

# مقایسه دو روش سنجش کمی و کیفی $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی

نورالسادات کریمان (M.Sc.)<sup>۱</sup>، الهام جعفری (M.Sc.)<sup>۲</sup>، حمیدرضا امیرمقدمی (Ph.D.)<sup>۳</sup>، حمید علوی مجد (Ph.D.)<sup>۴</sup>، مریم مرتضوی (M.D.)<sup>۵</sup>

۱- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی زنجان، زنجان، ایران.

۳- گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی زنجان، زنجان، ایران.

۴- گروه آمار، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۵- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** پارگی زودرس پرده‌های جنینی (PROM) به پارگی پرده‌های جنینی در هر زمان از بارداری قبل از شروع دردهای زایمانی اطلاق می‌شود که در ۲۰-۲۵٪ بارداریها رخ می‌دهد. با توجه به عوارضی مانند زایمان زودرس و مرگ‌های حول و حوش زایمان ناشی از پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی (PROM) اهمیت تشخیص درست و به موقع آن و نیز نتایج مثبت و منفی کاذب بالای روش‌های تشخیصی موجود، این تحقیق با هدف مقایسه قدرت تشخیصی دو روش سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در تشخیص PROM در زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر (عج) شهرستان زنجان در سال ۱۳۸۵ انجام گرفت.

**روش بررسی:** تحقیق از نوع مورد-شاهدی بر روی نمونه‌های ترشحات اندوسرویکال ۸۶ خانم باردار تک‌قلو بین هفته ۱۴ تا ۴۱ بارداری انجام شد. به منظور گردآوری اطلاعات، از یک فرم جهت ثبت مشخصات دموگرافیک و تاریخچه بارداری و نیز چک لیست مشاهدات جهت ثبت نتایج حاصل از معاینه با اسپکولوم، آزمون فرن، نیترازین و نتایج آزمون‌های  $\beta$ -hCG استفاده شد. از بین زنان مراجعه‌کننده با شکایت آبریزش، نمونه‌های پژوهش در دو گروه ۴۳ نفری شامل گروه پارگی قطعی پرده‌های جنینی با مشاهده مستقیم توسط اسپکولوم (+)، آزمون فرن (+) و آزمون نیترازین (+) و گروه شاهد با مشاهده مستقیم توسط اسپکولوم (-)، آزمون فرن (-) و آزمون نیترازین (-) که از نظر هفته بارداری همسان شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. سپس نمونه ترشحات فورنیکس خلفی واژن با  $oml$  نرمال سالین استریل تهیه و با روش الیزا سطح  $\beta$ -hCG اندازه‌گیری شد علاوه بر این با نوار یک مرحله‌ای کیفی  $\beta$ -hCG مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** میانگین مقدار  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در گروه PROM،  $118/6 \pm 20/7 mIU/ml$  و در گروه شاهد  $10/7 \pm 6/2 mIU/ml$  به دست آمد. با تعیین حد آستانه‌ای  $22/32 mIU/ml$  با استفاده از منحنی ROC حساسیت تست الیزا در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی ۹۵/۳٪، ویژگی آن ۹۷/۷٪، ارزش اخباری مثبت آن ۹۷/۶٪، ارزش اخباری منفی آن ۹۵/۵٪ و صحت آن ۹۶٪ به دست آمد. نوار تک مرحله‌ای در ۴۲ نفر (۹۷/۷٪) از گروه PROM و ۵ نفر (۱۱/۶٪) از گروه کنترل مثبت بود، در نتیجه حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی مثبت و منفی و صحت سنجش کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با نوار تک مرحله‌ای به ترتیب: ۹۷/۷٪، ۸۸/۴٪، ۸۹/۴٪، ۹۷/۵٪ و ۹۳٪ به دست آمد. به نظر می‌رسد دو روش سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با ضریب کاپا ۰/۸۶ از توافق خیلی خوبی برخوردار باشند.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد دو روش سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال می‌توانند به عنوان روش‌هایی جدید، سریع و مطمئن جهت تشخیص PROM به خصوص در موارد مشکوک مورد استفاده قرار گیرند.

**کلید واژگان:** پارگی پیش از موعد، پرده‌های جنینی،  $\beta$ -hCG، ترشحات سرویکوواژینال.

**مسئول مکاتبه:** نورالسادات کریمان، گروه مامایی، دانشکده پرستاری-مامایی شهید بهشتی، جنب بیمارستان کودکان مفید، خیابان شریعتی، تهران، ایران.

