

## ***Diagnostic value of LDH and creatinin in vaginal fluid for detection of premature rupture of membranes***

Farideh Movahed<sup>1</sup>, Zahra Yarahmadi<sup>1</sup>, Fatemeh Samei Rad<sup>2</sup>, Soghra Khani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology, Ghazvin University of Medical Sciences, Ghazvin, Iran

<sup>2</sup> Department of Pathology, Ghazvin University of Medical Sciences, Ghazvin, Iran

<sup>3</sup> Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 26, 2010 ; Accepted July 14, 2010)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** Premature rupture of membrane (PROM) is a common and challenging issue in obstetrics. Early diagnosis of PROM and the consequent infection has a pivotal role in proper management of patients. The detection of PROM is easier in a case with visible vaginal fluid, but is difficult when trivial amount of vaginal fluid presents. In this study, we aimed to assess the diagnostic value of LDH and creatinine in vaginal fluid for detecting PROM.

**Materials and methods:** Pregnant women were recruited in the third trimester (28-42 weeks) when attending prenatal care unit at Kowsar Educational hospital, Ghazvin, Iran during 2008. Under sterile condition, vaginal fluid was collected using speculum. Fern test was performed and adequate vaginal fluid was aspirated from posterior fornix to measure LDH and creatinine.

**Results:** 223 pregnant women with mean age of  $25.4 \pm 5.5$  (16-43) years were recruited into this study. The mean of gestational age was  $37.6 \pm 3.2$  weeks. Visible vaginal fluid was detected in 72 (32.3%) while Fern test was positive in 56 (25.1%). Visible vaginal fluid detected by a specialist is considered as a gold standard test. Using ROC curve analysis from SPSS, we have found that a cutoff point of  $>180$  U/L for vaginal fluid LDH level is a reasonable diagnostic value for PROM at sensitivity of 85%, specificity of 80%, PPV of 66.3%, NPV of 91.6% and an accuracy of 81%. The same analysis on vaginal creatinine using a cutoff point of  $>0.9$  mg/dl showed diagnostic value with sensitivity of 72%, specificity of 35%, PPV of 34.7%, NPV of 72.6% and accuracy of 47%.

**Conclusion:** Vaginal fluid LDH at a cutoff point of  $>180$  U/L is clinically a useful diagnostic test for detection of PROM.

**Key words:** Fetal membranes, PROM, LDH, creatinin

J Mazand Univ Med Sci 2009; 20(76): 43-53 (Persian).

# ارزش تشخیصی لاکتات دهیدروژناز و کراتینین مایع مهبل در تشخیص پارگی زودرس پرده های جنینی

فریده موحد<sup>۱</sup> زهرا یار احمدی<sup>۱</sup> فاطمه سمیعی راد<sup>۲</sup> صغری خانی<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** پیشگویی زود هنگام عفونت و تشخیص به موقع پارگی زودرس کیسه آب، نقشی اساسی در درمان عوارض این بیماری دارد. در مواقعی که پارگی جزئی و آبریزش خفیف است، تشخیص مشکل و حتی غیر ممکن می باشد. بنابراین در این مطالعه ارزش تشخیصی لاکتات دهیدروژناز و کراتینین مایع مهبل در تشخیص پارگی زودرس کیسه آمیون بررسی گردید.

**مواد و روش ها:** در زنان باردار مراجعه کننده به درمانگاه مراقبتهای پیش از بارداری بیمارستان آموزشی کوثر قزوین، اسپکولوم گذاشته شد و آبریزش واضح بررسی گردید، همچنین نمونه‌ای از ترشحات دهانه رحم روی لام جهت آزمایش فرن کشیده شد و سپس از مایع (ترشحات واژن) موجود در فورنیکس خلفی واژن، آسپیره شده و جهت تعیین کراتینین و لاکتات دهیدروژناز به آزمایشگاه فرستاده شد.

**یافته ها:** در مجموع ۲۲۳ زن باردار وارد مطالعه گردیدند که میانگین سنی  $25/4 \pm 5/5$  سال داشتند. میانگین سن حاملگی  $37/6 \pm 3/2$  هفته بود. آبریزش واضح در  $32/3$  درصد از مادران یافت شد، در حالی که تست فرن در  $25/1$  درصد موارد مثبت گردید. با رسم منحنی ROC برای تست لاکتات دهیدروژناز واژینال با احتساب روش تایید آبریزش واضح توسط پزشک بعنوان تست استاندارد طلایی و نقطه برش  $180$  واحد بر لیتر برای کاکتات دهیدروژناز واژینال جهت تشخیص PROM مثبت، حساسیت  $85$  درصد، ویژگی  $80$  درصد، ارزش اخباری مثبت  $66/3$  درصد، ارزش اخباری منفی  $91/6$  درصد و صحت (Accuracy)  $81$  درصد جهت این تست بدست آمد. شاخص های فوق در مورد تست کراتینین با نقطه برش  $0/9$  میلی گرم بر دسی لیتر جهت کراتینین واژینال، به ترتیب برابر  $72$  درصد،  $35$  درصد،  $34/7$  درصد،  $72/6$  درصد و  $47$  درصد بود.

**استنتاج:** تست کاکتات دهیدروژناز مایع واژینال با نقطه برش  $180$  واحد بر لیتر و در نظر گرفتن تست تایید آبریزش واضح توسط پزشک بعنوان تست استاندارد طلایی برای تشخیص پارگی زودرس کیسه آب از ارزش تشخیصی مطلوبی برخوردار است.

**واژه‌های کلیدی:** پرده‌های جنینی، پارگی زودرس پرده‌ها، لاکتات دهیدروژناز، کراتینین

## مقدمه

$12$  درصد کل حاملگی‌ها را شامل می‌شود و معمولاً در هر زمانی قبل از زایمان، در طول بارداری رخ

پارگی زودرس کیسه آب (PROM; premature rupture of membranes) تا  $10$

E-mail: z\_yarhamadi44@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** زهرا یار احمدی - قزوین: خیابان طالقانی، بیمارستان کوثر

۱. گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

۲. گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

۳. گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

تاریخ دریافت:  $89/2/6$  تاریخ ارجاع جهت اصلاحات:  $89/3/2$  تاریخ تصویب:  $89/4/23$

آزمون نیتراژین در ۹/۴ درصد موارد منفی کاذب می گردد. در حالی که سرویسیت، واژینیت، آلودگی ترشحات مهبل با ادرار قلیایی، مایع منی، خون و آنتی بیوتیک موضعی در ۱۷/۴ درصد موارد با آزمون مثبت کاذب نیتراژین همراه است (۷).

از آنجایی که هیچ کدام از روش های موجود دقت ۱۰۰ درصد و ارزش تشخیصی خوبی در تایید این عارضه ندارند و به منظور بررسی موارد پارگی زودرس بدون علامت کیسه آب و کاهش موارد مثبت کاذب و منفی کاذب آزمون فرن و نیتراژین، بررسی های متعددی درصدد یافتن آزمون های آزمایشگاهی و مارکرهای بیوشیمیایی مایع آمنیوتیک با دقت پیشگویی بالا، ساده، ارزان قیمت و سریع در تشخیص پارگی زودرس کیسه آب طراحی شده است (۸-۱۵).

کراتینین در طی حاملگی در مایع آمنیوتیک به مقدار زیادی وجود دارد (۱۶) و در صورت پارگی زودرس کیسه آب، ممکن است بتوان از آن به عنوان تست تشخیصی استفاده نمود. در مورد ارزش تشخیصی آن در ترشحات مهبل جهت تشخیص این عارضه مطالعات انجام شده یافته های متناقضی را گزارش نموده اند (۱۶-۱۷).

لاکتات دهیدروژناز (LDH) یک آنزیم، داخل سلولی واقعی است، چرا که غلظت بافتی آن ۵۰۰ برابر غلظت سرمی آن است. بطور کلی غلظت بالایی از این آنزیم در کبد، قلب، گلبول های قرمز، عضلات اسکلتی و کلیه ها وجود دارد. در موارد آسیب در ارگان های فوق، به عنوان مثال انفارکتوس کلیه و قلب و همولیز، سطح سرمی آن افزایش می یابد. اندیکاسیون های اندازه گیری فعالیت LDH در مایعات مختلف بدن عبارتند از: همولیز، انفارکتوس میوکاردا، پیگیری بدخیمی ها بخصوص لنفوما، افتراق پلورال یا پریکاردیال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو ( $LDH > 200 U/l$ ) نوع اگزوداتیو و مقادیر کمتر از آن نوع ترانسوداتیو را مطرح می کند، LDH HIV به عنوان یک مارکر غیراختصاصی

می دهد (۲۱). پارگی زودرس کیسه آب مادر یکی از مشکلات شایع مامایی محسوب می شود. عفونت، مصرف سیگار، دوقلویی، کمبود تغذیه ای و افزایش حجم مایع آمنیوتیک (هیدروآمیوس)، نارسایی دهانه رحم (دهانه رحم کوتاهتر از ۲/۵ سانتی متر) سابقه PROM و خونریزی اوایل بارداری از عوامل موثر در ایجاد PROM می باشند (۳). این عارضه خطر پیدایش عفونت و مرگ و میر را در نوزاد و مادر افزایش می دهد (۴،۵). عوارض خطرناک PROM شامل: زایمان زودرس، پرولاپس بندناف، کوریوآمیونیت و سستی سمی بعد از زایمان می باشد. پیشگویی زود هنگام عفونت و تشخیص به موقع این عارضه نقشی اساسی در درمان عوارض این بیماری دارد (۳). این عارضه در پارگی کیسه آب واضح، به راحتی تشخیص داده می شود ولی در مواقعی که پارگی جزئی است و آبریزش خفیف است، تشخیص مشکل و حتی غیر ممکن است (۶). عدم تشخیص پارگی کیسه آب منجر به بروز عواقب وخیم در حاملگی می شود و بالعکس، آزمون مثبت کاذب منجر به مداخلات نابجا مثل بستری در بیمارستان و تحریک زایمانی می گردد. بنابراین بایستی هر آزمون بیولوژیکی که با دقت بالا و سریع و ساده نتیجه را مشخص کند، مورد استفاده قرار گیرد (۷).

معمولاً تشخیص بر اساس سابقه اظهار آبریزش توسط بیمار است که با مشاهده خروج مایع یا نشت مداوم مایع از دهانه رحم در بررسی با اسپکولوم، وجود کاهش حجم مایع آمنیوتیک (اولیگوهیدروآمیوس) در سونوگرافی، مثبت شدن تست نیتراژین و مثبت شدن آزمون فرن تایید می گردد (۳). با وجود این مسایل در مواردی که پارگی زودرس کیسه آب بدون آبریزش واضح است یا از وقوع PROM بیشتر از ۴۸ ساعت گذشته باشد، تشخیص بسیار مشکل و در اکثر موارد نتیجه آزمون های تشخیصی فرن و نیتراژین مثبت کاذب و یا منفی کاذب خواهد بود. اگر از پارگی زودرس کیسه آب، بیشتر از ۴۸ ساعت گذشته باشد، جواب

نمونه‌ای از ترشحات دهانه رحم روی لام جهت آزمایش فرن کشیده شده، سپس واژن را با یک گاز استریل خشک کرده و با ۵ میلی لیتر آب مقطر شستشو داده شد و مجدداً با همان سرنگ قبلی ۳ میلی لیتر از مایع (ترشحات واژن) که در فورنیکس خلفی واژن جمع شده بود، آسپیره شده و جهت تعیین کراتینین و لاکتات دهیدروژناز به آزمایشگاه فرستاده شد.

اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز با استفاده از روش معکوس (تبدیل پیرووات به لاکتات) انجام شد، از جمله مزایای آن حجم کم نمونه مورد نیاز و سرعت واکنش است (۲۲).

اساس کار کالریتری بوده و از کیت پارس آزمون استفاده شد. پس از جمع‌آوری ترشحات واژن نمونه سریعاً به آزمایشگاه انتقال یافت و سانتریفوژ شد. مایع شفاف رویی جهت ادامه کار مورد استفاده قرار گرفت. حجم مورد نیاز ۱۰ میکرولیتر از ترشحات سانتریفوژ شده واژن بود. جذب نوری بدست آمده مساوی فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروناز بوده که مقدار آن بر اساس واحد بر لیتر گزارش شد (خطی بودن آزمایش تا جذب نوری ۱۵ صدم می‌باشد. میانگین (Mean) ۴۹۷ میلی‌گرم بر دسی لیتر است. انحراف معیار (SD) ۸/۳۹ میلی‌گرم بر دسی لیتر است، ضریب تغییرات (CV) برابر ۱/۶۹ درصد مثبت و منفی است (۲۳،۲۴).

جهت اندازه‌گیری کراتینین نیز از کیت پارس آزمون استفاده شده و اساس کار متد ژافه بود، پس از جمع‌آوری ترشحات واژن در کمترین زمان نمونه به آزمایشگاه انتقال یافت و سانتریفوژ شد، مایع شفاف رویی جهت ادامه کار مورد استفاده قرار گرفت، حجم مورد نیاز ۵۰۰ میکرولیتر از ترشحات سانتریفوژ شده واژن بوده، جذب نوری بدست آمده مساوی مقدار کراتینین بود که مقدار آن بر حسب میلی‌گرم بر دسی لیتر گزارش شد، با این روش می‌توان کراتینین را تا غلظت ۶ میلی‌گرم بر دسی لیتر اندازه‌گیری نمود، میانگین (Mean) ۵/۷۴ میلی‌گرم بر دسی لیتر، انحراف معیار

در دستگاه تنفسی فوقانی جهت تشخیص پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی در افراد مبتلا به ایدز می‌باشد) و تشخیص عفونت داخل آمنیوتیک در PROM (میزان LDH در مایع آمنیوتیک به عنوان یک مارکر حساس جهت پیش‌بینی زایمان زودرس در عرض ۳۶ ساعت بعد از آمنیوسنتز است (۱۹،۱۸). LDH با غلظت ثابت ۱۱۲/۳ u/l در مایع آمنیون یافت می‌شود و در موارد عفونت کلینیکال و ساب کلینیکال افزایش می‌آید و به دنبال آسیب سلولی رها می‌شود (۲۰،۲۱) در مورد ارزش تشخیصی LDH موجود در ترشحات واژینال جهت تشخیص PROM (که روشی بسیار غیرتهاجمی تر از سنجش داخل آمنیوتیک آن می‌باشد) مطالعه‌ای یافت نشد. با توجه به مطالب عنوان شده بر آن شدیم تا ارزش تشخیصی کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع مهلبی را جهت تشخیص PROM و همچنین cut off point آنها را مشخص نماییم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش ارزیابی آزمون‌های تشخیصی پس از تصویب در شورای پژوهشی و تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی ۲۲۳ خانم باردار با سن حاملگی ۲۸ تا ۴۲ هفته که جهت دریافت مراقبت دوران بارداری در سال ۱۳۸۷ به صورت تدریجی (Sequential) به درمانگاه بیمارستان آموزشی کوثر قزوین مراجعه کردند، انجام شد. نمونه‌ها به صورت مبتنی بر هدف و تعداد آنها بر اساس احتمال ۳۰ درصدی PROM، درجه اطمینان ۹۵ درصد و خطای ۶ درصد محاسبه شد. سن حاملگی بیماران بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی (LMP) بیماران و در مواردی که اطلاع دقیقی از تاریخ آخرین قاعدگی خود نداشتند، بر اساس معیارهای سونوگرافی داده شد. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، جهت نمونه برداری از ترشحات واژینال در شرایط استریل اسپکولوم گذاشته شد. در صورت مشاهده یا عدم مشاهده آبریزش واضح، ابتدا

درصد) منفی گردید. (مقدار همخوانی دو روش فرن و "مشاهده آبریزش واضح"،  $p=0/0001$ ،  $0/76$  کاپا) بنا براین، با در نظر گرفتن موارد مثبت تست فرن با روش بررسی "مشاهده آبریزش واضح"، متغیر جدیدی (بنام تست استاندارد طلائی ترکیبی، Combined gold standard test) بدست آمد که در آن ۷۵ نفر (۳۳/۶ درصد) از مادران از نظر وجود آبریزش، مثبت تلقی شدند.

