

## ارتباط سطح سرمی CRP نیمه اول بارداری با وقوع زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد

بیبا محمدی\* لیدا مقدم بنائم\*\* محمد اصغری\*\*\*

### چکیده

**زمینه و هدف:** زایمان زودرس یک عامل مهم مرگ و میر و عوارض طبی نوزاد و جنین است. همچنین کم وزنی زمان تولد از عوامل خطر مرگ و میر و ابتلا نوزادان به بیماری‌های مختلف در دوره نوزادی و مراحل بعدی زندگی آنها می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط CRP نیمه اول بارداری با وقوع زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد انجام یافته است.

**روش بررسی:** در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر ۴۰۰ نفر خانم باردار که طی سال‌های ۸۷ و ۸۸ به مطب پزشکان متخصص زنان در شهر نور مراجعه می‌کردند، مورد مطالعه قرار گرفتند. سطح سرمی CRP آنان در زمان زیر ۲۰ هفتگی بارداری اندازه‌گیری شد و این افراد تا زمان زایمان پی‌گیری شدند. ابزار لازم جهت گردآوری اطلاعات عبارت بودند از: متر، ترازوی استاندارد، پرسشنامه. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS v.15، با روش‌های آزمون کای دو، آنالیز رگرسیون لجستیک و منحنی ROC تجزیه و تحلیل شدند.  $p$ -value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در آنالیز رگرسیون لجستیک با در نظر گرفتن سن بالای ۳۵ سال، اشتغال مادر، سابقه زایمان زودرس، سابقه سقط، حاملگی اول، وضعیت اقتصادی نامطلوب و وجود فرد سیگاری در نزدیکان، ارتباط معناداری بین سطح CRP و زایمان زودرس یافت شد ( $p < ۰/۰۰۱$ ،  $OR = ۱/۲۴$  و  $CI = ۱/۱۱ - ۱/۳۸$ )، ۹۵٪ سطح مؤثر CRP (نقطه برش = cut off point) در زایمان زودرس با استفاده از آنالیز Roc curve با حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۶۴٪،  $۳/۴ \text{ mg/l}$  بود. در آنالیز رگرسیون لجستیک با در نظر گرفتن وضعیت اقتصادی نامطلوب، سابقه زایمان با وزن کم نوزاد، سابقه سقط، تعداد حاملگی، حاملگی اول و وجود فرد سیگاری در نزدیکان، ارتباط معناداری بین سطح CRP و کم وزنی زمان تولد یافت شد ( $p < ۰/۰۰۵$ ،  $OR = ۱/۳۱$  و  $CI = ۱/۰۸ - ۱/۵۹$ )، ۹۵٪ سطح مؤثر CRP برای کم وزنی زمان تولد با استفاده از آنالیز Roc curve با حساسیت ۸۷٪ و ویژگی ۷۴٪،  $۴/۷۵ \text{ mg/l}$  بود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد نشانگر التهابی CRP، می‌تواند در شناسایی مادران در معرض خطر زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد کمک‌کننده باشد؛ البته برای اثبات این رابطه به مطالعات وسیع‌تری نیاز است.

نویسنده مسؤول: لیدا مقدم بنائم؛ دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

e-mail: moghaddamb@modares.ac.ir

واژه‌های کلیدی: CRP، زایمان زودرس، کم وزنی زمان تولد

- دریافت مقاله: اردیبهشت ماه ۱۳۸۹ - پذیرش مقاله: آبان ماه ۱۳۸۹

### مقدمه

زایمان زودرس به عنوان زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی تعریف شده که یک عامل مهم در مرگ و میر و ابتلای دوران نوزادی

است (۱). در کل نژادها ۱۱/۶٪ زایمان‌ها زودتر از موعد مقرر اتفاق می‌افتد، این در حالی است که این آمار در سیاه پوستان ۱۹٪ و در زنان آسیایی ۱۰٪ است. متأسفانه در ایران آمار دقیقی از این نوع زایمان‌ها در دسترس نیست.

\* کارشناسی ارشد مامایی

\*\* استادیار گروه آموزشی مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

\*\*\* استادیار گروه آموزشی آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز

وزن کم تولد از عوامل خطر مرگ و میر و ابتلا نوزادان به بیماری‌های مختلف در دوره نوزادی و مراحل بعدی زندگی آن‌ها می‌باشد (۸). مرگ و میر نوزادان با وزن کم در بدو تولد، تقریباً سه برابر نوزادان با وزن طبیعی است (۹). وزن هنگام تولد همچنین یکی از نشانگرهای مفید وضعیت بهداشتی جامعه است (۱۰). از پیامدهای نوزاد کم وزن می‌توان به کاهش امید به زندگی، افزایش بیماری‌های عفونی، تنفسی و غیره اشاره کرد (۱۱). همچنین این پدیده می‌تواند عوارض دراز مدت مانند رتینوپاتی، کوری، کاهش شنوایی، هیدروسفالی، میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی، فلج مغزی، نارسایی مزمن ریه، سندرم روده کوتاه و کندی رشد را به دنبال داشته باشد (۱۲). در سال ۲۰۰۲ بنابر گزارش سازمان بهداشت جهانی در رتبه بندی عوامل خطر مرگ و میر نوزادان، کم وزنی در رتبه اول قرار گرفته است (۱۳). از سال ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۰ میزان تولد نوزادان با وزن کم در ایالات متحده از ۶/۶٪ به ۷/۶٪ افزایش یافته است. شیوع کم وزنی در آسیا ۲۰٪، اقیانوسیه ۲۰٪، آفریقا ۱۰٪، آمریکای شمالی ۷٪ و اروپا ۶٪ گزارش شده است (۱۴). در کشورهای در حال توسعه میزان کم وزنی نوزادان بیشتر از ۱۰٪ می‌باشد (۸). سازمان بهداشت جهانی شیوع کم وزنی در ایران را در سال ۱۹۹۹، ۱۰٪ بیان نموده است (۱۱). با این حال در گزارش سازمان یونسف شیوع کم وزنی در ایران در سال ۱۹۹۵، ۷٪ بیان شده است (۱۵).

بررسی‌های متعددی در مورد آزمون‌های تشخیصی زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد صورت گرفته است، ولی در حال حاضر

سازمان بهداشت جهانی کم وزنی را وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم در زمان تولد تعریف کرده است. ۱۵/۵٪ از تمام تولدها یا بیشتر از ۲۰ میلیون نوزاد در سراسر دنیا با وزن کم متولد می‌شوند.

علت اصلی کم وزنی زمان تولد، در جوامع غربی و ایالات متحده، زایمان زودرس می‌باشد، در حالی که در کشورهای در حال توسعه علت اصلی آن تأخیر رشد داخل رحمی است (۲).

اگر چه پاتوفیزیولوژی زایمان زودرس ناشناخته باقی مانده، شواهد زیادی نشان می‌دهد که عفونت و التهاب مزمن می‌تواند بیشترین عامل زایمان‌های زودرس باشد. تعدادی از محققان نشان داده‌اند که عفونت‌ها بیشترین علت زایمان زودرس بوده و حتی در بعضی جاها عامل ۳۰ تا ۵۰٪ موارد هستند (۳).

عفونت داخل رحمی ممکن است سبب ۴۰ تا ۵۰٪ تمام تولدهای زودرس شود (۴). عفونت سیستمیک مادر منتهی به افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی و در نتیجه آن سبب تحریک تولید پروستاگلاندین می‌شود. این فرآیند می‌تواند منجر به ایجاد انقباض رحمی و نرم شدن دهانه رحم شده و منجر به زایمان زودرس شود. افزایش غلظت سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۶ و ۸ در سرم زنانی با علایم لیبر زودرس گزارش شده است و احتمالاً با تولد زودرس ارتباط دارد (۵).

شواهد در دسترس نشان می‌دهد که عفونت باکتریایی کوریوآمنیون یا غشای خارج جفتی ممکن است منتهی به کوریوآمنیونیت شود، وضعیتی که قویاً با پارگی زودرس کیسه آب و زایمان زودرس ارتباط دارد (۶ و ۷).

چندین مطالعه تحقیقاتی در زمینه ارتباط زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد با CRP انجام یافته است (۲۴-۲۰).

با توجه به عوارض بسیار زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد، شناسایی بیشتر عوامل پیش‌بینی‌کننده و زمینه‌ساز زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد در زمان بارداری با تشخیص سریع‌تر بیماری می‌تواند در کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری در مادر و جنین نقش به‌سزایی داشته باشد.

بر این اساس مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط غلظت CRP سرم مادر در اوایل حاملگی با زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد و در صورت وجود این ارتباط، تعیین سطح مؤثر آن انجام گرفته است.

### روش بررسی

در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر ۴۰۰ نفر خانم باردار که طی سال‌های ۸۷ و ۸۸ به مطب پزشکان متخصص زنان همکار این طرح در شهر نور جهت مراقبت‌های دوران بارداری مراجعه نموده و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، تحت بررسی قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: سن بارداری زیر ۲۰ هفته، حاملگی تک‌قلوبی، فقدان سابقه بیماری دیابت، افزایش فشار خون، بیماری کلیوی و عفونت‌های سیستمیک قبل از حاملگی. در صورتی که در طی بارداری و پس از ورود به مطالعه، خانم باردار دچار عفونت‌های شدید سیستمیک که منجر به بستری شدن در بیمارستان می‌گردید، از

هیچ‌گونه آزمون غربالگری قابل اعتماد، معتبر و اقتصادی برای زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد وجود ندارد.

اخیراً نشان داده‌اند که CRP (C-reactive protein) 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 (۱۶).