پست الکترونیک: n\_kariman@sbmu.ac.ir

## زمینه و هدف

پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی (PROM)<sup>۱</sup> به پارگی خود به خود پرده‌های جنینی قبل از آغاز دردهای زایمانی<sup>۲</sup> در هر زمانی از بارداری اطلاق می‌شود (۱) و در ۱۹-۳٪ بارداریها رخ می‌دهد (۲). PROM مسئول ۳۰٪ زایمان‌های زودرس می‌باشد (۳). نیلی و انصاری نیز شیوع PROM را در بیمارستان ولیعصر تهران ۷٪ گزارش کرده‌اند (۴).

تشخیص صحیح PROM بسیار حایز اهمیت می‌باشد؛ چرا که این عارضه می‌تواند منجر به عوارضی چون عفونت در مادر (اندومتریت بعد از زایمان) و عفونت جنین (کورویوآمنیونیت)، پرولاپس بند ناف، زایمان زودرس، دکولمان جفت، اختلالات عضلانی-اسکلتی جنینی و هیپوپلازی ریه گردد (۲،۵،۶).

تشخیص PROM در صورت مشاهده خروج مایع آمنیوتیک از دهانه رحم در معاینه با اسپکلوم مسجل می‌شود (۷)؛ اما عواملی چون خروج مایع به طور متناوب یا بسیار اندک یا وجود ترشحات سرویکوواژینال، ادرار و مایع منی می‌توانند در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی با استفاده از این روش معاینه تداخل کنند (۸). بنابراین اغلب از روش‌های جانبی مانند آزمون فرن و نیتراژین جهت تأیید تشخیص PROM استفاده می‌شود (۷). اما با وجود استفاده از این روشها تشخیص صحیح تقریباً در ۱۰٪ موارد انجام نمی‌گیرد؛ چرا که اکثر این روشها از حساسیت و ویژگی مطلوبی جهت تشخیص PROM به خصوص در موارد مشکوک برخوردار نیستند (۲).

دقت آزمون نیتراژین در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی بین ۶۲-۵۶٪ است (۷). این آزمون در نتیجه وجود واژینیت یا سرویسیت و یا آلودگی نمونه با خون، مایع منی، ادرار، مکونیوم و آنتی‌بیوتیکها در ۸۴-۱۷/۴٪

موارد توأم با نتیجه مثبت کاذب و در ۱۰٪ موارد توأم با نتیجه منفی کاذب می‌باشد (۵،۹).

آزمون فرن<sup>۳</sup> نیز به علت تکنیک غلط نمونه‌گیری یا آلودگی نمونه با خون و ترشحات واژینال دارای ۳۰-۵٪ نتیجه مثبت کاذب و ۶/۴۸-۱۳٪ منفی کاذب می‌باشد (۹). لذا با توجه به فقدان یک روش تشخیصی قطعی، آسان و غیرتهاجمی با قابلیت اعتماد بالا جهت تشخیص PROM در سال‌های اخیر مطالعات متعددی انجام شده است که در این بین مارکرهای بیوشیمیایی با غلظت‌های بالا در مایع آمنیون بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. پرولاکتین، آلفا فیتوپروتئین (AFP)<sup>۴</sup>، فاکتور رشد شبه انسولین<sup>۵</sup>، فیبرونکتین<sup>۶</sup> و دی‌آمینواکسیداز<sup>۷</sup> از جمله این فاکتورها می‌باشند (۱۰). استفاده از این فاکتورها در مطالعات مختلف با موفقیت چندانی روبه‌رو نبوده است (۵).

اخیراً استفاده از  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال به منظور پیشگویی زایمان زودرس و تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی مورد توجه قرار گرفته است (۱۱،۱۴).  $\beta$ -hCG، گلیکوپروتئینی است که توسط بافت سن‌سیشیوتروفوبلاست جفت تولید می‌شود و در مقادیر مختلف در سرم و ادرار مادر و مایع آمنیوتیک یافت می‌شود (۳). مقدار  $\beta$ -hCG در مایع آمنیوتیک بین ۷۰۰۰-۲۰۰۰ mIU/mL متغیر می‌باشد (۵).

در طول بارداری طبیعی بدون پارگی پرده‌های جنینی نیز  $\beta$ -hCG با منشاء غدد سرویکال در داخل ترشحات سرویکوواژینال یافت می‌شود؛ اما مقدار آن در حدود کمتر از ۱۰ mIU/mL می‌باشد (۱۰).

