

بررسی میزان β -hCG ترشحات واژینال بعنوان روشی جهت تشخیص پارگی زودرس پرده های جنینی

طیبه آرتیمانی*

چکیده:

پارگی زودرس پرده های جنینی (PROM) با شیوع $10/7\%$ در زنان باردار یکی از علل مهم زایمان زودرس، پرولاپس بند ناف و عفونت داخل رحمی می باشد که تشخیص دقیق و به موقع آن در کاهش مورتالیتی و موربیدیتی نوزاد و مادر نقش اساسی دارد. محققین همواره بدنال یافتن یک روش دقیق و حساس جهت تشخیص PROM بوده و هستند. این مطالعه با هدف تعیین تفاوت تعداد hCG ترشحات واژینال در زنان سالم، PROM، و مشکوک به PROM در مراجعین به بیمارستان فاطمیه همدان انجام شده است.

این پژوهش یک مطالعه توصیفی تحلیلی است. حجم نمونه ۹۷ نفر در نظر گرفته شد که شامل ۳ گروه PROM (۳۱ نفر)، مشکوک به PROM (۲۸ نفر) و زنان باردار سالم (۳۸ نفر) می باشد. بعد از نمونه گیری از فورنیکس خلفی واژن، نمونه ها همراه با فرم مشخصات دموگرافیک جهت تعیین میزان β -hCG به آزمایشگاه ارسال شد. جهت تجزیه و تحلیل نتایج از روش آماری توصیفی تحلیلی و آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده گردید. نتایج پژوهش نشان داد که تفاوت قابل توجهی در میانگین غلظت β -hCG در ترشحات واژن بیماران دچار PROM و زنان مشکوک به PROM وجود دارد. ($140/2 \pm 110/5$ در گروه PROM در مقابل $21/5 \pm 31/2$ در گروه مشکوک و $11/2 \pm 18/5$ در گروه سالم). با استفاده از $\text{cut-value} = 20$ برای مقدار β -hCG، از بین کسانی که شواهد بالینی PROM را داشتند و آنهایی که نداشتند، میزان حساسیت تست 80% ، ویژگی $83/9\%$ ، ارزش پیشگویی مثبت $73/7\%$ و ارزش پیشگویی منفی $88/1\%$ بدست آمد.

نتیجه نهائی آنکه، مقدار β -hCG در مایع واژینال بعنوان یک مارکر مفید در طی تراپمسترسوم با حساسیت 80% قابل استفاده است.

کلید واژه ها: پارگی زودرس پرده های جنینی / ترشحات مهبل / سه ماهه سوم آبستنی

مقدمه:

۳- هیپوکسی و آسفیکسی ثانویه به تحت فشار قرار گرفتن بند ناف (۲).

بنابراین تشخیص دقیق و سریع پارگی زودرس پرده ها در کاهش مورتالیتی و موربیدیتی نوزاد از اهمیت بسزایی برخوردار است. عوارض مادری PROM که در مطالعات مختلف گزارش شده اند عبارتند از کوریو آمینیونیت بالینی (۲۰-۱۰٪)، شیوع بالای آندومتريت بعد از زایمان، افزایش شیوع دکلمان (سه برابر)، افزایش شیوع سزارین

پارگی زودرس پرده های جنینی حدود $10/7\%$ زنان حامله را درگیر می کند که حدود 94% موارد آن در نوزادان رسیده و بقیه در نوزادان زودرس و یا نارس دیده می شود. PROM یکی از علل مهم، زایمان زودرس، پرولاپس بند ناف و عفونت داخل رحمی می باشد (۱). سه عارضه عمده که به دنبال PROM اتفاق می افتد عبارتند از: ۱- عفونت مادر، جنین، نوزاد ۲- لیبر و زایمان زودرس

* عضو هیأت علمی گروه مامائی دانشکده پرستاری مامائی دانشگاه علوم پزشکی همدان

(حدود ۴۰٪ آنها به علت افت متغیر میزان قلب جنین در اثر پرولاپس یا کمپرس بند ناف) و افزایش انسیدانس پوزیسیونهای نامشخص است.

از عوارض جنین و نوزادی می توان به زایمان نارس که مهمترین و شایع ترین عارضه جنینی PROM است، اشاره کرد. از علل اصلی مرگ و میر پره ناتال در این نوزادان عفونت بوده (۱۵-۱۰٪) و همچنین دیسترس جنینی و هیپوپلازی و دفورمیتی اندام نیز مشاهده شده است (۳).