CRP در ابتدا توسط Francis و Tillett در سال ۱۹۳۰ به عنوان یک ماده در سرم بیماران با التهاب حاد کشف شد (۱۷).

اندازه‌گیری نشانگرهای التهابی در گردش می‌تواند یک روش ثانوی را برای تعیین زنانی که در معرض خطر بالای زایمان زودرس هستند، فراهم کند. CRP یک نشانگر حساس التهاب سیستمیک است و به طور اولیه در هپاتوسیت‌ها در پاسخ به عفونت و آسیب بافتی تولید می‌شود (۲).

تولید CRP به وسیله آزاد شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی شامل اینترلوکین ۱ و ۶ و تومور نکروتیک عامل آلفا تحریک می‌شود. اگر چه گاهی اوقات در اثر واکنش مرحله حاد ایجاد می‌شود، اما CRP هم در اختلال التهابی حاد و هم مزمن وجود دارد. طبق مطالعات قبلی افزایش غلظت CRP در گردش خون محیطی با عفونت داخل رحمی ارتباط داشته است (۱۸).

غلظت مادری CRP به عنوان یک هدف برای تشخیص عفونت نهفته در زنان بارداری که دچار زایمان زودرس و پارگی زودرس کیسه آب شده‌اند، مطالعه شده است (۱۹).

مطالعه خارج می‌شد (بقیه موارد جزء عفونت‌های شدید در نظر گرفته نمی‌شد).

سن بارداری بر اساس LMP (اولین روز آخرین قاعدگی) و اولین سونوگرافی انجام یافته 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 سونوگرافی انجام یافته قبل از هفته ۲۰ بارداری استفاده می‌شد. ابزار گردآوری اطلاعات پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات جمعیت‌شناختی، سابقه باروری و حاملگی‌های قبلی، قد و وزن خانم حامله، مصرف آهن و اسیدفولیک ۳ ماه قبل از حاملگی و در طول حاملگی، مصرف کلسیم و مولتی‌ویتامین در طول حاملگی، مصرف سیگار توسط خود فرد یا اطرافیان، سابقه بیماری‌های قبلی و ابتلا به بیماری‌های عفونی در طی بارداری بود (تعدادی از این متغیرها که مرتبط با زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد بودند، در آنالیز مربوط وارد مدل رگرسیون لجستیک شدند).

در بدو ورود به مطالعه، آزمایش خون برای تعیین سطح CRP برای کلیه مادران باردار انجام می‌گرفت و تا زمان زایمان مراقبت‌های معمول دوران بارداری انجام می‌یافت. آزمایش CRP کلیه مادران تحت مطالعه در یک آزمایشگاه در شهر نور انجام می‌یافت تا اطمینان بیشتری از یکسان بودن نحوه انجام آزمایش‌ها و کیت‌های مورد استفاده وجود داشته باشد. با توجه به این که اغلب آزمایشگاه‌ها تنها به گزارش موارد مثبت یا منفی CRP اکتفا می‌نمودند، با آزمایشگاه یاد

شده 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 می‌شد، پایایی و روایی آزمایش‌ها توسط متخصصان مربوط در آزمایشگاه مورد نظر بررسی و تأیید می‌گردید (کیت پارس آزمون). اطلاعات بعد از زایمان نیز پس از هماهنگی با بیمارستان امام خمینی شهر نور با مطالعه پرونده نمونه‌های گرفته شده تکمیل می‌شد.

زایمان زودرس، زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی تعریف شد. کم وزنی زمان تولد هم (طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی) به عنوان وزن موقع تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم تعریف شد.

کلیه اطلاعات موجود در پرسشنامه و اطلاعات اخذ شده در طی بارداری و پس از زایمان در نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ وارد شده و با استفاده از آزمون‌های کای دو، آنالیز رگرسیون لجستیک و منحنی ROC، تجزیه و تحلیل گردید.  $p$ -value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، میانگین سنی مادران باردار  $۲۶/۲ \pm ۵/۵$ ، میانگین شاخص توده بدن  $۲۶/۲ \pm ۴/۵$ ، میانگین غلظت سرمی CRP،  $۲/۵ \pm ۲/۷$  mg/l، میانگین وزن نوزادان  $۳۳۱۶/۶ \pm ۴۳۲/۴$  g بود (جدول شماره ۱).  
۲/۵٪ سابقه زایمان زودرس، ۱/۳٪ سابقه پارگی زودرس کیسه آب و ۲۰٪ فرد سیگاری

در نزدیکان وجود داشت و اشتغال مادران باردار ۱۱٪ بود.