مطالعات مختلف جهت سنجش کمی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در تشخیص PROM حساسیت این روش را بین ۶۸-۱۰۰٪ و ویژگی آن را بین ۹۵-۷۰٪

3- Fern test

4- Alpha Feto Protein

5- Insulin-like growth factor

6- Fibronectin

7- Diamino-oxidase

1- Premature rupture of membranes

2- Labor

و نیز چک لیست مشاهدات جهت ثبت نتایج حاصل از معاینه با اسپیکلوم، آزمون فرن، نیترازین و نوار  $\beta$ -hCG و نتیجه آزمون ایزا استفاده شد. تمامی نمونه‌ها توسط یک کارشناس مامایی جمع‌آوری گردید. جهت اعتبار علمی نوار  $\beta$ -hCG (USA, Acon) بعد از اطمینان از تاریخ مصرف آن، از تست محلول کنترل آن استفاده شد. در روش ایزا از کیت‌های Rapid  $\beta$ -hCG (شرکت پیشتاز طب، ایران) استفاده شد. بعد از اطمینان از تاریخ مصرف کیتها از روش کالیبراسیون برای تأمین اعتماد استفاده شد.

فرم اطلاعاتی و چک لیست مشاهدات با تأیید اعضای هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اعتبار محتوا<sup>۴</sup> شد. جهت کسب اعتماد علمی فرم اطلاعاتی از آزمون مجدد<sup>۵</sup> (سئوالات دارای توافق بیشتر یا مساوی ۸۵٪ مورد قبول قرار گرفتند)، جهت اعتماد چک لیست مشاهدات، نوار  $\beta$ -hCG، آزمون ایزا، آزمون فرن، نیترازین و معاینه با اسپیکلوم از روش مشاهده همزمان<sup>۶</sup> (ضریب کاپا= ۰/۸۵) استفاده شد.

در این مطالعه نمونه‌گیری از نوع در دسترس و براساس شیوع ۷٪ پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی، خطای  $\alpha=۰/۰۵$  و خطای  $\beta=۰/۲۰$ ، تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۴۳ نفر تعیین شد. خانم‌های باردار با بارداری تک‌قلو سن بارداری ۴۱-۲۰ هفته داشتند و با شکایت آبریزش به اورژانس مامایی بیمارستان ولیعصر (عج) شهرستان زنجان مراجعه نمودند وارد مطالعه شد.

اما خانم‌هایی که ناهنجاری شناخته شده جنینی، مرگ داخل رحمی جنین، بیماری زمینه‌ای شناخته شده، عوارض شناخته شده بارداری، حضور خون قابل مشاهده در ترشحات واژن، مصرف داروی واژینال در شب قبل، نزدیکی در شب قبل، مکنونیوم در مایع

گزارش نموده‌اند (۱۶-۱۴، ۱۰، ۵). از این مطالعات می‌توان به مطالعه Kim و همکاران، Esim و همکاران، Li و همکاران و نیز Anai و همکاران جهت تعیین قدرت تشخیصی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی با روش ELISA اشاره نمود. در برخی مقالات محققین اشاره‌ای به نحوه تعیین حد آستانه‌ای<sup>۱</sup> نشده است اما در سایر مقالاتی که در آنها از منحنی ROC<sup>۲</sup> استفاده شده است، حد آستانه‌ای بین ۵۰-۱۰۰ mIU/mL متغیر است (۱۷-۱۴، ۱۰، ۵).

طبق بررسی‌های انجام شده، مطالعه Cooper و همکاران تنها مطالعه‌ای است که بر روی تعیین قدرت تشخیصی سنجش کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکو-واژینال با نوار تک مرحله‌ای جهت تشخیص PROM انجام گرفته است.

لذا با توجه به اهمیت PROM و تشخیص صحیح آن، جدید بودن موضوع پژوهش و نیز استفاده از ابزاری آسان، ارزان و در دسترس، این پژوهش با هدف تعیین مقایسه قدرت تشخیصی دو روش سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال جهت تشخیص PROM در زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر (عج) شهرستان زنجان سال ۱۳۸۵ انجام شد.

### روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی است. در این مطالعه ۸۶ نفر از خانم‌های باردار با شکایت آبریزش واژینال مراجعه‌کننده به اورژانس مامایی و درمانگاه مراقبت‌های دوران بارداری<sup>۳</sup> بیمارستان ولیعصر (عج) شهرستان زنجان مورد بررسی قرار گرفتند.