دنبال اهمیت موضوع و ارزش بالای تشخیص به موقع PROM، تکنیکهای تشخیصی متعددی مورد استفاده قرار گرفته اند. تشخیص ابتدایی PROM به کمک چند روش ممکن می باشد از جمله شرح حال بیمار، دیدن مایع آمنیوتیک در حال خروج یا تجمع یافته، تست فرن و تست نیتراژین (۴).

تست نیتراژین از مدت‌ها پیش به دلیل آسانی، سرعت و ارزان بودن به طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است. در موارد مبهم و شک به PROM، این روش قدیمی با موارد مثبت و منفی کاذب بالایی همراه است (۵)، دقت تشخیصی نیتراژین در PROM حدود ۹۳٪ است و در موارد آلودگی با خون، منی، ادرار و عفونت های واژینال به طور کاذب مثبت خواهد شد.

امروزه در جهت پیشرفت و توسعه راههای تشخیصی تلاشهای وسیعی صورت گرفته است. تعیین دی آمین اکسیداز واژینال، پرولاکتین، α -فیتوپروتئین (۶)، فیبرونکتین جنینی (۷) و فاکتور رشد شبه انسولین (۸،۹) از آن جمله اند، که البته با مشکلاتی از قبیل ارزش تشخیصی پایین، لزوم کیت‌های تخصصی، حساسیت پایین و... مواجه شده اند. برای مثال فیبرونکتین جنینی در ترشحات واژینال در بین حدود ۵۰٪ زنان پره ترم لیبر با پرده های سالم وجود دارد (۱۰). وجود اینگونه نقصها در ارزش و حساسیت این تستها، باعث شده است که محققین و پژوهشگران همچنان به دنبال یافتن یک راه تشخیصی دقیق و مطمئن جهت اثبات PROM در موارد مشکوک باشند.

هورمون hCG از جمله هورمون‌هایی است که در طول حاملگی مورد کاربرد و استفاده فراوانی قرار گرفته است. از جمله در تشخیص و اثبات hCG در سرم مادر و در مایع آمنیوتیک، احتمالاً نتیجه انتشار مستقیم

hCG از جفت در طی حاملگی می باشد.

hCG همانطور که در ادرار و خون زن حامله وجود دارد، در مایع آمنیوتیک نیز با غلظتهایی حدود ۲۰۰۰ تا ۷۰۰۰ mIU/ml موجود می باشد (۱۱). بنابراین حدس زده می شود که سطح hCG در مایع واژینال یک مارکر مفید جهت تشخیص پارگی زودرس پرده ها است.

از آنجائیکه اندازه گیری hCG در ترشحات واژن نیاز به ابزار جدید نداشته و به راحتی با استفاده از کیت‌های تشخیص حاملگی قابل انجام بوده و در مقایسه با سایر تستها، با هزینه کمتری قابل انجام است، برای مثال قیمت کیت آن یک ششم قیمت کیت تعیین فیبرونکتین جنین است (۱۰). از اینرو پژوهشگر بر آن شد تا سطوح hCG مایع واژینال زنان حامله نرمال، PROM و مشکوک به PROM را اندازه گیری کند. احتمالاً این تست می تواند در تشخیص PROM و کاهش دادن میزان بستری شدن یا درمان و مداخله غیر ضروری و ختم حاملگی نقش کمک کننده ای ایفا کند.

روش کار:

این پژوهش یک مطالعه توصیفی - تحلیلی است که جامعه مورد پژوهش در آن کلیه زنان بارداری هستند که به بیمارستان فاطمیه مراجعه می کنند.

نحوه انتخاب نمونه ها به این ترتیب بوده است که خانم‌های حامله ای که با شرح حال خروج مایع آمنیوتیک در تراپستر سوم به بیمارستان مراجعه نموده اند را در نظر گرفته و با یک اسپکولوم استریل، معاینه فیزیکی از آنها به عمل آمده است.

اگر در کنار شرح حال مثبت از PROM، خروج واضح مایع آمنیوتیک نیز دیده می شد (pooling =+) تشخیص PROM گذاشته شده و بیمار جز گروه PROM قرار می گرفت. اگر در بیماران با شرح حال آبریزش، خروج واضح مایع آمنیوتیک دیده نمی شد (pooling =-)، بیمار جز گروه مشکوک قرار می گرفت. جهت تعیین افراد سالم نیز تعدادی زنان باردار سالم انتخاب گردیدند که دارای حاملگی تک قلو و فاقد هرگونه مشکل در طول بارداری خود بودند. روش نمونه گیری بصورت در دسترس بوده و در طی مدت انجام نمونه گیری ۹۷ نفر در مطالعه حاضر شرکت نمودند.