جدول شماره ۱: میانگین سن، سن حاملگی، تعداد حاملگی، سطح لاکتات دهیدروژناز واژینال و سطح کراتینین مایع واژینال در دو گروه با آبریزش واضح و بدون آبریزش واضح

متغیر	وضعیت آبریزش واضح	بدون آبریزش واضح	p-value
سن (سال)	۲۵/۲۲ ± ۶/۰۴۷	۲۵/۶۱ ± ۵/۱۳۲	۰/۶۱۴*
تعداد حاملگی	۱/۷۶ ± ۱/۱۱۹	۱/۹۴ ± ۱/۰۹	۰/۱۳**
لاکتات دهیدروژناز (واحد/لیتر)	۵۶۷/۲۷ ± ۴۲۲/۵۸۲	۲۰۱/۶۷ ± ۴۵۹/۸۱۱	۰/۰۰۰۱**
کراتینین (میلی گرم در لیتر)	۱/۳۲ ± ۰/۸۱۶	۰/۸۷ ± ۰/۶۰۱	۰/۰۰۰۱**

\* : آزمون تی

\*\* : آزمون من-ویتنی

میانگین  $\pm$  انحراف معیار کراتینین و لاکتات دهیدروژناز (LDH) مایع واژینال به ترتیب  $1/01 \pm 0/7$  میلی گرم بر دسی لیتر و  $320 \pm 478$  واحد در لیتر بدست آمد.

جهت تعیین نرمال بودن توزیع متغیرهای سن، سن حاملگی، گراویته، لاکتات دهیدروژناز و کراتینین مایع واژینال در دو گروه با و بدون "آبریزش واضح"، از آزمون One-Sample Kolmogorov-Smirnov استفاده شد که مشخص گردید تنها متغیر سن توزیع نرمال داشت و مابقی متغیرها از توزیع نرمال برخوردار نبودند لذا جهت مقایسه این متغیرها در دو گروه با و بدون "آبریزش واضح" از تست آماری Mann-Whitney استفاده گردید (جدول شماره ۲). میانگین سن و تعداد حاملگی مادران در دو گروه با آبریزش واضح و بدون آبریزش تفاوت آماری معنی داری نداشت ( $p > 0/05$ ) در حالی که سن حاملگی، میزان کراتینین و لاکتات

(SD) ۵ صدم میلی گرم بر دسی لیتر و ضریب تغییرات (Cv) ۰/۸۳ درصد مثبت و منفی بود (۲۴-۲۶). اطلاعات جمع آوری شده از پرسشنامه های تهیه شده جهت بیماران با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 16 آنالیز گردید. به منظور بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون one-sample-kolmogorov-smirnov استفاده شد و برای مقایسه گروه ها از آزمون Mann-Whitney و برای تعیین همبستگی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. شاخص های مرکزی میانگین و میانه و شاخص پراکندگی انحراف معیار بدست آمد. حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کننده مثبت، ارزش پیشگویی کننده منفی، صحت (مثبت واقعی + منفی واقعی) بر تعداد کل نمونه) و likelihood ratio (LR+ و LR-) کراتینین و لاکتات دهیدروژناز جهت آبریزش محاسبه شد. عددی که بیشترین حساسیت و ویژگی را دارا بود تعیین و جهت مشخص کردن نقاط برش (cut off point) از ROC (Receiver operator Curve) و جهت تعیین همخوانی تست های مختلف از ضریب توافقی کاپا استفاده شد.

## یافته ها

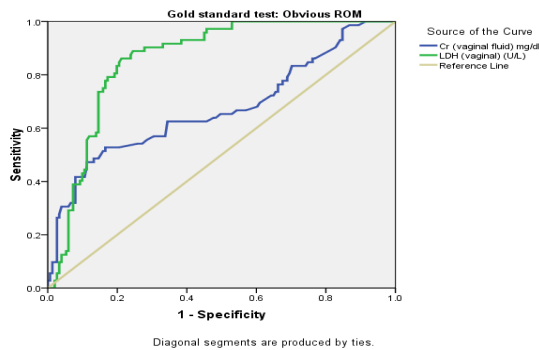
در مجموع ۲۲۳ زن باردار وارد مطالعه گردید که میانگین سنی  $\pm$  انحراف معیار نمونه ها  $25/4 \pm 5/5$  (محدوده: ۱۶ تا ۴۳) سال داشتند. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن حاملگی  $37/6 \pm 3/2$  (محدوده: ۲۸-۴۲) هفته بود. تعداد حاملگی در ۱۷۳ (۷۷/۶ درصد) از مادران یک و در ۲۲/۴ درصد از مادران بیشتر از ۲ بود (حداکثر ۶ مورد حاملگی).

"مشاهده آبریزش واضح" در ۷۲ نفر (۳۲/۳ درصد) از مادران یافت شد، در حالی که تست فرن در ۵۶ مورد (۲۵/۱ درصد) مثبت گردید. بنا براین طبق جدول شماره ۱، هر دو روش بررسی آبریزش در بیماران مراجعه کننده یعنی تست فرن و مشاهده آبریزش واضح در ۵۳ نفر (۲۳/۸ درصد) از کل مادران مثبت و در ۱۴۸ نفر (۶۶/۴

(Accuracy) ۸۱ درصد.