به منظور گردآوری اطلاعات در این تحقیق از یک فرم جهت ثبت مشخصات دموگرافیک و تاریخچه بارداری،

4- Content validity  
5- Test retest  
6- Inter-rater consistency

1- Cut of point  
2- Receiver operating characteristic curve  
3- Prenatal care

و نیتراژین نیز مثبت بود به عنوان موارد قطعی پارگی پرده‌های جنینی در نظر گرفته شد. گروه کنترل که از نظر هفته بارداری مشابه گروه PROM بوده و نتیجه هر سه آزمون فرن، نیتراژین و معاینه با اسپکولوم در آنها منفی بود انتخاب شدند. سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با تکنیک مشابه در این گروه نیز انجام گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها در این پژوهش از نرم افزار کامپیوتری SPSS نسخه ۱۰ استفاده شد. جهت توصیف و تحلیل داده‌ها از جداول توزیع فراوانی، شاخص میانگین و انحراف معیار، آزمون‌های منویتنی و  $\chi^2$  و  $t$  مستقل استفاده و سطح معنی‌داری نیز در این پژوهش ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

تحقیق بر روی ۸۶ خانم باردار، ۴۳ نفر در گروه PROM و ۴۳ نفر گروه کنترل، انجام گرفت. خصوصیات نمونه‌های پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است.

میانگین سن افراد در گروه PROM،  $23/9 \pm 5/1$  سال و در گروه کنترل  $25/8 \pm 5/9$  سال بود. اکثر واحدهای مورد پژوهش در هر دو گروه، دارای تحصیلات ابتدایی یا راهنمایی بودند (به ترتیب  $65/1\%$  و  $62/8\%$ ) و بیشتر افراد گروه PROM ( $93/0\%$ ) و گروه کنترل ( $60/5\%$ ) را افراد خانه‌دار تشکیل می‌دادند. شغل اکثر همسران هر دو گروه، کارگری یا کشاورزی بود (به ترتیب  $65/1\%$  و  $69/8\%$ ).

جدول ۱- توزیع فراوانی زنان مبتلا به PROM و کنترل آنها بر حسب خصوصیات در زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر شهر زنجان سال ۱۳۸۵

خصوصیات	گروهها	
	کنترل	PROM
سن (سال)	$25/8 \pm 5/9$	$23/9 \pm 5/1$
تحصیلات (ابتدایی و راهنمایی)	$62/8\%$	$65/1\%$
شغل (خانه‌دار)	$60/5\%$	$93\%$
شغل همسر (کارگر یا کشاورز)	$69/8\%$	$65/1\%$

آمنیوتیک و وجود انقباضات منظم رحمی داشتند از مطالعه خارج شدند. جهت تعیین سن دقیق بارداری افراد مورد بررسی، یا از تاریخ اولین روز آخرین قاعدگی‌شان مطمئن بوده یا یک سونوگرافی در قبل از ۱۴ هفته‌های بارداری یا دو سونوگرافی هماهنگ بین هفته‌های ۲۴-۱۴ بارداری داشتند. پس از کسب رضایت‌نامه آگاهانه از مراجعین، آنها در وضعیت لیتوتومی قرار گرفته و سپس برای مشاهده خروج مایع از دهانه رحم با اسپکولوم استریل مورد معاینه قرار گرفتند. نتیجه مشاهده به صورت مثبت یا منفی در چک لیست مشاهدات ثبت شد. بلافاصله بعد از آن یک اپلیکاتور با نوک پنبه‌ای به عمق واژن وارد و سپس اپلیکاتور روی نوار باریکی از کاغذ نیتراژین کشیده شد و pH بالاتر از  $6/5$  به عنوان تست مثبت تلقی شد. با تکنیک مشابه، یک اپلیکاتور آغشته به ترشحات سرویکوواژینال روی لام شیشه‌ای کشیده شد و بعد از خشک شدن با میکروسکوپ نوری با لنز شماره ۱۰ تحت بررسی قرار گرفت و در صورت مشاهده الگوی سرخسی نتیجه آزمون فرن مثبت قلمداد شد و در چک لیست مشاهدات ثبت گردید.