نحوه نمونه گیری به این ترتیب صورت گرفت که ابتدا ۳ میلی لیتر نرمال سالین بوسیله سرنگ ۵cc داخل

تفاوت بین میانگین ها معنی دار گزارش شد (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع مقدار β -hCG مایع واژینال در زنان حامله سالم، PROM و مشکوک به PROM در تریامستر سوم

متغیرها	β -hCG گروه سالم	β -hCG گروه PROM	β -hCG گروه مشکوک PROM
میانگین	۱۱/۲	۱۴۰/۲	۲۱/۵
انحراف معیار	۱۸/۵	۱۱۰/۵	۳۱/۲
تعداد	۳۸	۳۱	۲۸
میان	۵/۲	۱۳۱/۵	۱۴/۱
حداقل	۰/۰	۰/۵	۰/۰۰۰
حداکثر	۹۸/۶	۳۹۰/۱	۱۴۳/۰

$P \leq 0/001$ تفاوت بین گروهها معنی دار است.

جدول ۳، میزان حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی این روش با $\text{cut-value} = 20$ در تعیین PROM را نشان می دهد. در موارد قطعی PROM، حساسیت ۸۰٪، ویژگی ۸۴٪، $\text{PPV} = 74\%$ و $\text{NPV} = 88/1\%$ می باشد.

جدول ۳: نتایج آزمون غربالگری جهت تشخیص PROM با استفاده از β -hCG مایع واژینال براساس تشخیص قطعی بیماران به دو گروه سالم و PROM

نتایج آزمون	تشخیص قطعی	گروه پارگی زودرس پرده ها	گروه سالم	جمع
پارگی زودرس پرده ها	۲۸	۱۰	۳۸	
سالم	۷	۵۲	۵۹	
جمع	۳۵	۶۲	۹۷	

Logit p = 2/3087 - 1/0464 hCG
Cut value = 20

بین گروه PROM و مشکوک به PROM نیز مجدداً تست غربالگری انجام شد که با $\text{cut-value} = 20$ ، میزان حساسیت ۸۰/۶٪، میزان ویژگی ۷۱/۴٪، ارزش اخباری مثبت ۷۵٪ و ارزش اخباری منفی ۷۶٪ بدست آمد (جدول ۴).

جدول ۴: نتایج آزمون غربالگری جهت تشخیص PROM یا مشکوک به PROM با استفاده از β -hCG مایع واژینال براساس اطلاعات حاصل از تشخیص اولیه بیماران به دو گروه PROM و مشکوک به PROM

نتایج آزمون	تشخیص اولیه	گروه PROM	گروه مشکوک به PROM	جمع
پارگی زودرس پرده ها	۲۵	۸	۳۳	
سالم	۶	۲۰	۲۶	
جمع	۳۱	۲۸	۵۹	

Logit p = 1/2783 - 0/0234 hCG
Cut value = 20

فورنیکس خلفی واژن ریخته و سپس با همان سرنگ مجدداً از فورنیکس خلفی مایع، آسپیره گردید. نمونه ها با دور ۱۵۰۰ در دقیقه به مدت ۵ دقیقه در درجه حرارت اتاق سانتریفوژ شده و سپس تا زمان انجام آزمایش فریز می گردید. جهت انجام آزمایش از دستگاه الیزا ریدر مدل (Eliza mat-2000) ساخت کارخانه DRG استفاده گردید. قدرت شناسایی (detection limit) این آزمایش حدود ۱۰ mIU/ml می باشد.

میزان β -hCG ترشحات واژن بوسیله کیت های تخصصی hCG اندازه گیری و تعیین شد.

جهت تعیین بهترین نقطه برش به منظور پیشگویی افراد به دسته PROM، مشکوک و سالم از آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده شده است (مقایسه میانگین گروه های مختلف با استفاده از آنالیز واریانس صورت گرفته و سطح معنادار بودن $\alpha = 0/05$ منظور شده است). تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شده است.

نتایج:

مشخصات دموگرافیک گروه های مورد مطالعه و کنترل در جدول ۱ آورده شده است. تفاوت آماری قابل توجهی در سن، سن حاملگی و تعداد حاملگی بین گروهها وجود نداشت.