سطح میانگین CRP در خانم‌های باردار طبیعی، ۲/۴۲ میلی‌گرم در لیتر و در خانم‌های مبتلا به زایمان زودرس، ۵/۵ میلی‌گرم در لیتر و شیوع زایمان زودرس، ۷/۸٪ بود. سطح میانگین CRP در دو گروه نوزادان با وزن طبیعی و نوزادان با کم وزنی زمان تولد به ترتیب عبارت بود از ۵/۳ و ۶/۵ میلی‌گرم در لیتر و شیوع کم وزنی زمان تولد ۲٪ بود (جدول شماره ۲).

طبق جدول ۳، عواملی که به صورت بالقوه بر وقوع زایمان زودرس مؤثر می‌باشند شامل: سن بالای ۳۵ سال، اشتغال مادر، سابقه زایمان زودرس، سابقه سقط، حاملگی اول، وضعیت اقتصادی نامطلوب و وجود فرد سیگاری در نزدیکان، همراه با سطح CRP در مدل آنالیز رگرسیون لجستیک وارد شدند. در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معناداری بین CRP و زایمان زودرس ( $p < 0.001$ )،  $OR = 1.24$  و  $CI = 1.11 - 1.39$  (۹۵٪) یافت شد. یعنی با ۱ واحد افزایش در سطح CRP سرم، به اندازه ۱/۲۴ برابر به خطر زایمان زودرس افزوده می‌شود.

سطح مؤثر CRP در زایمان زودرس با استفاده از آنالیز Roc curve (نمودار شماره ۱) با حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۶۴٪،  $3/40 \text{ mg/l}$  بود. بدین معنا که با نقطه برش  $3/40 \text{ mg/l}$

۸۱٪ افرادی که دچار زایمان زودرس می‌شوند (CRP بالای  $3/40 \text{ mg/l}$ ) و ۶۴٪ افرادی که زایمان ترم دارند (CRP کمتر از  $3/40 \text{ mg/l}$ ) به درستی تشخیص داده می‌شوند.

طبق جدول ۴ عواملی که به صورت بالقوه بر وقوع کم وزنی زمان تولد مؤثر می‌باشند شامل: وضعیت اقتصادی نامطلوب، سابقه زایمان با وزن کم نوزاد، سابقه سقط، تعداد حاملگی، حاملگی اول، وجود فرد سیگاری در نزدیکان، همراه با سطح CRP در مدل آنالیز رگرسیون لجستیک وارد شدند. در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معناداری بین CRP و کم وزنی زمان تولد ( $p < 0.005$ )،  $OR = 1.31$  و  $CI = 1.08 - 1.59$  (۹۵٪) یافت شد. یعنی به ازای ۱ واحد افزایش در سطح CRP، به اندازه ۱/۳۱ برابر به خطر کم وزنی زمان تولد افزوده می‌شود.

عوامل دیگر، هیچ یک ارتباط معناداری با وقوع کم وزنی زمان تولد نداشتند. سطح مؤثر CRP (نقطه برش = cut off point) در کم وزنی هنگام تولد با استفاده از آنالیز Roc curve (نمودار شماره ۲) با حساسیت ۸۷/۵٪ و ویژگی ۷۴٪،  $4/70 \text{ mg/l}$  بود. این بدان معناست که با نقطه برش  $4/70 \text{ mg/l}$ ، ۸۷/۵٪ مادرانی را که نوزادان کم وزن به دنیا می‌آورند (CRP بالای  $4/70 \text{ mg/l}$ ) و ۷۴٪ مادرانی را که نوزادانی با وزن نرمال به دنیا می‌آورند (CRP کمتر از  $4/70 \text{ mg/l}$ ) به درستی می‌توان تشخیص داد.

**جدول ۱- ویژگی‌های کمی برخی از متغیرهای موجود در سوابق و آزمایش‌های مادران و نوزادان مورد مطالعه در شهر**

نور در طی سال‌های ۸۷ و ۸۸

ردیف	متغیر	میانگین	انحراف معیار	بیشینه	کمینه
۱	سن مادر	۲۶/۲	۵/۵	۴۷	۱۵
۲	سطح CRP	۳/۵	۲/۷	۱۵/۴	۰/۰۵
۳	شاخص توده بدن مادر	۲۶/۲	۴/۵	۴۴/۲	۱۶/۶
۵	وزن نوزاد (گرم)	۳۳۱۶/۶	۴۳۲/۴	۴۹۹۹	۲۱۰۰

**جدول ۲- سطوح CRP، شیوع زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد در مادران مورد مطالعه در شهر نور طی سال‌های ۸۷ و ۸۸**

موارد	تعداد	درصد	میانگین سطح CRP (mg/l)	انحراف معیار سطح CRP (mg/l)	کمینه سطح CRP (mg/l)	بیشینه سطح CRP (mg/l)
حاملگی ترم	۳۶۹	٪۹۲/۲	۳/۴۲	۲/۷	۰/۰۵	۱۵/۴۱
زایمان زودرس	۳۱	٪۷/۸	۵/۵	۲/۵	۰/۷	۱۲/۵
نوزادان با وزن طبیعی زمان تولد	۳۹۲	٪۹۸	۵/۳	۷/۲	۰/۰۵	۱۵/۴۱
نوزادان با کم وزنی زمان تولد	۸	٪۲	۶/۵	۲/۳	۲/۲	۹/۲