برای بررسی نمونه‌ها به روش الایزا  $5ml$  نرمال سالین به فورنیکس خلفی واژن تزریق و مجدداً توسط همان سرنگ آسپیره شد. سپس  $3ml$  از مایع به دست آمده داخل لوله پلاستیکی ریخته و به مدت ۵ دقیقه با دور  $3000rpm$  سانتریفوژ گردید و مایع روی میکروتیوپ ریخته شد و تا زمان سنجش  $\beta$ -hCG در دمای  $70^\circ C$  - نگهداری گردید.

سطح آستانه‌ای نیز با استفاده از منحنی ROC تعیین شد. نوار آزمون  $\beta$ -hCG با سطح آستانه‌ای  $25mIU/ml$  در  $2ml$  باقیمانده از مایعات به دست آمده از شستشوی فورنیکس خلفی واژن قرار گرفت و نتیجه آزمون در عرض ۱۰-۳ دقیقه مشاهده گردید. نمونه‌هایی که مشاهده با اسپکولوم در آنها مثبت و نتایج آزمون فرن

جدول ۲- توزیع فراوانی زنان مبتلا به PROM و کنترل آنها بر حسب سنجش کمی BHCg سرویکوواژینال با روش الایزا در زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر شهر زنجان سال ۱۳۸۵

آزمون ELISA	گروهها					
	کنترل		PROM		جمع کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مثبت	۱	۲/۳	۴۱	۴/۷	۴۲	۴۸/۸
منفی	۴۲	۹۷/۷	۲	۹۵/۳	۴۴	۵۱/۲
جمع	۴۳	۱۰۰	۴۳	۱۰۰	۸۶	۱۰۰

دارای نتیجه مثبت و ۲ نفر (۴/۷٪) دارای نتیجه منفی در آزمون  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با روش الایزا بودند. در گروه کنترل نیز ۴۲ نفر (۹۷/۷٪) دارای نتیجه منفی و ۱ نفر (۲/۳٪) دارای نتیجه مثبت در آزمون الایزا بود (جدول ۲).

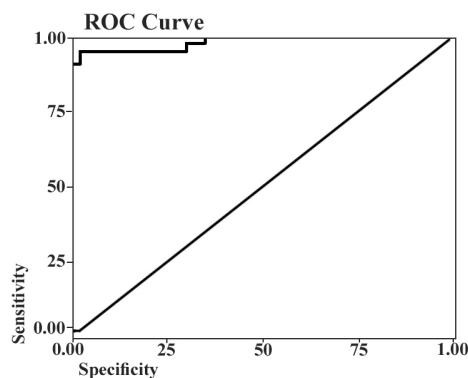
با توجه به اطلاعات جدول فوق، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و صحت سنجش کمی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با سطح آستانه‌ای  $22/32 \text{ mIU/mL}$  جهت تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی به ترتیب عبارت از ۹۵/۳٪، ۹۷/۷٪، ۹۷/۶٪، ۹۵/۵٪ و ۹۶٪ بود.

نتیجه آزمون  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با نوار تک مرحله‌ای در ۴۲ نفر از افراد گروه PROM (۹۷/۷٪) مثبت و در یک نفر (۲/۳٪) منفی به دست آمد. در گروه کنترل نیز نتیجه آزمون در ۳۸ نفر (۸۸/۴٪) منفی و در ۵ نفر (۱۱/۶٪) مثبت به دست آمد (جدول ۳).

با توجه به اطلاعات جدول فوق، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و صحت نوار تک مرحله‌ای  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال با سطح آستانه‌ای  $\text{mIU/mL}$  جهت تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی

جدول ۳- توزیع فراوانی زنان مبتلا به PROM و کنترل آنها بر حسب سنجش BHCg سرویکوواژینال با نوار تک مرحله‌ای در زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر شهر زنجان سال ۱۳۸۵

فراوانی نتیجه نوار $\beta$ -hCG	گروهها					
	کنترل		PROM		جمع کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مثبت	۵	۱۱/۶	۴۲	۹۷/۷	۴۷	۵۴/۷
منفی	۳۸	۸۸/۴	۱	۲/۳	۳۹	۴۵/۳
جمع	۴۳	۱۰۰	۴۳	۱۰۰	۸۶	۱۰۰



نمودار ۱- نمودار ROC، BHCg ترشحات سرویکوواژینال به روش ELISA در زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر شهر زنجان سال ۱۳۸۵

میانگین سن حاملگی<sup>۱</sup> در گروه PROM،  $37/4 \pm 3/2$  هفته و در گروه کنترل  $35/3 \pm 5/4$  هفته همسان شد. با توجه به طبیعی نبودن توزیع سن بارداری در این جمعیت براساس آزمون کولموگروف اسمیرونوف با استفاده از آزمون منویتنی اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه به لحاظ هفته بارداری مشاهده نشد.

