌های عفونی در طی بارداری بود.

به محض ورود به مطالعه، آزمایش خون برای تعیین سطح CRP برای کلیه مادران باردار انجام شد و تا زمان زایمان مراقبت‌های روتین دوران بارداری انجام شد. آزمایش CRP کلیه مادران تحت مطالعه در یک آزمایشگاه در شهرستان نور انجام شد تا اطمینان بیشتری از یکسان بودن نحوه انجام آزمایشها و کیت‌های مورد استفاده وجود داشته باشد. با توجه به اینکه اغلب آزمایشگاه‌ها تنها به گزارش موارد مثبت یا منفی CRP اکتفا می‌نمودند، با یک آزمایشگاه در شهرستان نور هماهنگی به عمل آمد تا سطح CRP در کلیه نمونه‌های سرمی اندازه‌گیری شود.

CRP پلاسمای نمونه‌های گرفته شده با استفاده از ارزیابی Immunoturbidometric با آنالیزور فتومتریک اندازه‌گیری شد (کیت پارس آزمون- ایران). اطلاعات بعد از زایمان نیز پس از هماهنگی با بیمارستان امام خمینی شهرستان نور با مطالعه پرونده نمونه‌های گرفته شده تکمیل شد.

پره‌اکلامپسی خفیف به عنوان فشار خون سیستمولیک  $\leq 140\text{mmHg}$  و فشار خون دیاستولیک  $\leq 90\text{mmHg}$  بعد از هفته ۲۰ بارداری و دفع پروتئین در ادرار  $\leq 300\text{mg}$  در ادرار ۲۴ ساعته یا  $\leq 1+$  بر طبق تعریف کمیته ترمینولوژی ACOG<sup>۲</sup> تعریف شد. پره‌اکلامپسی شدید براساس فشار خون دیاستولیک  $\leq 110\text{mmHg}$  یا پروتئین اوری  $\geq 2+$  یا وجود علائمی همزمان با افزایش فشار خون مانند سردرد، الیگوری، افزایش کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های

اورژانس‌های فشار خون (خونریزی داخل مغزی، آنسفالوپاتی هایپرتانسیو)، نارسایی حاد کلیه، نارسایی احتقانی قلب، جداشتن زودرس جفت، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)<sup>۱</sup>، افزایش فشار داخل مغز و ادم ریوی (۱۸). همچنین یکی از عوارض پره‌اکلامپسی شدید سندرم HELLP (همولیز، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و کاهش تعداد پلاکت) می‌باشد. اختلال شدید در اعمال کبد، کلیه، ریه و سیستم عصبی مرکزی نتیجه پره‌اکلامپسی شدید می‌باشد که نیازمند توجه شدید و مراقبت ویژه در درمان این بیماری است.

تشخیص زودرس و درمان مناسب سبب طولانی شدن بارداری می‌شود و شرایط را طوری بهبود می‌بخشد که خیلی موارد ماحصل کار برای جنین و مادر رضایت بخش است (۱۸)؛ لذا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط CRP نیمه اول بارداری با وقوع پره‌اکلامپسی انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر کلیه خانم‌های باردار با سن بارداری کمتر از ۲۰ هفته که به مطب پزشکان متخصص زنان همکار این طرح (سه پزشک متخصص زنان در شهرستان نور) جهت مراقبت‌های دوران بارداری مراجعه نموده بودند و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند تا زمان تکمیل حجم نمونه (۴۰۰ نفر) تحت بررسی قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از سن بارداری زیر ۲۰ هفته، بارداری تک قلوئی، عدم وجود سابقه بیماری دیابت، عدم وجود پرفشاری خون، بیماری کلیوی و عفونت‌های سیستمیک از قبل از بارداری.