جدول ۱: جدول ویژگی های دموگرافیک و مامایی گروه های مورد مطالعه

P	مشکوک به پارگی زودرس پرده ها	سالم	پارگی زودرس پرده ها	ویژگیهای دموگرافیک
N.S	۲۳/۴ ± ۶/۲	۲۴/۹ ± ۵/۷	۲۴/۲ ± ۵/۲	سن (سال)
N.S	۳۸/۰ ± ۳/۰۱	۳۸/۴ ± ۲/۵	۳۸/۳ ± ۱/۹	سن حاملگی (هفته)
N.S	۱/۶ ± ۱/۰۱	۲/۳ ± ۱/۷	۱/۹ ± ۱/۱	تعداد حاملگی

N.S: بدون معنای آماری، $P > 0/05$

میانگین مقدار hCG واژینال در زنان باردار سالم ۱۱/۲ ± ۱۸/۵ بود. (با حداقل ۰/۰۰۰ و حداکثر مقدار ۹۸/۶) در زنان گروه PROM، با حداقل hCG ۰/۵ و حداکثر ۳۹۰/۱، میانگین hCG ترشحات واژینال ۱۴۰/۲ ± ۱۱۰/۵ و در گروه مشکوک به PROM نیز با حداقل ۰/۰۰۰ و حداکثر ۱۴۳/۰، میانگین ترشحات ۲۱/۵ ± ۳۱/۲ بدست آمد. بدنبال آنالیز آماری انجام شده در بین سه گروه،

(حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۶/۵٪) (۱۰) که این مورد احتمالاً به دلیل آن است که مطالعه ما دو تفاوت اساسی با آن تحقیق دارد: اول آنکه ما سه گروه را در نظر گرفته ایم در حالیکه در مطالعه ذکر شده فقط دو گروه را بررسی کرده اند، و دوم آنکه در آن مطالعه hCG مورد بررسی قرار گرفته است، در حالیکه ما β-hCG را مورد اندازه گیری قرار داده ایم.

در بسیاری از مطالعات دیگر انجام شده، همچنین از β-hCG ترشحات واژن جهت پیشگویی زایمان زودرس استفاده شده است و نتایج مطلوبی در این زمینه بدست آمده است، بعنوان مثال در مطالعه ای که پژوهشگران جهت تشخیص زایمان زودرس در ترشحات واژینال انجام داده اند، با مقدار cut of beta hCG=27/1mIU/ml، حساسیت ۸۷/۵٪، ویژگی ۶۵/۴٪، PPV=۲۸٪ و NPV=۹۷٪، گزارش شده است (۱۱).

در مطالعه ما، درنتایج آزمون غربالگری انجام شده، جهت تشخیص ابتلا به PROM یا مشکوک به PROM، براساس اطلاعات حاصل از تشخیص اولیه بیماران، میزان حساسیت تست ۸۰/۶٪، ویژگی ۷۱/۴٪، PPV=۷۵٪ و NPV=۷۶٪ بدست آمد.

در گروه PROM از مجموع ۳۱ بیمار مورد مطالعه، حدود ۶ نفر پس از انجام آزمایش، سالم گزارش شده اند که این موارد می تواند احتمالاً به این علت باشد که در معاینه اولیه با اسپیکولوم در تشخیص pooling بیمار، ما دچار اشتباه شده باشیم که البته این موارد منفی کاذب، با موارد منفی کاذب تست pooling، احتمالاً همخوانی دارد. البته در هر صورت این ۶ مورد، به عنوان منفی کاذب جهت این تست مطرح هستند. این احتمال نیز وجود دارد که به علت خطا در نمونه گیری یا اشکالات تکنیکی در زمان سنجش β-hCG، چنین نتایجی بدست آمده باشند.

در گروه سالم نیز از ۳۸ فرد مورد مطالعه که هیچگونه pooling در معاینه آنها مشاهده نشده است، حدود ۷ نفر آنها، پس از انجام تست، PROM معرفی شده اند که برای آن می توان دو احتمال را مطرح کرد: ۱- شاید این تست، آنقدر حساس است که می تواند نشانه مخفی مایع آمنیوتیک را شناسایی کند ۲- از آنجائیکه سطح hCG سرم مادر در طی ترایمستر سوم حدود ۱۲۰۰۰ m IU/ml است، آلوده به خون بودن

نهایتاً در آزمون غربالگری انجام شده براساس اطلاعات حاصله از تشخیص اولیه بیماران به دو گروه سالم و PROM، با cut-value=۱۶ میزان حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۷۸٪، ارزش اخباری منفی ۸۴٪ تعیین شد (جدول ۵).

جدول ۵: نتایج آزمون غربالگری جهت تشخیص ابتلا به PROM با استفاده از β-hCG مایع واژینال براساس اطلاعات حاصل از تشخیص اولیه بیماران به دو گروه سالم و PROM

تشخیص اولیه نتایج آزمون	گروه PROM	گروه سالم	جمع
PROM	۲۵	۷	۳۲
سالم	۶	۳۱	۳۷
جمع	۳۱	۳۸	۶۹

$$\text{Logit } p = 1/7534 - 0/0377 \text{ hCG}$$

$$\text{Cut - value} = 16$$

بحث:

روشهای مختلفی جهت تشخیص پارگی زودرس پرده ها مورد استفاده قرار گرفته است. این روشها از متدهای سنتی مثل pooling، تست فرن، نیتراژین تا روشهای مهاجم تری مثل تزریق ماده رنگی بداخل کاویته مایع آمنیوتیک متفاوت است. همه این روشها موثر هستند اما موارد منفی کاذب بالایی از هریک از آنها گزارش شده است. از آنجائیکه hCG در مایع آمنیوتیک با غلظتهای بالایی وجود دارد (۱۱) بنابراین وجود سطح بالای hCG از ترشحات واژینال بعنوان یک تست تشخیصی پارگی پرده ها در این پژوهش، مورد بررسی قرار گرفت ما در این مطالعه، از روش الیزا (Eliza) (از روشهای ایمونولوژیک) که قادر به بررسی واکنشهای اولیه بین ملکولهای آنتی ژن و آنتی بادی می باشد، استفاده کردیم. این روش هم حساس و هم متنوع است و در آن زنجیره β-hCG مورد اندازه گیری قرار گرفته است.

به دنبال نتایج حاصله از میانگین سه گروه، فرضیه پیشنهادی مطالعه ما، یعنی میانگین β-hCG در سه گروه سالم و PROM و مشکوک به PROM متفاوت است، پذیرفته شد.

روش انجام شده در این مطالعه از حساسیت و ویژگی نسبتاً خوبی برخوردار است (با cutof point =20 بالای ۸۰٪ بدست آمد). البته این نتیجه نسبت به آنچه که دیگر محققین گزارش کرده اند، کمی پایین تر است

4. Mills AM, Garrioch DB. Use of the nitrazine yellow swab test in the diagnosis of ruptured membranes. *Br Obstet Gynecol* 1977, 84 (60): 297-304.
5. Garite TJ. Premature rupture of the membranes. The enigma of the obstetrician. *Am Obstet Gynecol* 1985, 151:1001-5.
6. Ganchrand P, Guiband S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha – fetoprotein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:456-459.
7. Eriksen NL, Parisi UM, Daoust S. Fetal fibronectin : A method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1994;80:451-4.
8. Lockwood CJ, Wein R, Chein D, Chidini A. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin – like growth factor-binding protein - \uparrow in vaginal secretions . *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:146-50
9. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 2:261-264.
10. Gurenal T, Kantas E, Erselcan T, Gulhaoglu Y, Cetin A. Beta – human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int Gynecol Obstet* 2001; 75: 229-234.
11. Dary E, Lyrenas S. Insulin like growth factor binding protein – 1 a quick way to detect amniotic fluid . *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Mar; 71 (3) : 29s- 7.

ترشحات ، می تواند باعث افزایش سطح hCG در ترشحات واژینال شده و در تشخیص ایجاد اشکال نماید. ممکن است بعضی از نمونه های ترشحات واژینال در این پژوهش ، به صورت میکروسکوپی حاوی خون بوده باشند و این امر ، باعث شده باشد که در بعضی از نمونه ها ، مقدار بالای hCG دیده شود و ما تعدادی مثبت کاذب داشته باشیم.

در هر حال ما در پایان این مطالعه نتیجه گیری کرده ایم که اندازه گیری β -hCG ترشحات واژینال می تواند بعنوان یک تست تشخیصی در تعیین پارگی زودرس پرده ها در کنار سایر روشها با حساسیت و ویژگی بالای ۸۰٪ مورد استفاده قرار گیرد. البته هنوز هم جهت دست یابی به یک روش کاملاً دقیق و حساس به عنوان استاندارد طلایی در این زمینه ، نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری وجود دارد.

سپاسگزاری :

بدینوسیله از زحمات فراوان جناب آقای دکتر حسین محبوب مشاور آماری این مطالعه و جناب آقای دکتر نبی الله آقابایگی تشکر و قدردانی می گردد.

منابع :

۱. قره خانی پرویز ، ساداتیان اصغر ، اصول بارداری و زایمان . تهران : موسسه فرهنگی نوردانش ، ۱۳۸۱ : ۲۷۴-۲۷۶.
2. Scott JR , Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven , 1997: 1121
۳. احمدی کامران . زنان و مامایی . تهران : طب نوین ، ۱۳۸۰ : ۱۷۳-۱۷۱.