میانگین تعداد بارداری در گروه PROM  $1/8 \pm 1/2$  و در گروه کنترل  $2/4 \pm 1/2$  بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه ملاحظه نشد. تعداد سقط در دو گروه همسان بود ( $0/1 \pm 0/3$  در گروه PROM در مقابل  $0/1 \pm 0/4$  در گروه کنترل) و همچنین تعداد مرده‌زایی در دو گروه با  $0/07 \pm 0/3$  در گروه PROM در مقابل  $0/09 \pm 0/2$  در گروه کنترل تفاوت آماری نداشت.

میانگین مقدار  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در گروه PROM،  $250/6 \text{ mIU/ml}$  و در گروه کنترل  $6/2 \text{ mIU/ml}$  به دست آمد. با استفاده از منحنی ROC (نمودار ۱) و تعیین مقادیر کمینه و بیشینه حد آستانه‌ای مناسب جهت سنجش کمی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکو-واژینال در روش ELISA جهت تشخیص PROM در این مطالعه  $22/32 \text{ mIU/ml}$  بدست آمد.

با تعیین حد آستانه‌ای  $22/32 \text{ mIU/ml}$  با استفاده از منحنی ROC، ۴۱ نفر از افراد گروه PROM (۹۵/۳٪)

1- Gestational age

به ترتیب ۹۷/۷٪، ۸۸/۴٪، ۸۹/۴٪، ۹۷/۵٪ و ۹۳٪ به دست آمد. آزمون آماری  $\chi^2$  بین نتایج دو روش سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. همچنین تعیین همبستگی دو روش با ضریب کاپا ۰/۸۶ مبین توافق خیلی خوب دو روش بود.

### بحث

مطالعه حاضر نشان داد که قدرت تشخیصی سنجش کمی و کیفی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در حد قابل قبول می‌باشد. ارزش تشخیصی یک روش جدید تشخیصی زمانی قابل قبول تلقی می‌گردد که شاخص‌های قدرت تشخیصی آن (حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی) بیشتر از ۸۰٪ باشد (۵).

از جمله مطالعاتی که در جهت تعیین قدرت تشخیصی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال در تشخیص PROM انجام گرفته است، مطالعه Kim و همکاران است که در این مطالعه با تعیین حد آستانه‌ای  $mIU/mL$  ۳۹/۸ با استفاده از منحنی ROC، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی این روش در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی به ترتیب ۹۵/۵٪، ۹۴/۷٪، ۹۱/۳٪ و ۹۷/۳٪ حاصل شده است (۵). Esim و همکاران نیز در مطالعه خویش از سنجش کمی  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با روش ECLIA<sup>۱</sup> و منحنی ROC جهت تشخیص PROM استفاده نمودند. حد آستانه‌ای در این مطالعه  $mIU/mL$  ۶۵ تعیین و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و صحت این آزمون در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی به ترتیب ۶۸٪، ۹۵٪، ۸۲٪، ۹۰٪ و ۸۷٪ گزارش شد (۱۰). Esim در مطالعه خود به جای روش الیزا از روش ECLIA استفاده نموده‌اند که به نسبت روش الیزا بسیار حساستر و در عین حال گرانتر می‌باشد و دسترسی به

آن بر خلاف روش الیزا به دشواری امکان‌پذیر است. سن حاملگی نمونه‌های پژوهش آنان بین ۴۱-۱۴ هفته بارداری متغیر بوده و در واقع نمونه‌های این پژوهش در هر سه ماهه بارداری قرار داشتند. محققین ذکر می‌کنند که سطح  $\beta$ -hCG سرم مادر در سه ماهه اول بارداری روند رو به افزایشی دارد و بعد از هفته ۲۰ بارداری به سطح ثابتی می‌رسد (۱۵). در مطالعه Esim نمونه‌ها در هر سه ماهه بارداری قرار داشته‌اند که می‌تواند در سطح  $\beta$ -hCG و در نتیجه سطح بالای حد آستانه‌ای تعیین شده در این پژوهش مؤثر بوده باشد.