با رسم منحنی ROC دیگر برای تست کراتینین مایع واژینال با احتساب روش "تایید آبریزش واضح" توسط پزشک بعنوان تست "استاندارد طلایی" (با سطح زیر منحنی = ۰/۶۷۳،  $p=0/0001$ ). طبق آنالیز انجام شده، نقطه برش مطلوب جهت کراتینین واژینال ۰/۹ میلی گرم بر دسی لیتر جهت تشخیص PROM مثبت تلقی شد. بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست کراتینین مایع واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۷۲ درصد، ویژگی ۳۵ درصد، ارزش اخباری مثبت ۳۴/۷ درصد، ارزش اخباری منفی ۷۲/۶ درصد،  $LR+$  برابر با ۱/۱،  $LR-$  برابر با ۰/۸ و صحت (Accuracy) ۴۷ درصد (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: منحنی ROC، مقایسه سطح زیر منحنی دو تست کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال با تست استاندارد طلایی "آبریزش واضح"

با رسم منحنی ROC برای تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال با احتساب "تست فرن" بعنوان تست "استاندارد طلایی" (با سطح زیر منحنی = ۰/۷۹۸،  $p=0/0001$ ), طبق آنالیز انجام شده، نقطه برش مطلوب جهت لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال ۱۸۰ واحد بر لیتر جهت تشخیص PROM مثبت تلقی شد. بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۷۹ درصد، ویژگی ۷۱ درصد، ارزش اخباری مثبت ۴۷/۸ درصد، ارزش اخباری منفی ۹۰/۸

دهیدروژناز مایع واژینال در مادرانی که آبریزش واضح داشتند بطور معنی داری بیشتر از گروه مقابل بود ( $p=0/0001$ ,  $p=0/0001$ ,  $p=0/0004$ ) (جدول شماره ۲). همچنین همبستگی آماری معنی داری بین میزان کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال در کلیه مادران با و یا بدون پارگی زودرس کیسه آب یافت شد ( $p=0/0001$ , Spearman's correlation = ۰/۳۹۸).

جدول شماره ۲: مقایسه یافته‌های تست فرن با "تست آبریزش واضح" در کلیه مادران

جمع	پارگی واضح برده های جنینی		جمع
	بله	خیر	
مثبت	۵۳(۲۳/۸)	۳(۱/۳)	۵۶(۲۵/۱)
منفی	۱۹(۸/۵)	۱۴۸(۶۶/۴)	۱۶۷(۷۴/۹)
جمع	۳(۳۲/۳)	۱۵۱(۶۷/۷)	۲۲۳(۱۰۰)

کاپا = ۰/۷۶ و  $P=0/0001$

از کل مادران ۸۶ مورد (۳۸/۶ درصد) بعلت آبریزش مراجعه کرده بودند. در ۶۵ نفر (۷۵/۶ درصد) از مادرانی که بعلت آبریزش مراجعه کرده بودند، واضحاً دچار آبریزش بودند، در حالی که تنها در ۷ نفر (۵/۱ درصد) از مادرانی که بعلتی غیر از آبریزش مراجعه کرده بودند، آبریزش واضح یافت شد ( $p=0/0001$ ). همچنین در بین سایر علل مراجعه مادران، درد زایمان با ۲۲ درصد (۴۹ مورد) شایعترین شکایت اصلی بود.

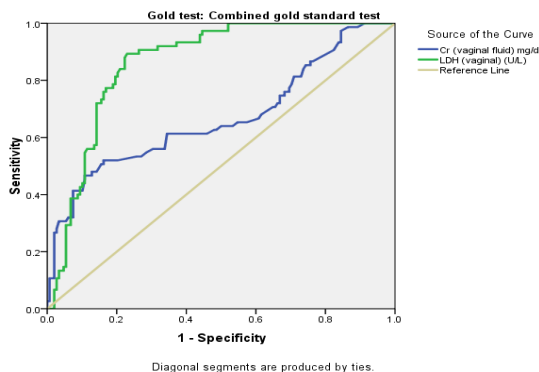
با رسم منحنی ROC برای لاکتات دهیدروژناز واژینال با احتساب روش "تایید آبریزش واضح" توسط پزشک بعنوان تست "استاندارد طلایی" (با سطح زیر منحنی = ۰/۸۵۸،  $p=0/0001$ ), طبق آنالیز انجام شده، نقطه برش مطلوب جهت لاکتات دهیدروژناز واژینال ۱۸۰ واحد بر لیتر جهت تشخیص PROM مثبت تلقی شد: بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست لاکتات دهیدروژناز واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۸۵ درصد، ویژگی ۸۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۶۶/۳ درصد، ارزش اخباری منفی ۹۱/۶ درصد،  $LR+$  برابر با ۴/۲۵،  $LR-$  برابر با ۰/۱۸ و صحت

تشخیص PROM مثبت تلقی شد. بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۸۳ درصد، ویژگی ۸۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۶۷/۴ درصد، ارزش اخباری منفی ۹۰/۱ درصد، LR+ برابر با ۴/۱۵، LR- برابر با ۰/۲۱ و صحت (Accuracy) ۸۱ درصد و نیز در تست کراتینین مایع واژینال، سطح زیر منحنی = ۰/۶۶۸،  $p=0/0001$  بدست آمد، نقطه برش مطلوب جهت کراتینین مایع واژینال ۰/۹ میلی گرم بر دسی لیتر جهت تشخیص PROM مثبت تلقی شد. بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست کراتینین مایع واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۷۱ درصد، ویژگی ۳۵ درصد، ارزش اخباری مثبت ۳۵/۳ درصد، ارزش اخباری منفی ۷۰ درصد، LR+ برابر با ۱، LR- برابر با ۰/۸۲ و صحت (Accuracy) ۴۷ درصد (نمودار شماره ۳).



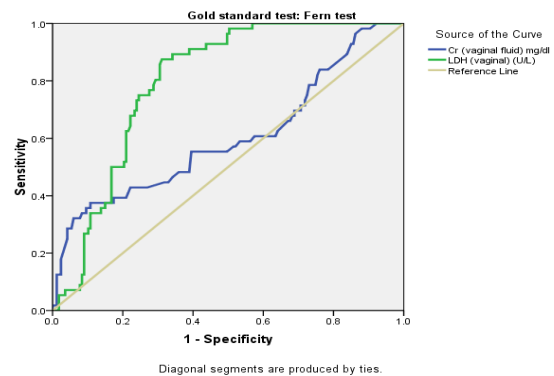
نمودار شماره ۳: منحنی ROC، مقایسه سطح زیر منحنی دو تست کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال با "تست استاندارد طلایی ترکیبی"

در جدول شماره ۳ ارزش تشخیصی تست لاکتات دهیدروژناز و کراتینین مایع واژینال خلاصه شده است.

درصد، LR+ برابر با ۲/۷، LR- برابر با ۰/۲۹ و صحت (Accuracy) ۷۳ درصد.

با رسم منحنی ROC دیگر برای تست کراتینین مایع واژینال با احتساب "تست فرن" بعنوان تست "استاندارد طلایی" (با سطح زیر منحنی = ۰/۶۰۱،  $p=0/023$ )، طبق آنالیز انجام شده، نقطه برش مطلوب جهت کراتینین مایع واژینال ۰/۹ میلی گرم بر دسی لیتر جهت تشخیص PROM مثبت تلقی شد. بنابراین متغیرهای مربوط به ارزش تشخیصی تست کراتینین مایع واژینال به ترتیب به قرار زیر بود:

حساسیت ۶۶ درصد، ویژگی ۳۲ درصد، ارزش اخباری مثبت ۲۴/۷ درصد، ارزش اخباری منفی ۷۴ درصد، LR+ برابر با ۰/۹۷، LR- برابر با ۱/۰۶ و صحت (Accuracy) ۴۰ درصد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: منحنی ROC، مقایسه سطح زیر منحنی دو تست کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال با تست استاندارد طلایی "تست فرن"

با در نظر گرفتن "تست ترکیبی استاندارد طلایی" (در نظر گرفتن موارد مثبت تست فرن در موارد منفی تست آبریزش واضح) به عنوان تست استاندارد طلایی، منحنی ROC رسم شد که در تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال، سطح زیر منحنی = ۰/۸۶۳،  $p=0/0001$  بدست آمد، نقطه برش مطلوب جهت لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال ۱۸۰ واحد بر لیتر جهت

جدول شماره ۳: مقایسه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، صحت و سطح زیر منحنی به تفکیک تست های استاندارد طلايي مختلف و تست های لاکتات دهیدروژناز و کراتینین مایع واژینال

تست استاندارد طلايي	آزمون	حساسیت	ویژگی	قدرت پیشگویی کنترل مثبت	قدرت پیشگویی کنترل منفی	صحت	سطح زیر منحنی
آبریزش واضح	لاکتات دهیدروژناز	۸۵	۸۰	۶۶/۳	۹۱/۶	۸۱	۰/۸۵۸
	کراتینین	۷۲	۳۵	۳۴/۷	۷۲/۶	۴۷	۰/۶۷۳
تست فرن	لاکتات دهیدروژناز	۷۹	۷۱	۴۷/۸	۹۰/۸	۷۳	۰/۷۹۸
	کراتینین	۶۶	۳۲	۲۴/۷	۷۴	۴۰	۰/۶۰۱
تست ترکیبی	لاکتات دهیدروژناز	۸۳	۸۰	۶۷/۴	۹۰/۱	۸۱	۰/۸۶۳
	کراتینین	۷۱	۳۵	۳۵/۳	۷۰	۴۷	۰/۶۶۸

## بحث

ولی ۸/۵ درصد از مواردی که از نظر "آبریزش واضح" مثبت گزارش شده بودند، توسط تست فرن تشخیص داده نشدند، این در حالی است که تنها ۱/۳ درصد از مواردی که در آنها آبریزش واضح دیده نشده بود، توسط تست فرن مثبت ارزیابی شدند.

به هر حال، جهت بهبود تشخیص موارد مثبت توسط تست استاندارد طلايي موارد مثبتی را که توسط تست فرن تشخیص داده شده بود توسط "آبریزش واضح" اضافه گردید و تست "استاندارد طلايي ترکیبی" بوجود آمد.

همانطور که جدول شماره ۳ نشان می دهد، با توجه به نقطه برش ۱۸۰ واحد بر لیتر و با در نظر گرفتن هر دو تست طلايي یعنی تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک و نیز تست "استاندارد طلايي ترکیبی" همانطور که جدول شماره ۳ نشان می دهد، با توجه به نقطه برش ۱۸۰ واحد بر لیتر و با در نظر گرفتن هر دو تست طلايي یعنی تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک و نیز تست "استاندارد طلايي ترکیبی" تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک، بسیار کاربردی است و در مطالعه ما نیز جهت بهبود تشخیص موارد مثبت توسط تست استاندارد طلايي، موارد مثبتی را که توسط تست فرن تشخیص داده شده بودند به موارد مثبت تشخیص داده شده توسط "تست آبریزش واضح" اضافه گردید (۴).