**جدول ۳- بررسی عوامل احتمالی مؤثر بر زایمان زودرس به وسیله آنالیز رگرسیون لجستیک**

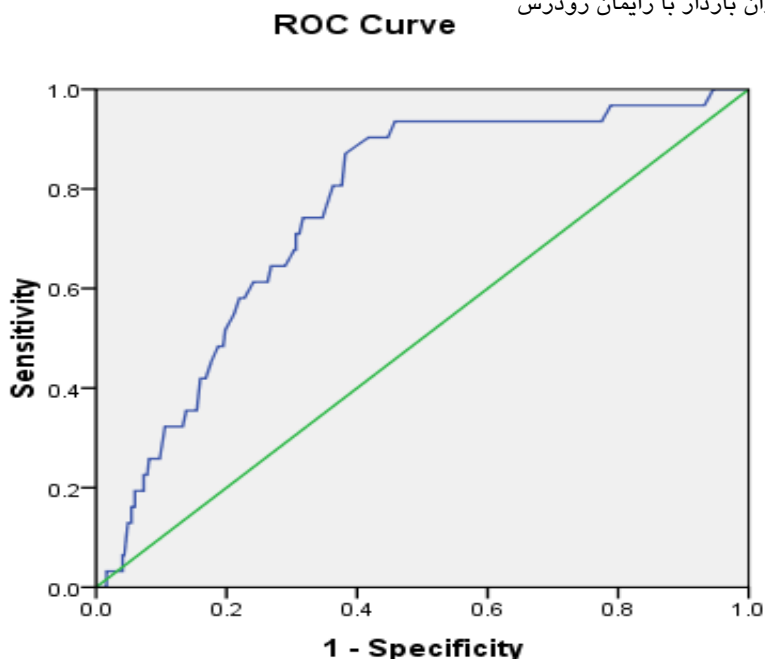
عوامل مؤثر	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان (٪۹۵)	p-value
سطح CRP	۱/۲۴	۱/۱۱-۱/۳۸	<۰/۰۰۱
اشتغال مادر	۰/۷۲	۰/۱۵-۳/۴۹	۰/۶۸
وضعیت اقتصادی نامطلوب	۱/۲۶	۰/۴-۳/۹۵	۰/۶۹
سن بالاتر از ۳۵ سال	۰/۸۶	۰/۱۸-۴/۱۹	۰/۸۵
حاملگی اول	۰/۸۸	۰/۳۹-۱/۹۹	۰/۷۵
سابقه سقط	۱/۰۴	۰/۱۱-۵/۵۲	۰/۹۶
سابقه زایمان زودرس	۲/۹۲	۰/۵۲-۱۶/۲۲	۰/۲۲
وجود فرد سیگاری در نزدیکان	۱/۷۵	۰/۷۲-۴/۲۷	۰/۲۲

hosmer-lemeshow goodness-of-fit :  $p=۰/۳۲$  و  $\chi^2_{(۸)}=۷/۲۶$ **جدول ۴- بررسی عوامل احتمالی مؤثر بر کم وزنی زمان تولد به وسیله آنالیز رگرسیون لجستیک**

عوامل مؤثر	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان (٪۹۵)	p-value
سطح CRP	۱/۳۱	۱/۰۸-۱/۵۹	۰/۰۰۵
سابقه زایمان با وزن کم نوزاد	۰/۲۳	۰/۰۱-۴/۰۲	۰/۳۱
وضعیت اقتصادی نامطلوب	۱/۱۵	۰/۱۱-۶/۸۱	۰/۸۷
سابقه سقط	۶/۹۶	۰/۶۲-۷۸/۳۷	۰/۱۲
حاملگی اول	۰/۲۶	۰/۰۳-۲/۵۱	۰/۲۵
تعداد حاملگی	۰/۲۱	۰/۱۳-۳۶/۸۴	۰/۵۸
وجود فرد سیگاری در نزدیکان	۰/۸۲	۰/۱۳-۵/۰۷	۰/۸۳

