

ارتباط سطح CRP در تریمستر اول بارداری و وقوع پره اکلامپسی: یک مطالعه آینده‌نگر

چکیده

ابوطالب بیگی^۱، لیلا سعیدی^{۱*}
هایده سمیعی^۱، فریبا زرین کوب^۲
هما زرین کوب^۳

۱. گروه جراحی زنان و زایمان

۲. گروه اطفال

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. فوق لیسانس شنوایی‌سنجی، دانشگاه شهید بهشتی

* نویسنده مسئول: بخش زنان و زایمان بیمارستان روئین تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۷۷۸۸۳۲۸۳
email: mrb1352@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های شایع دوران بارداری شامل دیابت حاملگی، زایمان پره ترم و فشار خون بالا هستند. اختلالات پرفشاری خون که در سیر حاملگی رخ می‌دهند، اختلالات شایعی هستند و همراه با خونریزی و عفونت تریاد مرگ آوری را تشکیل می‌دهند که قسمت اعظم موربیدیت و مرگ و میر مرتبط با حاملگی را تشکیل می‌دهند.^۱ با وجود چند دهه تحقیق گسترده، هنوز چگونگی آغاز یا تشدید هیپرتانسیون در اثر حاملگی روشن نشده و اختلالات هیپرتانسیون هنوز مهمترین مشکل لاینحل در رشته طب مامایی هستند. در واقع پره اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی است که در آن به‌علت اسپاسم عروقی و فعال شدن آندوتلیوم، پرفیوژن اعضا کاهش می‌یابد. اگر چه اتیولوژی آسیب آندوتلیال مشخص نیست، تصور می‌شود به‌دلیل

زمینه و هدف: اتیولوژی پره اکلامپسی واکنش‌های التهابی واسطه آسیب عروقی و فعال شدن آندوتلیوم می‌باشد. CRP یک اندکس بسیار حساس از التهاب سیستمیک است و احتمالاً می‌توان از آن به‌عنوان فاکتور پیش‌گویی کننده برای ابتلا به بیماری استفاده کرد. هدف در این پژوهش یافتن یک تست غربالگری یا پیشگویی کننده برای تشخیص و شناسایی زودرس زنان در معرض ابتلا به پره اکلامپسی بود. **روش بررسی:** در این مطالعه آینده‌نگر برای ۱۷۰ زن با سن حاملگی ۱۶-۱۰ هفته سطح سرمی CRP سنجیده شد. بعد از زایمان با مراجعه به پرونده بیمار و اطلاع از پیامد حاملگی، بیماران با $CRP \geq 4$ و $CRP < 4$ مورد مقایسه قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ابتدا میانگین سطح سرمی CRP در دو گروه زنان مبتلا به پره اکلامپسی و زنان با پیامد حاملگی طبیعی مقایسه شد، $6/18 \text{ mg/l}$ در مقایسه با $4/12 \text{ mg/l}$ ($p=0/003$). سپس برای اثبات معنی‌دار بودن تفاوت مشاهده شده میان دو گروه بیماران با CRP بالا و پایین در ابتلا به پره اکلامپسی آزمون χ^2 انجام شد. افراد با $CRP \geq 4$ در معرض ریسک بالاتری برای ابتلا به پره اکلامپسی قرار داشتند، به‌عبارتی بیماران با $CRP \geq 4$ ، $6/15$ برابر نسبت به افراد با $CRP < 4$ شانس ابتلا به پره اکلامپسی داشتند، ($p=0/002$) ($k=9/4$) ($OR=6/15$ ، $95\% \text{ CI}=0/69-22/28$). **نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش تاییدی است بر روی نتایج سایر مقالات ارائه شده در مورد ارتباط مثبت میان افزایش سطوح سرمی CRP در تریمستر اول و وقوع پره اکلامپسی در اواخر حاملگی. مطالعات بزرگتر و با دخالت سایر فاکتورهای التهابی لازم است تا بتوان به یک تست غربالگری قابل قبول و مقرون به صرفه برای شناسایی زنان در معرض خطر ابتلا به پره اکلامپسی دست یافت.

کلمات کلیدی: CRP، پره اکلامپسی، Body Mass Index، پیش‌گویی.

افزایش پاسخ‌های التهابی مادری باشد.^۲ افزایش سطح لکوسیت‌های در گردش خون و افزایش آزادسازی سایتوکین‌های التهابی مثل $TNF\alpha$ و $IL-6$ در زنان مبتلا به پره اکلامپسی از این فرضیه حمایت می‌کند.^۳ CRP یک فاکتور حساس است که نشان‌دهنده آسیب بافتی و التهاب است که در عفونت‌های حاد و بدخیمی‌ها و بیماری‌های التهابی افزایش می‌یابد و در پاسخ به سایتوکین‌های پیش‌التهابی مثل $TNF\alpha$ و $IL-6$ از کبد آزاد می‌شود.^۴ آندوتلیوم عروقی و لکوسیت‌ها و نیز ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها در سطح مشترک تروفوبلاست-دسیدوا، سایتوکین آزاد می‌کنند. بیش از ۵۰ نوع سایتوکین وجود دارد. تعداد این مواد در پره اکلامپسی افزایش پیدا می‌کند. این پروتئین‌ها شامل برخی از اینترلوکین‌ها و $TNF\alpha$ هستند. در اثر این واکنش‌ها، آبهشاری از شاخص‌های التهابی مثل CRP به راه می‌افتد و افزایش میزان این

مبتلا به پره اکلامپسی از T test، برای بررسی ارتباط سطوح بالای CRP یعنی $CRP \geq 4$ با افزایش شانس ابتلا به پره اکلامپسی از χ^2 و Fisher's Exact test، برای مقایسه میانگین میان گروه‌های مختلف (سن - گراویدیتی - پاریتی - وضعیت اقتصادی اجتماعی - قومیت) از ANOVA و برای حذف اثر مخدوش‌کنندگی متغیرهای مخدوش‌کننده از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد. از آزمون Mantel & Haenzel برای آنالیز در لایه‌های مختلف یک متغیر استفاده شد. اطلاعات بیماران به صورت محرمانه حفظ شد.

یافته‌ها

در مجموع ۲۰۱ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳۱ بیمار به‌دلایلی از مطالعه خارج شدند (میزان Loss to flu ۳۱ نفر بوده است). میانگین میزان کمی سطح سرمی CRP در میان بیماران $4/3 \text{ mg/l}$ بود و انحراف معیار برابر با $3/03$ حاصل شده است. بالاترین میزان عددی CRP، 25 mg/l و پایین‌ترین میزان آن 1 mg/l بود. از مجموع ۱۷۰ بیمار ۹۰ نفر ($52/9\%$) سطح سرمی $CRP < 4 \text{ mg/l}$ و ۸۰ نفر ($47/1\%$) سطح سرمی $CRP \geq 4 \text{ mg/l}$ داشتند. با توجه به معیارهای تعریف شده برای تشخیص پره اکلامپسی از مجموع ۱۷۰ بیمار، تنها ۱۷ نفر (10%) حائز معیارهای لازم بودند و ۱۵۳ نفر (90%) پیامد حاملگی نرمال داشتند. میانگین سطح سرمی CRP در بین دو گروه افراد سالم و مبتلایان به پره اکلامپسی مقایسه شد. میانگین سطح CRP میان ۱۵۳ زن با پیامد حاملگی نرمال، $4/12 \pm 3/4$ بود. میانگین سطح CRP در میان ۱۷ زن مبتلا به پره اکلامپسی $6/18 \pm 2/37$ بود ($p=0/003$) (نمودار ۱). ($K=9/44$, $p=0/002$), ($OR=6/15$, 95% , $CI=1/69-22/28$) (جدول ۱). آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد در حضور BMI، $CRP \geq 4$ پنج برابر شانس ابتلا به پره اکلامپسی را افزایش می‌دهد. در واقع BMI بر ارتباط میان CRP و پره اکلامپسی اثر مداخله‌گر دارد. به‌عبارتی در بیماران با $BMI \geq 25$ ($OR=8/4$, 95% , $CI=1/7-4/3$)، ارتباط معنی‌داری میان CRP و وقوع پره اکلامپسی وجود دارد و در بیماران با $BMI < 25$

شاخص‌ها به‌عنوان پیشگویی‌کننده احتمالی پره اکلامپسی مطرح شده است.^۱ نتایج مطرح می‌کنند که التهاب ممکن است علت پاتوژنتیک پره اکلامپسی و هیپرتانسیون باشد.^{۵۶} همچنین می‌توان ادعا کرد التهاب مقدمه علائم بالینی پره اکلامپسی است،^۷ می‌توان از CRP و مارکرهای مشابه در ارزیابی آسیب آندوتلیال در بیماری‌های هیپرتانسیو حاملگی استفاده کرد.^{۸۹} در این مطالعه، ارتباط CRP بالا در تریمستر اول با وقوع پره اکلامپسی در تریمستر سوم بررسی شده است.

روش بررسی

در این مطالعه کوهورت که بین سال‌های ۸۴ و ۸۵ در بیمارستان آرش انجام شد، کلیه زنان باردار واقع در سن حاملگی ۱۶-۱۰ هفته که سابقه هیپرتانسیون، بیماری‌های عروقی و یا سابقه پره اکلامپسی در حاملگی قبلی نداشتند وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج شامل: سقط، زایمان پره ترم، دیابت حاملگی، مرگ داخل رحمی جنین و عدم دسترسی به اطلاعات زنانی که عاقبت حاملگی ایشان به‌دلیل زایمان در مرکز دیگر مبهم بود. حجم نمونه در مجموع ۲۰۱ بیمار بود که بر اساس RR یا فراوانی متناسب با نوع مطالعه کوهورت تعیین شد. کلیه مشخصات بیماران شامل سن، قد، وزن قبل از حاملگی، قومیت، وضعیت اقتصادی و اجتماعی، سن حاملگی، در قالب فرم جمع‌آوری داده‌ها تکمیل شد. از کلیه بیماران واجد شرایط در یک آزمایشگاه واحد، آزمایش سطح خونی CRP به‌صورت کمی به‌عمل آمد و نتیجه آن پس از مراجعه بعدی در پرسشنامه ثبت شد سپس بیماران تا تریمستر سوم تحت پی‌گیری قرار گرفتند. در قسمت دوم مطالعه، پس از تماس با بیمار و آگاهی از تاریخ زایمان و یا تاریخ بستری احتمالی به‌دلیل پره اکلامپسی با مراجعه به دفاتر موجود در زایشگاه و استخراج شماره پرونده بیمار، پرونده بررسی و از پیامد حاملگی بیمار اطلاع حاصل شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری در بانک نرم افزاری SPSS ویراست ۱۱/۵ ذخیره شدند و سپس آنالیز آماری انجام شد. برای مقایسه میانگین سطح سرمی CRP در دو گروه زنان سالم و

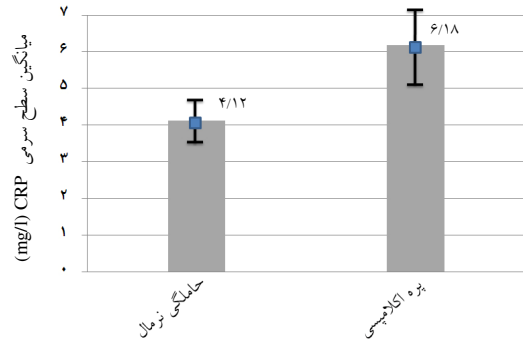
جدول ۱: ارتباط CRP و پره اکلامپسی

پیامد حاملگی	CRP < 4	CRP ≥ 4	جمع
نرمال	۸۷	۶۶	۱۵۳
تعداد	۹۶/۷%	۸۲/۵%	۹۰/۰%
درصد پیامد نرمال در گروه CRP	۳	۱۴	۱۷
تعداد	۳/۳%	۱۷/۵%	۱۰/۰%
درصد پره اکلامپسی در گروه CRP	۹۰/(۵۲/۹)	۸۰/(۴۷/۱)	۱۷۰/(۱۰۰/۰)
جمع			
تعداد (درصد)			

بالتری از CRP را نسبت به گروه شاهد داشتند $6/5 \text{ mg/l}$ در مقایسه با 3 mg/l ($p < 0/001$).^۲ Wolf هم نشان داد متوسط سطح CRP در گروه case و کنترل به ترتیب $4/6 \text{ mg/l}$ و $2/3 \text{ mg/l}$ ($p = 0/004$) بود که مشخصاً معنی دار بود.^۴ Tjoa هم دقیقاً به چنین نتایجی رسید.^۳ در مطالعه Chung هم ریسک بالاتر ابتلا به پره اکلامپسی در بیماران با CRP بالا ($CRP \geq 4/9$) نشان داده شد ($OR = 3/5$).^۲ Tjoa همچنین مطرح کرد که در جمعیت فاقد خطر سطوح بالای CRP نشان‌دهنده احتمال ابتلا به پره اکلامپسی است.^۳ در پژوهش Wolf هم سطوح بالای CRP به صورت قابل توجهی با ابتلا به پره اکلامپسی مرتبط بودند ($OR = 3/5$).^۴ تضعیف ارتباط CRP و پره اکلامپسی در حضور BMI در اکثر مطالعات و همین‌طور در این پژوهش بر این نکته اشاره دارد که ارتباط بالقوه‌ای بین BMI و مارکرهای التهابی وجود دارد که تا به حال کمتر به آن پرداخته شده است. بر این عقیده‌ایم که اندازه‌گیری یک فاکتور به‌تنهایی در پیشگویی ابتلا به پره اکلامپسی به اندازه کافی کارآمد نیست ضمن اینکه ممکن است تغییرات سطوح CRP در طی حاملگی نسبت به یک بار اندازه‌گیری آن قدرت پیشگویی‌کنندگی بیشتری در تشخیص پره اکلامپسی داشته باشد. نتیجتاً مطالعات بزرگتر و با حجم نمونه بیشتر و با دخالت سایر فاکتورهای التهابی دخیل در پاتوژنز پره اکلامپسی لازم است تا بتوان به یک تست پیشگویی‌کننده، قابل قبول و مقرون به صرفه برای تشخیص و شناسایی زودرس زنان در معرض خطر ابتلا به پره اکلامپسی دست یافت و نهایتاً در کاهش موربیدیتی و مورتالیتی مرتبط با این عارضه شایع و خطرناک حاملگی همت گماشت.

References

- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom CD. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom CD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw 2005; p. 761-808.
- 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: 154-60.
- 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: 29-37.
- Wolf M, Kettle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 757-62.
- Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhornuè KN, Milani M, Plebani M, Nicolini U, Girolami A. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 330-7.
- 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: 297-301.
- Belo L, Santos-Silva A, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Neutrophil activation and C-reactive protein concentration in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 129-41.
- Stojanov M, Obradovi I, Gli A. Fibronectin and CRP in Pregnancy Induced HTN. *Jugoslav Med Biochem* 2003; 22: 325-8.
- Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 2004; 19: 1025-30.
- 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: 759-64.



نمودار-۱: مقایسه میانگین سطح سرمی CRP بین دو گروه پره اکلامپسی و پیامد نرمال

این ارتباط تضعیف می‌شود ($OR = 1/32$, 95% CI = $0/18 - 21/8$) در مورد سایر متغیرها مثل سن، گراویدیتی، پاریتی، سیگار، سابقه فشار خون در خانواده، قومیت و وضعیت اقتصادی اجتماعی و سن حاملگی به‌هنگام نمونه‌گیری هیچ‌کدام بر نتیجه ارتباط میان CRP و وقوع پره اکلامپسی اثر مداخله‌گر نداشته‌اند.

بحث

هدف در این پژوهش یافتن یک تست غربالگری یا پیشگویی‌کننده برای تشخیص و شناسایی زودرس زنان در معرض ابتلا به پره اکلامپسی و به تبع آن کاهش میزان مرگ و میر و ناخوشی‌های مرتبط با این بیماری شایع و بالقوه خطرناک حاملگی بود. در این مطالعه کوهورت به‌صورت قابل توجهی میانگین سطوح CRP در زنان مبتلا به پره اکلامپسی بالاتر از گروه شاهد بود. در مطالعات انجام شده هم نتایجی تقریباً مشابه به دست آمده است. در پژوهش Chung مشخص شد که زنان مبتلا به پره اکلامپسی به‌صورت قابل توجهی سطوح

Elevated CRP levels during first trimester of pregnancy and subsequent preeclampsia: a prospective study

Abstract

Beigi A.¹
Saeedi L.^{1*}
Samiei H.¹
Zarrinkoub F.²
Zarrinkoub H.³

1- Department of Obstetric and Gynecology

2- Department of Pediatrics

Tehran University of Medical Sciences

3- Master of Sciences, Shahid Beheshti University

Background: Whatever its etiology, the inflammatory reactions of preeclampsia lead to the activation of endothelium and result in vascular damage. CRP is considered a sensitive index of systemic inflammation, so it is used as predictive factor for disease. This study was carried out to test the screening and predictive abilities of the CRP test in order to detect and diagnose pregnant women prone to preeclampsia prior to the onset of symptoms.

Methods: In this prospective cohort study, conducted in Arash Hospital between 2005 and 2006, we determined the CRP levels of 201 pregnant women at 10-16 weeks of pregnancy. Based on exclusion criteria and illness, 31 patients were excluded and 170 patients were followed until the end of their pregnancies.

Results: In this study, the mean serum CRP values of those who had preeclamptic and those who had normal pregnancies were compared and the statistical differences were significant: 6.18 mg/L for preeclamptic patients compared with 4.12 mg/L for normal patients ($p=0.003$). Using a chi-square test, we found that patients whose CRP level was ≥ 4 were six times more likely to have preeclampsia than those with CRP levels < 4 ($k=9.4$; $p=0.002$; $OR=6.15$; $95\% CI=0.69-22.28$).

Conclusion: This study confirms the results of previous reports indicating a significant relationship between rising serum CRP in the first trimester of pregnancy and preeclampsia at third trimester. More studies consisting of other inflammation factors are necessary to find an acceptable and reasonable screening test to diagnose pregnant women who are prone to preeclampsia.

Keywords: CRP(C Reactive Protein), preeclampsia, BMI, prediction.

* Corresponding author: Dept of Obstetric and Gynecology, Arash Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-77883283
email: mrb1352@yahoo.com