Anai و همکاران نیز مطالعه‌ای را با هدف تعیین قدرت تشخیصی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی انجام دادند. میانگین مقدار  $\beta$ -hCG در سه ماهه اول  $mIU/mL$  ۳۷/۹، سه ماهه دوم  $mIU/mL$  ۹/۵ و در سه ماهه سوم  $mIU/mL$  ۶/۳ و همچنین میانگین مقدار  $\beta$ HCG در گروه PROM،  $mIU/mL$  ۲۰/۶ به دست آمد. با در نظر گرفتن  $mIU/mL$  ۵۰ به عنوان حد آستانه‌ای، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و صحت  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال در سه ماهه دوم بارداری به ترتیب ۱۰۰٪، ۹۱/۸٪، ۸۲/۸٪، ۱۰۰٪ و ۹۴/۱٪ و در سه ماهه سوم حساسیت ۱۰۰٪، ویژگی ۹۶/۵٪، ارزش اخباری مثبت ۸۸/۹٪، ارزش اخباری منفی ۱۰۰٪ و صحت ۹۷/۲٪ بود (۱۵). اما محققین این پژوهش نیز هیچ توضیحی در زمینه نحوه تعیین حد آستانه‌ای و توجیه تعیین  $mIU/mL$  ۵۰ به عنوان حد آستانه‌ای نداده‌اند.

با توجه به نتایج پژوهش‌های ذکر شده در زمینه قدرت تشخیصی سنجش کمی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی، می‌توان ادعا نمود که استفاده از این مارکر در تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی در مقایسه با روش‌های مورد استفاده امروزی از جمله آزمون نیتراژین، فرن و حتی مشاهده مستقیم با اسپکولوم روش معتبرتری

1- Electrochemiluminescence Immunoassay

منشاء غدد سرویکال در ترشحات سرویکوواژینال یافت می‌شود؛ اما مقدار آن بعد از هفته ۲۰ بارداری در حدود کمتر از  $10 \text{ mIU/mL}$  می‌باشد. بنابراین حد آستانه‌ای این نوارها  $25 \text{ mIU/mL}$  برای انجام این پژوهش مناسب می‌باشد.

نهایتاً با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش و پژوهش Cooper و همکاران (۳) می‌توان ادعا نمود که استفاده از نوار تک مرحله‌ای HCG  $\beta$  جهت تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی روشی معتبر، آسان، ارزان و در دسترس بوده و برخلاف آزمون‌های فرن و نیترازین عواملی چون الکالین، ادرار، مکنیوم و ... تأثیری در نتیجه آزمون  $\beta$ -hCG ندارند، و تنها آلودگی با خون می‌تواند نتیجه این آزمون را تحت تأثیر قرار دهد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر و مقایسه نتایج دو روش سنجش کیفی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال با استفاده از نوار تک مرحله‌ای با سطح آستانه‌ای  $25 \text{ mIU/mL}$  و سنجش کمی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال با روش الیزا و سطح آستانه‌ای  $22/32 \text{ mIU/mL}$  می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از کیت‌های تک مرحله‌ای  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال دارای حساسیت عالی (۹۷/۷٪) و ویژگی قابل قبول (۸۸/۴٪) می‌باشد. حساسیت و ویژگی سنجش کمی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال با روش الیزا و سطح آستانه‌ای  $22/32 \text{ mIU/mL}$  بسیار عالی (به ترتیب ۳/۳۹۵٪ و ۷/۹۷٪) به دست آمد. نهایتاً با توجه به نزدیکی سطوح آستانه‌ای به دست آمده در این پژوهش در روش الیزا ( $22/32 \text{ mIU/mL}$ ) و نوار تک مرحله‌ای ( $25 \text{ mIU/mL}$ )، حساسیت نزدیک این دو روش و به ویژه ضریب کاپای ۸۶٪ (توافق بسیار خوب ۹۲٪-۸۱٪) (۱۸) می‌توان به جای روش الیزا از نوارهای تک مرحله‌ای که بسیار ارزانتر، استفاده از آنها راحت‌تر، سریعتر و در دسترس‌تر می‌باشد استفاده نمود.