در صورتی که در طی بارداری و پس از ورود در مطالعه، خانم باردار دچار عفونت‌های شدید سیستمیک از جمله سرخچه می‌گردید از مطالعه خارج می‌شد. سن بارداری براساس LMP (اولین روز آخرین قاعدگی) و اولین سونوگرافی انجام شده قبل از هفته ۲۰ بارداری تعیین می‌گردید. در صورتی که خانم باردار قاعدگی نامنظم داشت و LMP مشخصی نداشت برای تعیین سن بارداری از اولین

2- American College of Obstetricians and Gynecologists

1- Dissminated Intravascular Coagulation

کبدی، ادم ریوی (طبق تعریف کمیته ترمینولوژی ACOG) تشخیص داده شدند (۱۹).

کلیه اطلاعات موجود در پرسشنامه و اطلاعات اخذ شده طی بارداری و پس از زایمان با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ و با آزمون‌های تحلیل واریانس یک طرفه، تعقیبی توکی، آنالیز رگرسیون لجستیک و منحنی ROC، تجزیه و تحلیل آماری شد و p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

### نتایج

در این مطالعه میانگین سنی مادران باردار  $26/2 \pm 5/5$  سال، میانگین شاخص توده بدن  $26/2 \pm 4/5 \text{ kg/m}^2$ ، میانگین غلظت سرمی CRP،  $3/5 \pm 2/7 \text{ mg/l}$ ، میانگین تعداد سقط کمتر از ۱ با حداکثر ۲ و حداقل صفر، میانگین تعداد بارداری  $1/8 \pm 0/98$  با حداکثر ۶ و حداقل ۱ بارداری بود.

۹۹/۷٪ مادران باردار مصرف فرس سولفات در بارداری، ۷۲/۳٪ مصرف اسید فولیک ۳ ماه قبل از بارداری، ۸۲/۳٪ مصرف اسید فولیک در بارداری، ۴۵/۵٪ مصرف مولتی ویتامین در بارداری و ۵۵/۸٪ مصرف کلسیم در بارداری (از هفته ۱۸ بارداری به صورت یک روز در میان با دوز ۵۰۰ mg) و ۴۴/۲٪ عدم مصرف کلسیم در بارداری را داشتند (۲۲۳ نفر کلسیم مصرف می‌کردند و ۱۷۷ نفر کلسیم مصرف نمی‌کردند).

طبق جدول ۱ سطح میانگین CRP در سه گروه مورد نظر (خانم‌های باردار طبیعی، خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و شدید) به ترتیب عبارت بود از  $6/95, 3/15$  و

$9/68 \text{ mg/l}$  و شیوع پره‌اکلامپسی خفیف و شدید به ترتیب ۴٪ و ۴/۵٪ بود.

نتایج تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که بین میانگین CRP در سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0/0001$ ). همچنین براساس نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه دو به دو میانگین گروهها، بین گروه خفیف با طبیعی، شدید با طبیعی و خفیف با شدید اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0/05$ ).

با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک، عوامل بالقوه موثر بر وقوع پره‌اکلامپسی همراه با سطح CRP مورد بررسی قرار گرفتند. این آنالیز برای پره‌اکلامپسی خفیف و شدید در مقایسه با بارداریهای طبیعی انجام گرفت.

طبق جدول ۲ عوامل بالقوه موثر بر وقوع پره‌اکلامپسی شامل: BMI، مصرف کلسیم، بارداری اول، سن کمتر از ۱۹ و بالاتر از ۳۵ سال و نیز سطح CRP در مدل آنالیز رگرسیون لجستیک وارد شدند. در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معنی‌داری بین سطح CRP و پره‌اکلامپسی خفیف ( $OR=1/71, CI=1/39-2/11, 95\%$ ) و شدید ( $OR=2/45, CI=1/80-3/34, 95\%$ ) یافت شد. بدین معنا که با ۱ واحد افزایش در سطح CRP سرم، مخاطره وقوع پره‌اکلامپسی خفیف ۱/۷۱ برابر و به مخاطره وقوع پره‌اکلامپسی شدید ۲/۴۵ برابر می‌شود.

عوامل دیگر به جز مصرف کلسیم، هیچیک ارتباط معنی‌داری با وقوع هر دو نوع پره‌اکلامپسی نداشتند.