در این مطالعه، جهت تشخیص PROM، از اندازه گیری فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز و کراتینین در مایع واژینال استفاده شد، LDH آنزیمی است که در تمامی سلول های بدن یافت می شود و بدنبال آسیب سلولی از آن رها می شود. با وجود اینکه مقدار آن در مایع آمنیوتیک در طول بارداری ثابت است ولی در اثر عفونت و کوریو آمیونیت مقدار آن افزایش می یابد (۲۰، ۲۱). حتی نشان داده شده که میزان این آنزیم در مایع آمنیوتیک در موارد آمنیونیت ساب کلینیکال نیز افزایش می یابد (۲۱). از اینرو مطالعات نشان می دهند که علت ایجاد PROM تنها عوامل مکانیکال نیست، بلکه بدنبال تحریک عواملی همچون التهاب و عفونت تغییرات بیوشیمیایی ایجاد می شوند که منجر به تغییر شکل در کلاژن و نیز آپتوز سلولی می گردند (۲۷، ۲۸). بنابراین همانطور که در مطالعه ما نشان داده شد، به نظر می رسد علت افزایش فعالیت LDH مایع واژینال در زنان مراجعه کننده با PROM، التهاب و آمنیونیت در حد ساب کلینیکال است که منجر به پارگی زودرس کیسه آب گردیده است. لذا تشخیص سریع موارد مشکوک PROM توسط این تست به تشخیص و درمان سریع مادران با پارگی زودرس کیسه آب کمک خواهد کرد. تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک، بسیار کاربردی است و در مطالعه ما نیز با وجود اینکه این تست با تست فرن همخوانی معنی داری با هم داشتند،



فاکتورهای دیگری را در مایع واژینال جهت تشخیص PROM بررسی کرده‌اند (جدول شماره ۴)، به طوری که ارزش تشخیصی تست لاکتات یعنی حساسیت، ویژگی و صحت این تست (۳۰) بسیار نزدیک به ارزش تشخیصی لاکتات دهیدروژناز در مطالعه حاضر است. البته نسبت شانسی مثبت و منفی ( $LR \pm$ ) لاکتات در مطالعه Wiberg (۳۰) معادل ۱۰/۷ و ۰/۱۵ محاسبه شده است. در حالی که این مقادیر در مورد LDH در مطالعه ما (با در نظر گرفتن تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک بعنوان تست استاندارد طلایی) به ترتیب ۴/۲۵ و ۰/۱۸ بدست آمد. یعنی در صورت مثبت شدن تست لاکتات در مطالعه Wiberg (۳۰) شانسی وجود پارگی زودرس کیسه آب به عدم وجود پارگی ۱۰/۷ برابر می‌باشد، در حالی که در مطالعه ما این نسبت ۴/۲۵ برابر می‌باشد. به تعبیر دیگر، در صورتی که مقادیر "ارزش اخباری مثبت" این دو تست را در نظر بگیریم، در صورت مثبت شدن تست لاکتات در مطالعه Wiberg، احتمال وجود PROM، ۹۲ درصد است، در حالیکه این احتمال در مورد تست LDH در مطالعه ما ۶۶/۳ درصد می‌باشد. البته در صورت منفی شدن تست LDH در مطالعه ما، احتمال عدم پارگی کیسه آب (ارزش اخباری منفی) بیشتر است (۹۱/۶ درصد در مقابل ۸۷ درصد) در مجموع با توجه به اینکه ارزش تشخیصی میزان لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال در اثبات کوریو آمنیوتیت

میانگین لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال در مادرانی که با شکایت اصلی "آبریزش" مراجعه کرده بودند و آبریزش واضح در آنها تایید شده بود در مقایسه با کسانی که آبریزش واضح در آنها تایید نشده بود بطور معنی داری بالاتر بود ( $p < 0.05$ ) در حالی که این رابطه در مورد تست کراتینین برقرار نبود ( $p > 0.05$ ). همچنین مادرانی که با شکایتی غیر از آبریزش مراجعه کرده بودند، در آن گروهی که آبریزش واضح یافت شده بود، میانگین لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال به طور معنی داری بالاتر بود ( $p < 0.05$ ). با وجود اینکه همبستگی معنی داری بین کراتینین و لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال وجود داشت، ولی تست لاکتات دهیدروژناز در مقایسه با تست کراتینین مایع واژینال، (با در نظر گرفتن تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک بعنوان تست استاندارد طلایی) از حساسیت، ویژگی و صحت بالاتری برخوردار بود. این برتری تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال نسبت به تست کراتینین مایع واژینال، حتی با در نظر گرفتن تست فرن بعنوان تست استاندارد طلایی نیز صادق بود (جدول شماره ۴). بنابراین بدون توجه به تست استاندارد طلایی، در مجموع سطح زیرمنحنی و صحت تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال از تست کراتینین مایع واژینال بالاتر می‌باشد. بررسی نتایج مطالعات مشابهی (۱۷،۴) (۳۱-۲۹) که

جدول شماره ۴: مقایسه ارزش تشخیصی مواد مختلف در مایع واژینال در تشخیص پارگی زودرس کیسه آب در مطالعات مختلف