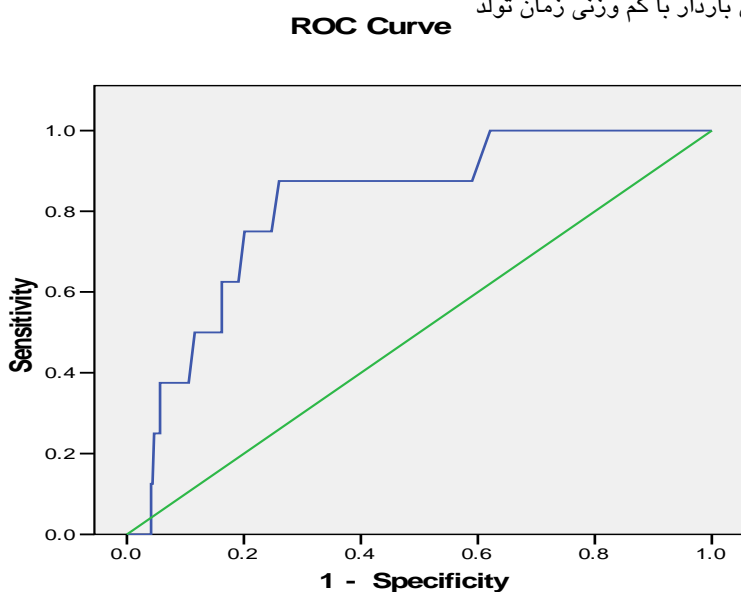
hosmer-lemeshow goodness-of-fit :  $p<۰/۵$  و  $\chi^2_{(۸)}=۹/۱۸$

نمودار ۱- منحنی ROC در مادران باردار با زایمان زودرس



Diagonal segments are produced by ties.

نمودار ۲- منحنی ROC در مادران باردار با کم وزنی زمان تولد



شدند. از بین این نمونه‌ها ۳۶۹ نفر (۹۲/۲٪) حاملگی ترم داشتند که میانگین غلظت سرمی CRP در این افراد  $2/7 \pm 2/42$  میلی‌گرم در لیتر بود. ۳۱ نفر (۷/۸٪) دچار زایمان زودرس

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه سطح CRP سرم در ۴۰۰ خانم باردار در نیمه اول حاملگی اندازه‌گیری شد و تمام این نمونه‌ها تا پایان بارداری پیگیری

گرفتند که افزایش سطح CRP در اوایل حاملگی خطر زایمان زودرس را افزایش می‌دهد.

همچنین نتایج مطالعه ما مشابه مطالعه‌ای است که Pitiphath و همکارانش (۲۱) انجام دادند. آنان در سه ماهه اول حاملگی CRP را اندازه‌گیری نمودند و مشخص شد خانم‌های بارداری که قبل از ۳۴ هفته زایمان کردند، سطح CRP بالاتری نسبت به کسانی داشتند که بین ۳۴-۳۷ هفته و یا ترم (۴۰-۳۷ هفته) زایمان کردند. در مطالعه دیگری که توسط Lohsoonthorn و همکارانش (۲۲) تحت عنوان «غلظت CRP سرم مادر در اوایل حاملگی و خطر بعدی زایمان زودرس» انجام یافت، آنان نتیجه گرفتند که افزایش سطح CRP در اوایل حاملگی با خطر زایمان زودرس ارتباط دارد. زنانی که دچار زایمان زودرس می‌شدند، به طور ویژه از نظر آماری غلظت CRP بالاتری نسبت به زنانی داشتند که زایمان ترم داشتند. نتایج این مطالعه نیز مشابه نتایج ما بود.

نتایج ما با نتایج مطالعه‌ای که Ghezzi و همکارانش (۲۳) تحت عنوان «افزایش CRP مایع آمنیوتیک در زمان آمنیوستتزش نشانگری برای زایمان زودرس» انجام دادند، مغایرت دارد. آن‌ها در مطالعه خود علاوه بر غلظت CRP مایع آمنیوتیک، غلظت CRP خون مادر را نیز بررسی و هیچ ارتباطی بین غلظت CRP خون مادر و خطر زایمان زودرس (۳۴-۳۶ هفته) یا زایمان خیلی زودرس (قبل از ۳۴ هفته) مشاهده نکردند. همچنین هیچ ارتباطی بین CRP مایع آمنیوتیک و CRP خون مادر مشاهده نشد، اما افرادی با زایمان قبل از ۳۷ هفته یا قبل از ۳۴ هفته غلظت CRP مایع آمنیوتیک بالاتری نسبت به افرادی با زایمان ترم داشتند.

شدند که میانگین غلظت سرمی CRP در این افراد  $0.5 \pm 2.5$  میلی‌گرم در لیتر بود. همچنین ۸ نفر (۲٪) نوزادانی با وزن کم زمان تولد و ۳۹۲ نفر (۹۸٪) نوزادانی با وزن طبیعی داشتند که میانگین غلظت سرمی CRP در این افراد به ترتیب  $6.5 \pm 2.3$  و  $5.2 \pm 7.2$  میلی‌گرم در لیتر بود.

در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معناداری بین سطح CRP و زایمان زودرس ( $OR=1.24$ ،  $p<0.001$ ،  $95\%CI=1.11-1.38$ ) یافت شد. یعنی با ۱ واحد افزایش در سطح CRP سرم، به اندازه ۱/۲۴ برابر به خطر زایمان زودرس افزوده می‌شود.