است؛ چرا که نتیجه آزمون  $\beta$ -hCG تحت تأثیر عوامل مداخله‌گر (واژینیت، سرویسیت، ادرار، مایع منی، مکنیوم و آنتی‌بیوتیکها) قرار نمی‌گیرد. از طرفی چنانکه پارگی پرده‌های جنینی مدتی قبل از مراجعه بیمار صورت گیرد معاینه با اسپکلوم نمی‌تواند کمک چندانی در جهت تشخیص پارگی نماید؛ در حالیکه در سنجش کمی  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال چون از روش ایمونواسی استفاده می‌شود، حداقل تا ۲۴ ساعت بعد از وقوع پارگی پرده‌های جنینی می‌توان  $\beta$ -hCG را در مقادیر بالا در ترشحات سرویکوواژینال شناسایی نمود (۸). استفاده از  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال جهت تشخیص پارگی پرده‌های جنینی به نسبت روش‌هایی چون آمنیوسنتز و سونوگرافی روشی غیرتهاجمی و ارزانتری می‌باشد.

طبق بررسی‌های انجام شده مطالعه Cooper و همکاران تنها مطالعه‌ای است که در آن از کیت‌های تک مرحله‌ای  $\beta$ -hCG ترشحات سرویکوواژینال با سطح آستانه‌ای  $25 \text{ mIU/mL}$  جهت تشخیص پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی استفاده شده است. محققین در این پژوهش حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و صحت نوار تک مرحله‌ای  $\beta$ -hCG سرویکوواژینال را به ترتیب ۷۹٪، ۹۶٪، ۹۵٪ و ۸۴٪ گزارش نموده‌اند (۳). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر با نتایج حاصل از پژوهش Cooper و همکاران همخوانی دارد. در هر دو مطالعه از نوارهای  $\beta$ -hCG با سطح آستانه‌ای  $25 \text{ mIU/mL}$  استفاده شده است. این نوارها با این حد آستانه‌ای، تنها نوارهای تشخیص بارداری در نمونه ادراری می‌باشند که در دسترس قرار دارند. مقدار  $\beta$ -hCG در مایع آمنیوتیک در طول بارداری بین  $70000-2000 \text{ mIU/mL}$  متغیر است و پس از پارگی پرده‌های جنینی می‌توان  $\beta$ -hCG را در مقادیر بالا در ترشحات سرویکوواژینال شناسایی نمود. در طول بارداری طبیعی بدون پارگی پرده‌ها نیز  $\beta$ -hCG با

## تشکر و قدردانی

از کلیه خانم‌های باردار مراجعه کننده به اورژانس مامایی و درمانگاه مراقبت قبل از زایمان، پزشکان و

ماماهای بیمارستان ولیعصر (عج) شهرستان زنجان به خاطر همکاری صمیمانه با نویسندگان و ایجاد شرایط لازم جهت جمع‌آوری نمونه‌ها سپاسگزاریم.

## References

- 1- Cunningham F, Gant F, Leveno J. Williams Obstetrics. 22<sup>nd</sup> Edition. New York. McGraw-Hill. 2005.
- 2- Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(2):159-63.
- 3- Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washing for the detection of preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):593-6.
- 4- Nili F, Shams Ansari A. Neonatal complications of premature rupture of membrane. Acta Medica Iranica. 2003;41(3):175-9.
- 5- Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Him BJ. Vaginal fluid beta-Human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(8):802-5.
- 6- Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. BJOG. 2005;112(6):754-8.
- 7- Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(7):622-6.
- 8- Sucak A, Moroy P, Cakmakl P. Insulin-like growth factor binding protein-1: a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turkish J Med. 2005;35:157-61.
- 9- Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. Am J Perinatol. 2005;22(6):317-20.
- 10- Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-hCG in vaginal washing fluid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;107(1):37-40.
- 11- Gurbuz A, Karateke A, Ozturkmen M, Kabaca C. Human chorionic gonadotropin assay in cervical secretion for accurate diagnosis of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2004;85(2):132-8.
- 12- Sanchez-Ramos L, Mentel C, Bertholf R, Kaunitz AM. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83(2):151-7.
- 13- Garshasbi A, Ghazanfari T, Faghieh Zadeh S. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions and preterm delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2004;86(3):358-64.
- 14- Ni CY, Jia WX, Yi WM, Feng LH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. Ann Clin Biochem. 2003;40(5):542-5.
- 15- Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Mivakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 1997;89(2):261-4.
- 16- Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2000;63(9):686-90.
- 17- Mangano B, Diani F, Faccini G, Zatti N, Zardini E. Proposal of a new test for the diagnosis of PROM based on the determination of hCG in the washing fluid of the posterior vaginal fornix. Minerva Ginecol. 2000;52(5):185-8.
- 18- Dawson B, Trapp R.G. Basic & Clinical Biostatistics. 4<sup>th</sup> Edition, Published by Lange Medical book/MC Grawhill company, New York. 2004;pp:118.