نویسندگان	مواد موجود در مایع واژینال	آستانه	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	قدرت پیشگویی کندی مثبت (درصد)	قدرت پیشگویی کندی منفی (درصد)
Esim et al 2002 [4]	$\beta$ -HCG	۶۵ میلی واحد بر میلی لیتر	۶۰	۹۴	۷۹	۸۶
Catalin et al 2006 [30]	گلوکز	۱۵ میلی گرم بر دسی لیتر	۸۲	۵۵	۶۴	۷۷
Wiberg et al 2005 [31]	IGFBP-1	۲۵ میلی گرم بر لیتر	۶۰	۹۸	۹۷	۷۱
	لاکتات	۴/۵ میلی مول بر لیتر	۸۶	۹۲	۹۲	۸۷
Gurbuz et al 2004 [17]	کراتینین	۰/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
This study 2009	LDH	۱۸۰ واحد بر لیتر	۸۵	۸۰	۶۶/۳	۹۱/۶
	کراتینین	۰/۹ میلی گرم بر دسی لیتر	۷۲	۳۵	۳۴/۷	۷۲/۶

لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی نقطه برش تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال برای وجود کوریو آمیوتیت نیز محاسبه گردد. در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تست لاکتات دهیدروژناز مایع واژینال (LDH) با نقطه برش ۱۸۰ واحد بر لیتر و در نظر گرفتن تست تایید "آبریزش واضح" توسط پزشک به عنوان تست استاندارد طلایی برای تشخیص پارگی زودرس کیسه آب از ارزش تشخیصی مطلوبی برخوردار است و در مقایسه با تست کراتینین مایع واژینال از ارزش تشخیصی بالاتری برخوردار می‌باشد.

کلینیکال و ساب کلینیکال بررسی شده است (۲۱،۲۰) و با توجه به اینکه بیش از پنجاه درصد زنان حامله حامل بدون علامت عفونت می‌باشند (۳۱) و با توجه به اینکه در بسیاری از مطالعات ارتباط بین عفونت و التهاب و بروز PROM نشان داده شده است و در هیچ مطالعه‌ای از تست ارزان، ساده و قابل دسترسی در هر مرکزی استفاده نشده است. لذا در این پژوهش از تست لاکتات دهیدروژناز که کاربرد کلینیکی بیشتری دارد استفاده شده است. مضاف بر اینکه قدرت پیشگویی وجود کوریو آمیوتیت را نیز دارد، که البته بررسی وجود کوریو آمیوتیت جزو اهداف مطالعه ما نبود.

## References

- Morrisette C. Preterm Premature rupture of membranes (PPROM). Available at <http://Preemies.about.com/od/glossary/g/PPROM.htm>. Feb 19, 2010.
- Jazayeri A. Prenature Reptuse of membranes. <http://emdicivm.medscape.com/article/261137-overview>. May 2010
- Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of preterm premature rupture of membranes using a newly developed AFP monoclonal antibody test kit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58(1): 67-72.
- Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 37-40.
- Ladfors L. Prelabour rupture of themembranes at or near term: clinical and epidemiological studies. PhD Thesis, University of Gothenburg, Sweden, 1998.
- Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Milsom I. Prevalence and risk factors for prelabour rupture of the membranes (PROM) at or near-term in an urban Swedish population. *J Perinat Med* 2000; 28: 491-496.
- Naylor CS, Gregory K, Hobel C. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001; 18: 397-413.
- 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): 686-690.
- Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85(3): 270-271.
- Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. *BJOG* 2005; 112: 754-758.
- Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Cnattingius S,

- Nordstrom L. Association between lactate in vaginal fluid and time to spontaneous onset of labour for women with suspected prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 2006; 113: 1426-1430.
12. Kafali H, Öksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(3): 157-160.
  13. Lissa K, Catalin S, Christian M, Anna K, Benjamin D. Lactate dehydrogenase isoform activity mapping in patients with intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1045-1052.
  14. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63(4): 195-199.
  15. 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(Pt 5): 542-455.
  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): 686-690.
  17. Gurbuz A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85: 270-271.
  18. Kanowski D, Clague A. Increased LDH isoenzyme 1 in a case of glucagonoma. *Clin Chem* 1994; 40: 158-159.
  19. Garry D, Figueroa R, Aguero-Rosenfeld M, Martinez E, Visintainer P, Tejani N, et al. A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1336-1341.
  20. Magloire L, Buhimschi C, Pettker C, Abdel-Razeq S, Rosenberg V. Lactate dehydrogenase (LDH) isoform activity in the vaginal "pool" -a marker of intra-amniotic infection in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 195(6): 64-94.
  21. Guvenc M, Guvenc H, Cengiz L, Cengiz T. Subclinical amnionitis in patients with intact membranes in preterm labour. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008; 3(4): 367-374.
  22. Macpherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and managements by laboratory methods. 21<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, Elsevier; 2007. P 259.
  23. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology in: Burits CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of clinical chemistry. 3 ed, Philadelphia: W.B Saunders company; 1999. P 617-721.
  24. Thomas L. clinical laboratory diagnostics. 1<sup>th</sup> ed, Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. P 366-374.
  25. Hare RS. Endogenous Creatinine in serum and urine pro. *Sox Exp Boil Med* 1950; 74: 148.
  26. Kostir JV, Sonka JA. A new method biochem Biophys. *ACTA (AMST)* 1952; 8: 86.
  27. Angus SR, Segel SY, Hsu CD, Locksmith GJ, Clark P, Sammel M, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1232-1238.
  28. Buhimschi IA, Kramer WB, Buhimschi CS, Thompson LP, Weiner CP. Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 458-464.
  29. Buhimschi C.S, Anna K, Benjamin G. A low

- vaginal “pool” amniotic fluid glucose measurement a predictive but not a sensitive marker for infection in women with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 309-316.
30. Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Cnattingius S, Nordstromd L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. BJOG 2005; 112: 754-758.
31. Beth W. Premature rupture of the fetal membranes. MCN 2001; 26(2): 86-93.

Archive of SID