همچنین در آنالیز رگرسیون لجستیک، ارتباط معناداری بین CRP و کم وزنی زمان تولد ( $OR=1.31$ ،  $p<0.005$ ،  $95\%CI=1.08-1.59$ ) یافت شد. یعنی به ازای ۱ واحد افزایش در سطح CRP، به اندازه ۱/۳۱ برابر به خطر کم وزنی زمان تولد افزوده می‌شود.

با توجه به  $p$ -value و فاصله اطمینان به دست آمده که محدوده کوچکی است به نظر می‌رسد یک ارتباط آماری قوی بین سطح CRP با زایمان زودرس و وقوع کم وزنی زمان تولد وجود دارد که از نظر بالینی نیز قابل توجهی می‌باشد، چرا که عوامل افزایش‌دهنده سطح CRP مانند انواع التهاب و عفونت در مادر می‌تواند موجب زایمان زودرس، کاهش رشد جنین و کم وزنی زمان تولد گردد.

نتایج مطالعه ما مشابه مطالعه‌ای است که Hvilsom و همکارانش انجام دادند (۲۰). آن‌ها غلظت CRP را در ۸۴ مورد زایمان زودرس و ۴۰۰ مورد زایمان ترم اندازه‌گیری کردند و با مشاهده تفاوت آماری بین دو گروه نتیجه



یابد. از این رو پیشنهاد می‌شود که موارد ذیل در پژوهش‌های آینده مورد بررسی قرار گیرد:

۱- مقایسه پیامدهای مادری و جنینی در دو گروه از مادران باردار (گروهی با CRP طبیعی و گروهی با CRP بالا).

۲- بررسی ارتباط غلظت CRP مایع آمنیوتیک و پیامدهای مادری و جنینی.

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد نشانگر التهابی CRP می‌تواند در پیش‌بینی وقوع زایمان زودرس و کم وزنی زمان تولد مؤثر باشد. با توجه به سطوح CRP به دست آمده در این مطالعه، شاید بتوان گفت مادران بارداری که در نیمه اول بارداری CRP بالایی داشته باشند باید از نظر خطر وقوع زایمان زودرس و تولد نوزادانی با کم وزنی زمان تولد، در طی بارداری تحت بررسی و مراقبت دقیق‌تری قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل قسمتی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی در دانشگاه تربیت مدرس است و کلیه هزینه‌های مربوط توسط دانشگاه تربیت مدرس پرداخت گردید. در این جا از تمامی دوستانی که در انجام این مطالعه به ما کمک کردند از جمله پزشکان متخصص زنان و زایمان شهر نور خانم دکتر مهشید خامسیان، خانم دکتر مریم توفیقی و خانم دکتر مینو پورقربان‌مقدم، همچنین آزمایشگاه دکتر محسنی، کارکنان بیمارستان امام خمینی شهر نور خصوصاً کارکنان زایشگاه و نیز شرکت پارس آزمون به جهت تهیه کیت‌ها، کمال تشکر و قدردانی را می‌نماییم. در ضمن هیچ تعارض منافی در این مطالعه وجود نداشت.

طبق بررسی انجام یافته توسط نویسندگان مقاله حاضر، تنها یک مطالعه در مورد ارتباط سطح CRP و کم وزنی زمان تولد به دست آمد که در آن ارتباط معناداری بین سطح CRP و کم وزنی زمان تولد یافت شد و نتایج آن مشابه نتایج مطالعه حاضر بود. این مطالعه توسط Tjoa و همکارانش انجام گرفت (۲۴). آن‌ها در سه ماهه اول حاملگی CRP را اندازه‌گیری نمودند و مشخص شد که خانم‌های بارداری که نوزادانی با وزن کم به دنیا آوردند، سطح CRP بالاتری نسبت به خانم‌های بارداری که نوزادانی با وزن طبیعی به دنیا آوردند، داشتند.

محدودیت‌های مطالعه حاضر عبارت بود از:

۱- با وجود حجم نمونه مطلوب (۴۰۰ نفر)، به علت انجام مطالعه در زنان باردار یک شهر (شهر نور)، امکان تعمیم نتایج به جامعه ایرانی وجود ندارد که پیشنهاد می‌شود مطالعات وسیع‌تری در این مورد در مناطق مختلف کشور انجام شود تا نتایج معتبرتری به دست آید.

۲- در این مطالعه امکان بررسی مجدد سطح CRP در پایان بارداری وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده این بررسی نیز انجام گیرد تا بتوان تغییرات سطح CRP در طی بارداری را نیز مشاهده نمود و با توجه به سطح CRP در ابتدا و انتهای بارداری، نتیجه مربوط به پیامدهای نامطلوب بارداری را بررسی کرد.