سطح مؤثر CRP (نقطه برش) در پره‌اکلامپسی خفیف با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت ۹۴٪ و ویژگی

جدول ۱. سطوح CRP و شیوع پره‌اکلامپسی خفیف و شدید در مادران باردار تحت مطالعه

موارد	تعداد	درصد	میانگین سطح CRP (mg/L)	انحراف معیار سطح CRP (mg/L)	حداقل سطح CRP (mg/L)	حداکثر سطح CRP (mg/L)
بارداری طبیعی	۳۶۶	۹۱/۵٪	۳/۱۵	۲/۳۰	۰/۰۵	۱۴/۶
پره‌اکلامپسی خفیف	۱۶	۴٪	۶/۹۵	۱/۲۲	۵	۹
پره‌اکلامپسی شدید	۱۸	۴/۵٪	۹/۶۸	۳/۰۷	۴/۱	۱۵/۴۱

$F_{20,399}=86.44, p < 0/0001$ : تحلیل واریانس یک طرفه  
 $p < 0/05$ : مقایسه دو به دو (آزمون توکی)

1- Cut off point

جدول ۲. بررسی عوامل موثر بر پره اکلامپسی خفیف و شدید در مقایسه با بارداری های طبیعی (تحلیل رگرسیون لجستیک چند حالتی) (نرمال، خفیف و شدید)

عوامل موثر	نسبت شاناس (OR)	فاصله اطمینان (%۹۵)
گروه مبتلا به پره اکلامپسی خفیف		
سطح CRP	۱/۷۱	۱/۳۹-۲/۱۱
مصرف کلسیم	۰/۱۳۷	۰/۰۳-۰/۶۵
سن کمتر از ۱۹ و بالاتر از ۳۵ سال	۱/۵	۰/۲۷-۸/۱۶
BMI	۱/۰۸	۰/۹۵-۱/۲۱
بارداری اول	۱/۴۶	۰/۴۳-۴/۹۹
گروه مبتلا به پره اکلامپسی شدید		
سطح CRP	۲/۴۵	۱/۸-۳/۳۴
مصرف کلسیم	۰/۰۳	۰/۰۰۲-۰/۳۱
سن کمتر از ۱۹ و بالاتر از ۳۵ سال	۳/۶۵	۰/۲۸-۴۸/۴۶
BMI	۱/۰۶	۰/۹۱-۱/۲۳
بارداری اول	۱/۸۲	۰/۳۹-۸/۴۱

مصرف می کردند و سالم بودند (CRP کمتر از  $۷/۹mg/l$ ) را به درستی تشخیص داد.

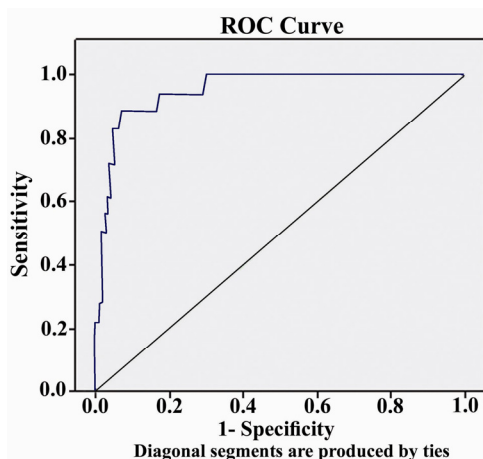
سطح مؤثر CRP (نقطه برش) در پره اکلامپسی خفیف در افرادی که کلسیم مصرف نمی کردند با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت  $۸۴/۶\%$  و ویژگی  $۸۱/۷\%$ ،  $۵/۷۵mg/l$  بود. یعنی با نقطه برش  $۵/۷۵mg/l$  می توان  $۸۴/۶\%$  افرادی که کلسیم مصرف نمی کردند و دچار پره اکلامپسی شدید می شدند (CRP بالای  $۵/۷۵mg/l$ ) و  $۸۱/۷\%$  افرادی که کلسیم مصرف نمی کردند و سالم بودند (CRP کمتر از  $۵/۷۵mg/l$ ) را به درستی تشخیص داد.

سطح مؤثر CRP (نقطه برش) در پره اکلامپسی شدید در افرادی که کلسیم مصرف می کردند با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت  $۵۰\%$  و ویژگی  $۱۰۰\%$ ،  $۱۴/۲mg/l$  بود یعنی با نقطه برش  $۱۴/۲mg/l$  می توان  $۵۰\%$  افرادی که کلسیم مصرف می کردند و دچار پره اکلامپسی شدید می شدند (CRP بالای  $۱۴/۲mg/l$ ) و  $۱۰۰\%$  افرادی که کلسیم مصرف می کردند و سالم بودند (CRP کمتر از  $۱۴/۲mg/l$ ) را به درستی تشخیص داد.

$۵/۳۵mg/l$ ؛  $۸۱\%$  بود بدین معنا که با نقطه برش  $۵/۳۵mg/l$  می توان  $۹۴\%$  افرادی را که دچار پره اکلامپسی خفیف می شوند (CRP بالای  $۵/۳۵mg/l$ ) و  $۸۱\%$  افرادی را که سالمند هستند (CRP کمتر از  $۵/۳۵mg/l$ ) به درستی تشخیص داد (نمودار ۱).

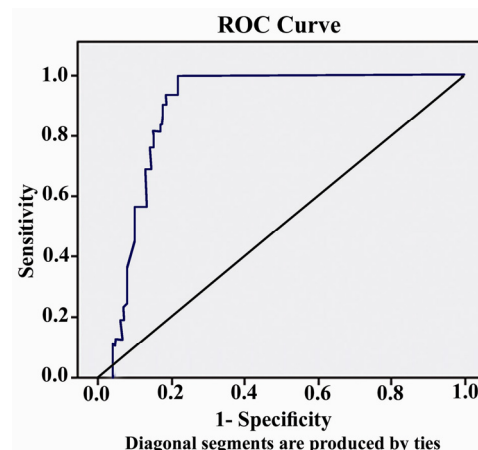
سطح مؤثر CRP (نقطه برش) در پره اکلامپسی شدید با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت  $۹۴/۴\%$  و ویژگی  $۸۲/۵\%$ ،  $۵/۴۵mg/l$  بود. یعنی با نقطه برش  $۵/۴۵mg/l$  می توان  $۹۴/۴\%$  افرادی را که دچار پره اکلامپسی شدید می شوند (CRP بالای  $۵/۴۵mg/l$ ) و  $۸۲/۵\%$  افرادی را که سالمند (CRP کمتر از  $۵/۴۵mg/l$ ) به درستی تشخیص داد (نمودار ۲).

سطح مؤثر CRP (نقطه برش) در پره اکلامپسی خفیف در افرادی که کلسیم مصرف می کردند با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت  $۶۶/۷\%$  و ویژگی  $۹۴\%$ ،  $۷/۹mg/l$  بود. یعنی با نقطه برش  $۷/۹mg/l$  می توان  $۶۶/۷\%$  افرادی که کلسیم مصرف می کردند و دچار پره اکلامپسی شدید می شدند (CRP بالای  $۷/۹mg/l$ ) و  $۹۴\%$  افرادی که کلسیم



نمودار ۲. منحنی ROC برای تعیین نقطه برش (سطح مؤثر) CRP

در مادران باردار با پره‌اکلامپسی شدید، Cut-off:  $5.45\text{mg/l}$ , Sensitivity: %94.4, Specificity: %82.5



نمودار ۱. منحنی ROC برای تعیین نقطه برش (سطح مؤثر) CRP

در مادران باردار با پره‌اکلامپسی خفیف، Cut-off:  $5.35\text{mg/l}$ , Sensitivity: %94, Specificity: %81

به‌جز مصرف کلسیم، هیچ‌یک ارتباط معنی‌داری با وقوع هردو نوع پره‌اکلامپسی نداشتند. اگرچه در پره‌اکلامپسی شدید در سنین کمتر از ۱۹ و بالای ۳۵ سال،  $OR=3/60$  است، ارتباط معنی‌داری بین سن و وقوع پره‌اکلامپسی شدید یافت نشد. در صورتی که این ارتباط معنی‌دار بود، می‌شد نتیجه گرفت که قرار گرفتن مادر در سنین پرخطر از نظر پره‌اکلامپسی (زیر ۱۹ و بالای ۳۵ سال) باعث افزایش حدود  $3/5$  برابری احتمال وقوع پره‌اکلامپسی شدید می‌شود؛ ولی در حال حاضر با توجه به فاصله اطمینان به دست آمده و عدم معنی‌دار بودن این ارتباط در این مطالعه، نمی‌توان به چنین نتیجه‌ای دست یافت.

طبق آنالیز منحنی ROC با نقطه برش  $CRP 5/30\text{mg/l}$  می‌توان ۹۴٪ افرادی را که دچار پره‌اکلامپسی خفیف می‌شوند و ۸۱٪ افرادی را که سالمند به درستی تشخیص داد. در مورد پره‌اکلامپسی شدید نیز با نقطه برش  $CRP 5/40\text{mg/l}$  می‌توان ۹۴٪ افرادی را که دچار پره‌اکلامپسی شدید می‌شوند و ۸۲٪ افرادی را که سالمند به درستی تشخیص داد.

Savvidou و همکاران مطالعه‌ای تحت عنوان "سطح  $CRP$  در زنان بارداری که بعداً دچار پره‌اکلامپسی شدند" انجام دادند. هدف از این مطالعه این بود که آیا پاسخ التهابی مادر می‌تواند پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کند؟ هیچ تفاوتی در سطح

سطح مؤثر  $CRP$  (نقطه برش) در پره‌اکلامپسی شدید در افرادی که کلسیم مصرف نمی‌کردند با استفاده از آنالیز منحنی ROC با حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۷۹٪،  $5/40\text{mg/l}$  بود. یعنی با نقطه برش  $5/40\text{mg/l}$  می‌توان ۹۴٪ افرادی که کلسیم مصرف نمی‌کردند و دچار پره‌اکلامپسی شدید می‌شدند ( $CRP$  بالای  $5/40\text{mg/l}$ ) و ۷۹٪ افرادی که کلسیم مصرف نمی‌کردند و سالم بودند ( $CRP$  کمتر از  $5/40\text{mg/l}$ ) را به درستی تشخیص داد.

## بحث

در این مطالعه سطح  $CRP$  سرم در ۴۰۰ خانم باردار در نیمه اول بارداری اندازه‌گیری شد و تمام این نمونه‌ها تا پایان بارداری پیگیری شدند. از بین این نمونه‌ها ۳۶۶ نفر (۹۱/۵٪) بارداری طبیعی، ۱۶ نفر (۴٪) پره‌اکلامپسی خفیف، ۱۸ نفر (۴/۵٪) پره‌اکلامپسی شدید داشتند و میانگین غلظت سرمی  $CRP$  در سه گروه مادران به‌طور معنی‌داری متفاوت بود؛ به صورتی که سطح  $CRP$  در نیمه اول بارداری در خانم‌های بارداری که بعداً دچار پره‌اکلامپسی می‌شدند بالاتر از بارداری طبیعی بود و با افزایش سطح  $CRP$ ، شدت پره‌اکلامپسی بیشتر شد.

در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معنی‌داری بین سطح  $CRP$  و پره‌اکلامپسی خفیف و شدید یافت شد و عوامل دیگر

مطالعه حاضر بود که می‌توان آن را مرتبط با اختلاف مکانی دو مطالعه در دو شهر با موقعیت جغرافیایی متفاوت یا اختلاف کیفیت‌های آزمایشگاهی و یا اختلاف زمان اندازه‌گیری CRP (در مطالعه مشهد در زمان زایمان، در مطالعه ما در نیمه اول بارداری) دانست.

در مورد مصرف کلسیم، مشاهده شد که مادرانی که مکمل کلسیم مصرف می‌نمودند، نسبت به دیگر مادران با سطوح بالاتر CRP دچار پره‌اکلامپسی خفیف یا شدید می‌شدند.

در مورد تاثیر مصرف مکمل کلسیم بر وقوع پره‌اکلامپسی تاکنون مطالعات زیادی انجام شده که اغلب حاکی از اثر پیشگیری‌کننده مصرف کلسیم بر وقوع پره‌اکلامپسی می‌باشند. فرض شده که کاهش جذب کلسیم با تحریک آزاد شدن هورمون پاراتیروئید و رنین و در نتیجه افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی در سلول‌های عروق عضلات صاف می‌تواند سبب افزایش فشار خون و انقباض عروق شود. احتمال دیگر برای عملکرد مکمل کلسیم در کاهش فشار خون این است که کلسیم، آزاد شدن هورمون پاراتیروئید و غلظت کلسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهد؛ بنابراین انقباض عضلات صاف کاهش می‌یابد و عروق دیلاته می‌شود. همچنین کلسیم ممکن است یک اثر غیر مستقیم روی عملکرد عضلات صاف به وسیله افزایش سطح منیزیم داشته باشد (۲۰). با توجه به اینکه در این مطالعه مادران مصرف‌کننده کلسیم با سطوح بالاتر CRP دچار پره‌اکلامپسی می‌شدند، این نتیجه با نتایج سایر مطالعات که اثر حفاظتی کلسیم در مورد پره‌اکلامپسی را مطرح کرده بودند، همخوانی دارد.

تولید CRP به‌وسیله آزاد شدن سیتوکین‌های پیش التهابی شامل اینترلوکین ۱ و ۶ و تومور نکروتیک فاکتور آلفا تحریک می‌شود (۲۱) و از آنجایی که سیتوکینها در اتیولوژی عوارض مختلف بارداری مانند پره‌اکلامپسی نقش دارند، بنابراین افزایش سطح CRP در سه ماهه دوم بارداری با افزایش خطر پره‌اکلامپسی ارتباط دارد (۱۵۸) که مطابق با نتایجی است که این پژوهش به آن رسیده است.

همچنین طبق مطالعاتی که انجام شده به خوبی مشخص شده است که پره‌اکلامپسی، خطر محدودیت رشد جنین و کم

CRP بین خانم‌هایی که دچار پره‌اکلامپسی شدند با خانم‌های باردار طبیعی پیدا نکردند (۱۲). همچنین Djurovic و همکاران مطالعه‌ای انجام دادند (۱۳) و گزارش کردند که هیچ ارتباطی بین غلظت CRP و خطر پره‌اکلامپسی وجود ندارد. ممکن است علت مغایرت نتایج این دو مطالعه با نتایج مطالعه حاضر تفاوت در نوع مطالعه، حجم نمونه و محل انجام مطالعه باشد.

نتایج مطالعه کنونی مشابه مطالعه‌ای بود که Wolf و همکاران (۱۴) و Tjoa و همکاران (۸) و بیگی و همکاران (۱۰) انجام دادند و در سه ماهه اول بارداری CRP را اندازه‌گیری نمودند و مشخص شد که خانم‌های بارداری که بعداً دچار پره‌اکلامپسی شدند سطح CRP بالاتری داشتند.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ توسط Qiu و همکاران تحت عنوان مطالعه آینده‌نگر غلظت CRP سرم مادر و خطر پره‌اکلامپسی انجام شد نتیجه گرفتند زنانی که دچار پره‌اکلامپسی می‌شدند به طور ویژه از نظر آماری غلظت CRP بالاتری نسبت به زنان دارای فشار خون طبیعی داشتند (۱۵) که مشابه نتایج کنونی بود.

بیگی و همکاران مطالعه‌ای تحت عنوان ارتباط سطح CRP در سه ماهه اول بارداری و وقوع پره‌اکلامپسی در ۱۷۰ خانم باردار انجام دادند و مشاهده کردند که میانگین سطح سرمی CRP در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنانی با بارداری طبیعی بالاتر است (۶/۱۸) در برابر  $4/12 \text{ mg/l}$ . افراد با  $CRP \geq 4$  در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به پره‌اکلامپسی قرار داشتند؛ به عبارتی بیماران با  $CRP \geq 4$ ، ۶/۱۵ برابر نسبت به افراد با  $CRP < 4$  شانس ابتلا به پره‌اکلامپسی داشتند (۱۰) که مشابه نتایج کنونی بود.

در مطالعه دیگری که توسط آیت‌اللهی و همکارانش در شهر مشهد به صورت مقطعی انجام شد، سطح CRP سرم مادران بارداری که بارداری طبیعی و پره‌اکلامپسی داشتند موقع زایمان اندازه‌گیری شد. سطح CRP در خانم‌های باردار طبیعی  $6/7 \pm 2 \text{ mg/l}$ ، در خانم‌های باردار با پره‌اکلامپسی خفیف  $9/2 \pm 7/1 \text{ mg/l}$  و در پره‌اکلامپسی شدید  $12/8 \pm 7/3 \text{ mg/l}$  بود (۱۱). سطوح CRP به‌دست آمده در این مطالعه در تمام گروه‌ها بالاتر از سطوح به‌دست آمده در

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد مارکر التهابی CRP می‌تواند در پیش‌بینی وقوع پره‌اکلامپسی موثر باشد. شاید بتوان گفت مادران بارداری که در نیمه اول بارداری CRP بالایی دارند، باید از نظر پره‌اکلامپسی در طی بارداری تحت بررسی دقیق‌تری قرار گیرند و البته پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری نیز با نمونه‌های متفاوت و تعداد بیشتر برای تعیین این ارتباط انجام گیرند.

### تشکر و قدردانی

در نهایت از تمامی دوستانی که در انجام این مطالعه به ما کمک کردند از جمله پزشکان متخصص زنان و زایمان شهرستان نور، آزمایشگاه دکتر محسنی، پرسنل بیمارستان امام خمینی به ویژه پرسنل زایشگاه و شرکت پارس آزمون در جهت تهیه کیتها کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایم. در ضمن هیچ تعارض منافی در این مطالعه وجود نداشت.

### References

- Ghomian N. [investigation of duration of activity phase and method delivery in primipar with pre-eclampsia]. Raze Behzistan. 2003;10(4):6-9. Persian.
- Hwang HS, Kwon JK, Kim MA, Park YW. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2007;98:105-9.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102(1):181-92. Review.
- Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):817-24.
- Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Aderka D, Wallach D, Socol ML. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1996;88(3):420-7.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation. 1998;97(20):2007-11.
- Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med. 1930;52(4):561-71.
- Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. J Reprod Immunol. 2003;59(1):29-37.
- Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, Mueller MD, Sager R, Schneider H, et al. C-reactive protein production in term human placental tissue. Placenta. 2006;27(6-7):619-25.
- Beigi A, Saeedi L, Samiei H, Zarrinkoub F, Zarrinkoub H. [Elevated CRP levels during first trimester of pregnancy and subsequent preeclampsia: a prospective study]. Tehran Univ Med J. 2008;66(1):25-8. Persian.

11. Ayatollahi H, Hasanzade M, Farzadnia M, Khabbaz Khoob M, Rahmadian A. Serum Level of High Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Iran J Pathology*. 2007;3(2):100-4.
12. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG*. 2002;109(3):297-301.
13. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *BJOG*. 2002;109(7):759-64.
14. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):757-62.
15. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):154-60.
16. Roberts JM. Preventing pre-eclampsia. *Lancet*. 1996;348(9023):281-2.
17. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(3):222-35.
18. Ranjkesh F. [Comparison of 24h urin Cu level in preeclampsia women with normal pregnant and normal non pregnant] [master's thesis]. [Tehran]: Tarbiat Modares University; 2005. Persian.
19. Cuningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 568-9.
20. Kumar A, Devi SG, Batra S, Singh C, Shukla DK. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(1):32-6.
21. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 1996;88(6):1034-40.
22. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506. Review.