بر اساس یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر و کاستی‌های مشاهده شده در جستجوهای علمی باید مطالعات بیشتری در زمینه بررسی ارتباط غلظت CRP سرم مادر در اوایل حاملگی و پیامدهای مادری و جنینی انجام

## منابع

- 1 - Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep*. 2002 Dec 18; 51(2): 1-102.
- 2 - Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: PA Saunders; 2004.
- 3 - Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, Hobbins JC. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol*. 1988 Oct; 12(4): 262-79.
- 4 - Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med*. 1999; 27(1): 5-20.
- 5 - Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000 May 18; 342(20): 1500-7.
- 6 - Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13; 319(15): 972-8.
- 7 - Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol*. 1990 Apr; 75(4): 622-6.
- 8 - Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 451-62.
- 9 - Ershadi A, Eslami AR, Sharif MR. [The evaluation of L.B.W. infants in Kashan]. *Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services*. 2000; 8(30-31): 54-60. (Persian)
- 10 - Shadzie Sh, Mohammadzadeh Z, Mostafavie F, Hassanzadeh A. [Prevalence of low birth weight and their relation with some of maternal risk factors in Isfahan]. *Medical Faculty Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2000; 9(33-34): 55-69. (Persian)
- 11 - Rafiei M. [Prevalence of Low Birth Weight and Obesity and some concomitant factors in live offspring's in 2006 and compare with 2002 result's in Arak Talleghani Hospital]. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2007; 17(Suppl 1): 47-53. (Persian)
- 12 - Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983; 34: 141-212.
- 13 - Ahmadvand A, Jamshidi A. [Report of health world 2002]. 1th ed. Tehran: Ebne Sina Publications; 2000. P. 121-123. (Persian)
- 14 - Marandi A, Soltanzadeh MH. [Newborns]. 1th ed. Tehran: Moalefan Publications; 1998. P. 213-221. (Persian)
- 15- National Report on Follow-up to the World Summit for Children 2000, Ministry of Public Health.
- 16 - 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 Jun-Jul; 27(6-7): 619-25.
- 17 - Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-585.
- 18 - Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL. The association of subclinical infection with preterm labor: the role of C-reactive protein. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Nov 15; 153(6): 642-5.
- 19 - Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med*. 1987 Jul; 32(7): 527-30.
- 20 - Hvilsom GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 May; 81(5): 424-9.
- 21 - Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 1; 162(11): 1108-13.
- 22 - Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem*. 2007 Mar; 40(5-6): 330-5.
- 23 - Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Feb; 186(2): 268-73.
- 24 - 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 Jun; 59(1): 29-37.

# CRP Levels during First Trimester of Pregnancy is Associated with Preterm Labor and Low Birth Weight

Mohammadi\* B (MSc.) - Moghaddam Banaem\*\* L (Ph.D) - Asghari\*\*\* M (Ph.D).

## Abstract

Received: Apr. 2010  
Accepted: Nov. 2010

**Background & Objective:** Preterm labor is a major risk factor of mortality and morbidity in newborns and fetuses. Low birth weight is also a risk factor for mortality and various neonatal diseases. This study aimed to determine the association between the CRP levels in first trimester of pregnancy with low birth weight and preterm labor.

**Methods & Materials:** In this prospective cohort study, we measured serum CRP levels in 400 pregnant women up to 20 weeks of gestation. All participants were followed up to delivery. Preterm labor was defined as delivery before 37 weeks of gestation. Low birth weight was defined as weight less than 2500 g at birth. Statistical analysis was done using Chi-square, Logistic regression, and ROC curve. P-values less than 0.05 were considered to be significant.

**Results:** After controlling for the effects of age above 35 years, mothers' occupations, history of preterm labor, socio-economic status, history of abortion, primiparity, and passive smoking, logistic regression analysis showed statistically significant relationship between the CRP and preterm labor ( $P$ -value=0.000, OR=1.24, %95 CI=1.11-1.38). However, there were no significant relationships between the CRP levels with other factors. Using Roc curve, we determined CRP cut-off point level for preterm labor. With 81% sensitivity, and 64% specificity, CRP cut-off point was 3.45 mg/l. After controlling for the effects of low socio-economic status, history of LBW, history of abortion, gravidity, primiparity, and passive smoking, logistic regression analysis showed statistically significant association between the CRP levels and LBW (OR=1.31, CI %95=1.08-1.59,  $P$ =0.005). However, there were no significant relationships between CRP levels with other factors. CRP cut-off point level for LBW was determined using Roc curve. With 87.5% sensitivity, and 74% specificity, CRP cut-off point was 4.75 mg/l.

**Conclusion:** It seems that the inflammatory marker, CRP, can be used to identify women who are at high risk for preterm labor and LBW. However, larger studies are needed to establish this relationship definitively.

**Key words:** CRP, Preterm Labor, LBW

Corresponding author:  
Moghaddam Banaem L  
e-mail:  
moghaddamb@modares.  
ac.ir

\* MSc. in Midwifery

\*\* Assistant Professor, Dept. of Midwifery, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

\*\*\* Assistant Professor, Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran