

## کارایی انداز گیری آلفا فتوپروتئین و کراتینین مایع مهبل

### در تشخیص پارگی کیسه آمنیوتیک

نویسندگان:

ربابه طاهری پناه\*

استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آصف سمیاد

پزشک عمومی - بیمارستان امام حسین (ع)

تاریخ ارائه: ۸۴/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۰/۲۸

## Practicability of Vaginal Fluid Alfa-fetoprotein and Creatinin Levels for Detecting Premature Rupture of Membranes

### Abstract

**Objective:** Premature rupture of membranes (PROM) is one the most common problem occurring during pregnancy. Its early prediction and diagnosis has a vital importance in reduction of complications and appropriate treatment. This study was designed to evaluate the practicability and sensitivity of creatinin and alfa-fetoprotein (AFP) in vaginal washing on PROM diagnosis in pregnant women in Imam Hossein Hospital.

**Material & Methods:** In this prospective diagnostic clinical trial study 112 pregnant women were included. The patients were 18-37 years old. 56 women with 22-36 weeks of gestational age and obvious leakage, positive Fern test, and definite PROM diagnosis were included in the case group (G I). Control group (GII) consisted of 56 normal pregnant women with 31-41 weeks of pregnancy, without any signs and symptoms of fluid leakage. AFP and creatinin values in vaginal fluid of both groups were measured. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of both parameters were calculated, and comparison was made between both groups and also with Fern test. Sampling was done by washing the posterior vaginal fornix with 5 ml sterile water and aspiration of 3 ml to send to the laboratory.

**Results:** Mean gestational age was  $33.07 \pm 5.6$  weeks in PROM group and  $36.46 \pm 5.5$  in the control group. AFP was  $24.76 \pm 23.0$  IU/ml in PROM versus  $3.0 \pm 3.8$  IU/ml in GII (P value < 0.001). Creatinin was  $0.52 \pm 1.1$  mg/dl in Group I vs  $0.32 \pm 0.4$  in the other group, respectively. There was no significant difference in Cr in both groups. Sensitivity, specificity of AFP were 100%, 100% compared with 14% and 96.2% in creatinin, respectively. Positive and negative predictive values were 98.2%, 100% in AFP and 80% and 51.51% in Cr, respectively. Sensitivity, specificity, PPV and NPV for Fern test was 100%, 88.6%, 90.2%, and 100%.

**Conclusion:** AFP is a useful diagnostic tool with high diagnostic power for PROM detection. Thus, this valuable and noninvasive method provides appropriate treatment and reduces maternal and fetal complications of PROM.

**Key Words:** AFP, Creatinin, Premature rupture of membranes, Fern test, Preterm labor.

#### آدرس مکاتبه:

\* تهران - خیابان شهید مدنی - بیمارستان امام حسین (ع) - بخش زنان و زایمان

تلفن: ۲۲۲۲۳۳۲۷ نمابر: ۲۲۰۰۴۵۶۶

پست الکترونیک: Taheripanah@sbmu.co.ir



**مقدمه :**

پارگی زودرس کیسه آب (PROM) ۱۲-۱۰٪ کل حاملگی ها را شامل می شود و معمولاً هر زمانی قبل از زایمان در طول بارداری رخ می دهد (۱، ۲). پارگی زودرس کیسه آب مادر یکی از مشکلات شایع مامایی محسوب می شود. عفونت، سیگار، دوقلویی، کمبود تغذیه ای و افزایش حجم مایع آمنیوتیک (هیدروآمنیوس)، نارسائی دهانه رحم، دهانه رحم کوتاهتر از ۲/۵ سانتی متر، سابقه PROM و خون ریزی 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، کوریوآمنیونیت و سپتی سمی بعد از زایمان هستند. پیش گویی زود هنگام عفونت و تشخیص به موقع این عارضه نقشی اساسی در درمان عوارض این بیماری دارد (۳).

تشخیص این عارضه در پارگی کیسه آب واضح، به راحتی داده می شود ولی در مواقعی که پارگی جزئی است و آبریزش خفیف است تشخیص مشکل و حتی غیرممکن است (۶). عدم تشخیص پارگی کیسه آب منجر به بروز عواقب وخیم در حاملگی می شود و بالعکس، آزمون کاذب مثبت منجر به مداخلات نابجا مثل بستری در بیمارستان و تحریک زایمانی می گردد. بنابراین هر آزمون بیولوژیکی که بتواند با دقت بالا و سریع و ساده نتیجه را مشخص کند بایستی مورد استفاده قرار گیرد. معمولاً تشخیص براساس سابقه اظهار آبریزش توسط بیمار است که با مشاهده خروج مایع یا نشست مداوم مایع از دهانه رحم در بررسی با اسپکولوم، وجود کاهش حجم مایع آمنیوتیک (اولیگو هیدروآمنیوس) در سونوگرافی، مثبت شدن تست نیترازین و مثبت شدن آزمون فرن تایید می گردد (۳).

با وجود این مسائل در مواردی که پارگی زودرس کیسه آب بدون آبریزش واضح است یا از وقوع PROM بیشتر از ۴۸ ساعت گذشته باشند، تشخیص بسیار مشکل و در اکثر موارد نتیجه آزمون های تشخیصی فرن و نیترازین مثبت کاذب و یا منفی کاذب خواهد بود. اگر از پارگی زودرس کیسه آب بیشتر از ۴۸ ساعت گذشته باشد جواب آزمون نیترازین در ۹/۴٪ موارد منفی کاذب می گردد (۷) در حالی که سرویسیت، واژینیت، آلودگی ترشحات مهبل با ادرار قلیائی، مایع منی، خون و آنتی بیوتیک موضعی در ۱۷/۴٪ موارد با آزمون مثبت کاذب نیترازین همراه است (۷). از آن جایی که هیچ کدام از

روشهای موجود دقت ۱۰۰٪ 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 نیترازین، بررسی های متعددی درصدد یافتن آزمون های آزمایشگاهی و مارکرها بیوشیمیایی مایع آمنیوتیک با دقت پیش گوئی بالا، ساده و ارزان قیمت و سریع در تشخیص پارگی زودرس کیسه آب طراحی شده است. به هر حال، به نظر می رسد هر چند تحقیقات زیادی در این زمینه انجام شده است ولی تعداد محدودی مقاله در medline در این مورد می توان یافت. لذا زمینه تحقیقاتی ارزشمندی را برای محققین فراهم می آورد. بررسی هایی در مورد پرولاکتین (۹، ۸، ۶)، آلفا فتوپروتئین (۱۰)، پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد انسولین I (۱۲، ۱۱)، فیبرونکتین جنینی (۱۳)، دی آمینواکسیداز (۱۶، ۱۵، ۱۴) و hCG (۱۹، ۱۸، ۱۷) انجام شده است. AFP و کراتینین (Cr) در طی حاملگی در مایع آمنیوتیک به مقدار زیادی وجود دارند و در صورت پارگی زودرس کیسه آب، سنجش آنها در ترشحات مهبل جهت تشخیص پارگی زودرس کیسه آب از دقت، حساسیت و ویژگی قابل قبول و بالایی برخوردار خواهد بود (۲۰). هدف ما در این مطالعه اندازه گیری AFP و Cr در نمونه های ترشحات مهبل جهت تشخیص PROM و بررسی ارزش تشخیصی آنها در مقایسه با آزمون فرن در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) بوده است.

**مواد و روش ها :**

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و از نوع تشخیصی بوده که در دو گروه مورد و شاهد در بیمارستان امام حسین به مرحله اجرا درآمده است. جامعه مورد بررسی در این مطالعه ۱۱۲ زن باردار در سه ماهه سوم حاملگی بودند که از مهر ماه سال ۱۳۸۲ لغایت شهریور سال ۱۳۸۳ به اورژانس بیمارستان امام حسین مراجعه کرده بودند. معیارهای ورود به مطالعه در گروه مورد، زنان باردار با سن حاملگی سه ماهه سوم حاملگی و با شکایت آبریزش بودند که با مشاهده آبریزش واضح یا با آزمون تشخیصی فرن مثبت پارگی کیسه آب در آنها تایید شده بود. بیماران گروه کنترل نیز در سه ماهه سوم بارداری بودند که جهت مراقبت حوالی زایمان، کنترل حرکت جنین و معاینات معمولی به اورژانس زنان مراجعه نموده و هیچ شواهدی از آبریزش نداشته اند.

آزمون فرن مثبت براساس مشاهده لام ترشحات خشک شده زیر میکروسکوپ و نمای برگ سرخسی تشخیص داده شد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** برنامه SPSS 10.0 به عنوان نرم افزار تجزیه و تحلیل داده ها بکار برده شد و Mann-Whitney U test برای اندازه گیری تفاوت مقادیر AFP و Cr بین گروه مورد و گروه شاهد بکار برده شد. تجزیه و تحلیل Receiver (ROC) operator Curve جهت به دست آوردن کاربرد مارکرهای فوق و cut-off value آلفا فتوپروتئین و کراتی نین استفاده شد.

### نتایج:

جمعاً ۱۱۲ نمونه جمع آوری شد، ۵۶ زن حامله در گروه مورد بود که در طی سال ۱۳۸۲ با سن حاملگی ۲۲ تا ۳۶ هفته (میانگین  $27/07 \pm 5/6$ ) با شکایت آبریزش و پارگی زودرس کیسه آب به بیمارستان مراجعه کرده و آبریزش آنها با مشاهده مستقیم و آزمون فرن مثبت به تایید رسیده بود. ۵۶ نمونه دیگر در گروه شاهد قرار گرفتند. بیماران این گروه شامل زنان حامله سالم با سن حاملگی ۳۱ تا ۴۱ هفته حاملگی ( $36/46 \pm 5/5$ ) بودند که بدون هیچ شکایتی از آبریزش به علت کنترل حوالی زایمان مراجعه نموده بودند. یافته های فردی (سن بیمار، سن حاملگی) بیماران محاسبه و بر اساس آزمون مقایسه ای scheffe multiple مقایسه و در جدول شماره یک آورده شده است. تفاوت محسوسی بین دو گروه وجود نداشت (Pvalue=NS). سن بیماران در دو گروه عبارت بود از  $26/74 \pm 8/7$  سال در گروه مورد (۱۹-۳۷ سال) و در گروه شاهد متوسط سن بیماران  $26/12 \pm 4/3$  سال (۳۷-۱۸ سال) بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشته است (Pvalue>0/01).

علت پارگی زودرس کیسه آمنیوتیک در گروه مورد شامل ۱۰ مورد عفونت دستگاه ادراری (UTI)، ۴ مورد عفونت تناسلی مقاربتی (STD) و ۵ مورد حاملگی دوقلویی بود. در ۳۸ نفر از بیماران این گروه هیچ علت مشخصی برای PROM کشف نشد.

در این تحقیق مقدار AFP ترشحات مهبل تمامی بیماران (۵۶ نفر) گروه مورد، بالاتر  $9/12$  UI/ml بود. در کل میانگین مقادیر AFP به دست آمده از ۵۶ نمونه گروه مورد،  $24/74 \pm 23/0$  IU/ml (۱۰/۲-۱۰/۴) بود. همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود میزان AFP در گروه مورد بیش از گروه شاهد، است که دارای میانگین IU/ml  $2/07 \pm 2/8$  (۲۸/۸-۰/۴ IU/ml) می باشد. در نتیجه

۵۶ زن باردار با سن حاملگی ۲۲ تا ۳۶ هفته مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین در سال ۱۳۸۲ با شکایت آبریزش و پارگی زودرس کیسه آب و با آزمون فرن مثبت یا علامت واضح آبریزش به عنوان گروه هدف در نظر گرفته شدند. سپس از ترشحات مهبل آنها، نمونه جهت اندازه گیری AFP و Cr تهیه شد. هم زمان ۵۶ زن حامله طبیعی با ۳۱ تا ۴۱ هفته حاملگی مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین در سال ۱۳۸۲ به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند و از آنان فرن تهیه شد و سپس همانند گروه مورد از ترشحات مهبل آنها نمونه جهت اندازه گیری AFP و Cr تهیه شد و به آزمایشگاه فرستاده شد. ۳ بیمار گروه کنترل به علت اشتباه تشخیصی در آزمایشگاه و در دسترس نبودن آزمون آنها و مراجعه به بیمارستان دیگر از مطالعه خارج گردیدند. سن حاملگی بیماران بر اساس LMP بیماران و در مواردی که اطلاع دقیقی از تاریخ آخرین قاعدگی خود نداشتند بر اساس معیارهای سونوگرافی داده شد.

### روش نمونه برداری:

پس از تایید وضعیت پرده ها با آزمون فرن و مشاهده آبریزش واضح از دهانه رحم، واژن با یک تامپون استریل پاک گردید. سپس با ۵ میلی لیتر آب مقطر واژن شستشو داده شد و مجدد با همان سرنگ قبلی، ۳ میلی لیتر از مایع (ترشحات واژن) که در فورنیکس خلفی واژن جمع شده بود، آسپیره شده و پس از سانتریفوژ نمودن و دور ریختن ناخالصی (دبری)، در درجه حرارت  $-30$  درجه سانتی گراد یخچال نگهداری شد و سپس برای اندازه گیری AFP و Cr به آزمایشگاه فرستاده شد. در گروه کنترل نیز بعد از انجام آزمون فرن، با روش فوق نمونه جمع آوری گردید و جهت اندازه گیری AFP و Cr به آزمایشگاه ارسال گردید.

### روش اندازه گیری کراتی نین و آلفا فتو پروتئین:

براساس استانداردهای آزمایشگاهی مقادیر طبیعی AFP و Cr محاسبه شد. AFP با روش Raddoimmunoassay (کیت کاوش یار، و به روش رادیوایمونواسی) اندازه گیری گردید. واحد اندازه گیری میزان AFP براساس IU/ml محاسبه گردید. هیچ معیاری برای میزان طبیعی آلفا فتوپروتئین در واژن ذکر نگردیده بود و در واقع هدف از این مطالعه یافتن یک Cut-off برای آن می باشد. میزان کراتی نین با روش کالریمتری و با کیت پارس آزمون و براساس واحد mg/dl اندازه گیری گردید. تمامی نمونه ها در یک آزمایشگاه و با یک کیت و روش خاص انجام گرفته است.

**بحث :**

در این بررسی مشاهده شد که گرچه آزمون فرن روش بی خطر، ساده و ارزان برای تشخیص قطعی پارگی زودرس کیسه آمنیوتیک می باشد ولی در مواردی مثل خون ریزی ها و عفونت نمی توان به خوبی از این روش استفاده کرد و به این ترتیب اندازه گیری آلفا فتوپروتئین موجود در ترشحات موجود در فورنیکس خلفی واژن با ویژگی ۱۰۰٪ و حساسیت ۹۸/۱٪ می تواند وضعیت پارگی کیسه آب را مشخص کند. گرچه در مطالعات مختلف، تشخیص PROM براساس تست های فرن، نیتراژین، مشاهده مستقیم آبریزش تحت معاینه با اسپکولوم و آزمون تهاجمی تزریق مواد رنگی داخل کیسه آمنیوتیک انجام می پذیرد (۳، ۱) ولی به علت ویژگی و حساسیت پائین سه روش اولیه فوق در جهت تشخیص PROM نیاز به ابداع روش های جدید غیر تهاجمی و ارزان است. هر کدام از این روشها مزایا و معایبی را دارد. به عنوان مثال گرچه فیبرونکتین جنینی تحت تاثیر خونی بودن ترشحات سرویکوواژینال قرار نمی گیرد ولی با شروع زایمان به میزان زیادی از سطح کوریونیک - دسیدوال با وجود سالم بودن پرده ها ترشح می شود (۶). اندازه گیری BhCG نیز در تشخیص می تواند کمک کننده باشد (۲۱، ۱۷). یکی از محدودیتهای این آزمون، خونی بودن ترشح است زیرا مقادیر زیادی BhCG در خون وجود دارد که موجب خطا و افزایش میزان مثبت کاذب در نتایج می شود (۱۸). در حالی که ما توانستیم در تحقیق موجود نشان دهیم که AFP تحت تاثیر خونی بودن ترشحات و حتی سن حاملگی قرار نمی گیرد.

بررسی ها نشان داده است که اگر PROM همراه با واژینیت، سرویسیت و با آلودگی ترشحات واژن با ادرار قلیائی، خون یا آنتی بیوتیک باشد، درصد مثبت کاذب تست نیتراژین ۱۷/۴٪ بوده و در مواردی از PROM که از زمان شروع آن ۴۸ ساعت گذشته باشد درصد منفی کاذب آزمون نیتراژین ۹/۴٪ می باشد (۲). براساس یافته های به دست آمده و مشکلات تشخیصی، در آن گروه از بیماران دچار پارگی کیسه آمنیوتیک که با آبریزش واضح همراه نیستند، مطالعات گوناگونی جهت تشخیص PROM با به کارگیری مارکهای بیوشیمیایی از جمله اینترلوکین I (۲۳، ۲۲)، لاکتوزن جفتی (۲۴)، فیبرونکتین (۶) و hCG (۲۱) موجود در ترشحات مایع آمنیوتیک انجام شده اند.

از نظر آماری و بر اساس آزمون Mann-Whitney U test مقادیر AFP با  $Pvalue < 0.001$  به طور قابل ملاحظه ای بالاتر از گروه شاهد بود. تنها در ۵ نفر از بیماران گروه مورد، کراتی نین بیشتر از حد طبیعی بود.

میزان کراتی نین در گروه مورد، پس از حذف یک مورد که به طور غیر طبیعی (۵۴/۶) بالا بود، به طور متوسط  $0.02 \pm 1/8$  mg/dl و در گروه شاهد  $0.32 \pm 0/4$  mg/dl ( $0/1 - 3/1$  mg/dl) بود که از نظر آماری و با  $Pvalue > 0.05$  معنی دار نمی باشد. نتایج این بررسی در جدول شماره ۲ مشهود است. اما مقادیر کراتی نین فقط ۵ زن در گروه مورد بالاتر از  $1/4$  mg/dl بود.

در ۵ نفر از گروه مورد، ترشحات مهبل خونی بود، و بالطبع آزمون فرن قابل اعتماد نبود ولی پارگی کیسه آب به واسطه مشاهده آبریزش واضح از دهانه رحم تایید گردید. در این بیماران آغشته شدن ترشحات به خون، هیچ تاثیری روی مثبت بودن AFP نداشت. در شش بیمار گروه شاهد نمونه فرن به دست آمده مثبت بود، در حالی که در تمامی آنها AFP منفی بود. در واقع، این بیماران جزو موارد مثبت کاذب بودند.

به منظور مشخص نمودن یک مقدار مشخص آلفا فتوپروتئین، برای مثبت محسوب نمودن آزمون از منحنی ROC استفاده گردید و میزان  $10$  mg/dl به عنوان cut-off انتخاب شد و بر اساس آن مقادیر حساسیت، ویژگی و ارزش تشخیصی مثبت و منفی محاسبه گردید. در مورد کراتی نین، عدد  $1/4$  mg/dl نقطه cut-off محاسبه گردید.

براساس یافته های فوق و میزان آلفا فتوپروتئین ۱۰، حساسیت و ویژگی AFP به ترتیب ۹۸/۱٪ و ۱۰۰٪ بود و ارزش پیش گویی منفی آن ۱۰۰٪، ارزش پیش گویی مثبت آن ۹۸/۲٪ و دقت ۵۲/۲۹٪ بود. حساسیت و ویژگی کراتی نین به ترتیب ۱۴٪ و ۹۶/۲٪ بود. ارزش پیش گویی مثبت آزمون ۸۰٪ و ارزش پیش گویی منفی ۵۱/۵۱٪ و دقت آن ۹/۱۷٪ بوده است. در مورد ارزش این دو آزمون در مقابل آزمون فرن باید گفت که در این تحقیق حساسیت آزمون فرن ۱۰۰٪، ویژگی آن ۸۸/۶٪، ارزش تشخیصی مثبت آن ۹۰/۲٪ و ارزش تشخیصی منفی ۱۰۰٪ می باشد. در مورد کراتی نین، با توجه به تداخلی که در هر دو گروه مشاهده می شد، هیچ تفاوتی بین دو گروه با پارگی کیسه آب و افراد سالم یافت نگردید.

### نتیجه گیری و پیشنهادات :

از نتایج جامعه در این بررسی مشخص است که ویژگی و حساسیت اندازه گیری AFP جهت تشخیص PROM از کراتی نین و آزمون فرن بیشتر بوده و در صورت موارد مشکوک PROM و یا PROM های که همراه با عفونت سرویسیت، واژینیت، آلودگی ترشحات واژن با ادرار قلیائی یا خون و یا مواد آنتی سبتیک بوده اند، اندازه گیری AFP در ترشحات واژن بسیار دقیق تر و قابل اعتماد تر از سایر روش های متداول خواهد بود. با توجه به ویژگی ۹۸/۱٪ و حساسیت ۱۰۰٪ AFP جهت تشخیص PROM توصیه می شود که در صورت امکان، از روش اندازه گیری AFP در ترشحات واژن همراه با آزمون فرن و آزمون نیتراژین استفاده شود تا با تشخیص به موقع از عوارض آن کاسته شود.

### تشکر و قدردانی :

به این وسیله از جناب آقای دکتر مهران قاضی مقدم، خانم فرزانه و همکاران اطاق زایمان و آزمایشگاه بیمارستان امام حسین(ع) که ما را در انجام این طرح راهنمایی کردند نهایت تشکر و قدردانی را دارد.

محققین ارزش تشخیصی سه مارکر AFP و Cr و HCG جهت تشخیص پارگی کیسه آمنیوتیک را مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که هر ۳ مارکر فوق به طور قابل ملاحظه ای در ترشحات مهبل زنان با PROM و فرن مثبت افزایش یافته بود. از نظر ارزش تشخیصی PROM، حساسیت AFP و Cr حدود ۹۰٪ و ویژگی آن ها ۱۰۰٪ بود اما حساسیت HCG حدود ۸۰٪ و ویژگی آن ۷۰٪ توسط آنها گزارش شد و نشان داد اندازه گیری AFP، Cr در ترشحات مهبل در زنان حامله با پارگی زودرس کیسه آب حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص PROM دارد و نسبت به آزمون فرن دقیق تر است (۲۵). در دو بررسی دیگر نیز ویژگی AFP، ۹۹٪ و ۱۰۰٪ و حساسیت آن به ترتیب ۹۸٪ و ۹۷/۷٪ بود (۲۶، ۲۷).

Kishida و Yamada در ژاپن، حساسیت و ویژگی تشخیصی AFP و آزمون نیتراژین را در زنان حامله با شکایت آبریزش و پارگی کیسه آب را با یکدیگر مقایسه کردند (۲۸). در این بررسی حساسیت و ویژگی AFP به ترتیب ۹۵/۷٪ و ۱۰۰٪ و حساسیت و ویژگی آزمون نیتراژین به ترتیب ۸۹٪ و ۸۷٪ بوده است، در حالی که در مطالعه دیگر هیچ تفاوتی بین حساسیت و ویژگی تشخیصی AFP، آزمون فرن و آزمون نیتراژین جهت تشخیص پارگی کیسه آب وجود نداشت. در زنان با PROM و فرن مثبت ویژگی AFP را ۹۹٪ و حساسیت آن را ۹۸٪ گزارش کردند (۲۹، ۳۰).

یکی از مزایای AFP این است که می توان آن را با روش automated luminescence immunoassay system که بسیار سریع و در عرض حداکثر نیم ساعت نتیجه را مشخص می کند نیز اندازه گیری کرد (۱۷). البته به روش های مختلف از جمله لاتکس آگلوتیناسیون نیز اندازه گیری شده و نشان داده شده است که حساسیت و ویژگی بهتری نسبت به آزمون فرن و اندازه گیری PH مایع سرویکوواژینال داشته است (۳۱).

در نهایت این تحقیق نیز ثابت کرد که ویژگی و حساسیت AFP بسیار بالا و مورد قبول است اما ویژگی و حساسیت کراتی نین پایین و به ترتیب ۹۶/۲٪ و ۱۴٪ بوده که نمی تواند به عنوان یک روش تشخیصی باشد. در ۳ مورد از گروه شاهد علی رغم سالم بودن کیسه آب فرن مثبت بوده و به همین علت ویژگی آزمون فرن در تشخیص پارگی کیسه آب ۸۸/۶٪ و حساسیت ۱۰۰٪ داشته است. با وجود دقیق و ارزان بودن این آزمایشات سرعت انجام این آزمون ها نیز از اهمیت خاصی برخوردار است .

جدول شماره ۱: مشخصات فردی و میزان متغیرهای مربوطه در دو گروه مورد و شاهد از نظر پارگی کیسه آب و اندازگیری آلفا فتو پروتئین و کراتی نین

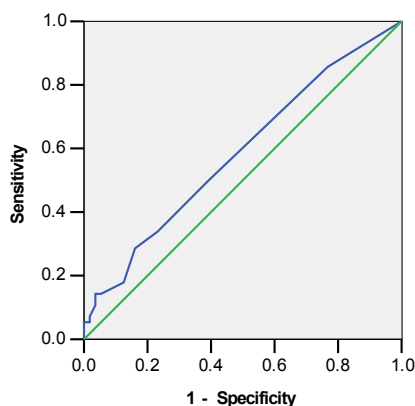
متغیر	شاخص	پارگی کیسه آب	گروه شاهد	Pvalue
تعداد		۵۶	۵۶	
سن بیمار(سال)		۲۶/۶۴ ± ۸/۷	۲۶/۱۲ ± ۴/۳	NS
سن حاملگی(هفته)		۳۳/۰۷ ± ۵/۶	۳۶/۴۶ ± ۵/۵	NS
میزان آلفا فتو پروتئین (IU/ml)		۲۴/۷۴ ± ۲۳/۰	۳/۰۰ ± ۳/۸	۰/۰۰۱
کراتی نین(mg/dl)		۰/۵۲ ± ۱/۱	۰/۳۲ ± ۰/۴	>۰/۰۵
آزمون فرن مثبت		۵۶	۶	NS
آزمون فرن خونی		۱۰	۴	NS

NS: no significant

جدول شماره ۲: مقایسه حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیش گویی مثبت و منفی اندازگیری کراتی نین و آلفا فتو پروتئین در تشخیص پارگی کیسه آب

متغیر	شاخص	حساسیت	ویژگی	ارزش پیش گویی مثبت	ارزش پیش گویی منفی	دقت
آلفا فتو پروتئین		٪۱۰۰	٪۹۸/۱	٪۹۸/۲	٪۱۰۰	٪۵۲/۲۹
کراتی نین		٪۱۴	٪۹۶/۲	٪۸۰	٪۵۱/۵۱	٪۹/۱۷
آزمون فرن		٪۱۰۰	٪۸۸/۶	٪۹۰/۲	٪۱۰۰	٪۵۶/۸۸

♦ دکتر ربابه طاهری پناه و همکار



شکل شماره ۱: منحنی ROC کراتی نین مایع شستشوی واژن بیماران مشکوک به پارگی کیسه آمنیوتیک



**هدف:** پارگی زودرس کیسه آب مادر یکی از مشکلات شایع مامایی است و پیش‌گویی زود هنگام و تشخیص به موقع این عارضه نقشی اساسی در کاهش عوارض و درمان این عارضه دارد. به منظور بررسی کارایی و حساسیت میزان کراتی نین (Cr) و آلفا فتوپروتئین مایع مهبل ( $\alpha$ FP) در شناسایی پارگی زودرس کیسه آب (PROM) یک بررسی آینده نگر در زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) انجام گرفت.

**روش کار:** در این بررسی، کارآزمایی بالینی و از نوع تشخیصی، بر روی ۱۱۲ خانم بین سنین های ۱۸-۳۷ ساله انجام گرفت. در گروه اول، ۵۶ خانم حامله ۳۶-۲۲ هفته که با شکایت آبریزش واضح مراجعه کرده بودند، قرار گرفتند، و با تشخیص قطعی PROM براساس آزمون مثبت فرن و در گروه دوم ۵۶ خانم حامله طبیعی با سن حاملگی ۴۱-۳۱ هفته بدون هیچ شکایت آبریزش قرار گرفتند. میزان AFP و Cr مایع مهبل در دو گروه، خانمهای PROM، با شکایت آبریزش و فرن مثبت در مقابل خانمهای سالم بدون شکایت آبریزش انجام شد. حساسیت، ویژگی، ارزش تشخیصی مثبت و منفی این عوامل در دو گروه با یکدیگر و نیز با آزمون فرن مقایسه گردید. برای به دست آوردن نمونه از روش شستشوی واژن با ۵ سی سی آب مقطر استفاده گردیده و سپس نمونه ها به آزمایشگاه جهت اندازه گیری AFP و Cr ارسال می گردید.

**نتایج:** میانگین سن حاملگی در هنگام مراجعه در گروه مورد،  $33/07 \pm 0/6$  هفته و در گروه کنترل  $36/46 \pm 0/5$  هفته حاملگی بوده است. میزان آلفا فتوپروتئین در گروه مورد،  $24/76 \pm 23/0$  Iu/ml و در گروه شاهد  $3/00 \pm 3/8$  Iu/ml بوده است ( $Pvalue < 0/001$ ). میزان کراتی نین در دو گروه به ترتیب  $0/52 \pm 1/1$  mg/dl و  $0/32 \pm 0/4$  mg/dl بوده است که تفاوت محسوسی با یکدیگر نداشته است. حساسیت AFP در تشخیص پارگی کیسه آب ۱۰۰٪ و ویژگی آن ۱۰۰٪ بود. در حالی که، حساسیت کراتی نین ۱۴٪ و ویژگی آن ۹۶٪ بوده است. ارزش پیش‌گویی کننده مثبت در AFP ۹۸٪ و ارزش پیش‌گویی کننده منفی آن ۱۰۰٪ است. ارزش پیش‌گویی کننده مثبت در کراتی نین ۸۰٪ و ارزش پیش‌گویی کننده منفی ۵۱٪ بوده است. مقادیر فوق در مورد آزمون فرن به ترتیب شامل حساسیت ۱۰۰٪، ویژگی ۸۸٪، پیش‌گویی مثبت ۹۰٪ و منفی ۱۰۰٪ بود.

**نتیجه گیری:** AFP یک روش تشخیصی با قدرت بالا در تشخیص زودرس پارگی کیسه آب است. با به کار بردن این روش تشخیصی ارزشمند می توان جلوی عوارض مرگبار PROM را گرفت و با درمان به موقع این عارضه پیامدهای خطرناک کاهش می یابد.

**کلمات کلیدی:** پارگی کیسه آب، آلفا فتوپروتئین، کراتی نین، آزمون فرن، زایمان زودرس.

## Reference:

- Willson JR, Beecham CT, Carrington ER. Obstetrics and gynecology. 4th ed, St. Louis: Mosby ; 1983:380-414.
- Diddle AW, Hofmeister FJ. Premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1962; 84:406-410.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 21st ed, New York: McGraw-Hill 2001, Vol.2:312,707-8
- Friedman ML, McElin JW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550.

5. Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas PA. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid AFP and placental lactogen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989 May;31(2):133-41.
6. Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-feto-protein in vaginal secretions *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 Jul;73(6):456-9.
7. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, Feingold M, Newton E, Thomas GB. Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Sep;153(1):38-43.
8. Fox H. *Obstetrics and Gynecologic Pathology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1987:1099-1108.
9. Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Feb;15(2):120-5.
10. Pernoll ML, Garnel SH. Early pregnancy risks. In: DeCherney AH, Pernoll ML. *Current obstetric and Gynecologic: diagnosis and treatment*. London: Appleton and Lange; 1991:326-334.
11. Garite TJ. Premature rupture of the membranes: The enigma of the obstetrician. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Apr 15;151(8):1001-5.
12. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):146-50.
13. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992 Sep; 80(3 Pt 1):451-4.
14. Trovo S, Brigato L, Plebaani M, Brigato G, Grismondi GL. [Premature membranes rupture Comparison of diagnostic tests]. *Minerva Ginecol* 1998 Dec;50(12):519-22. Italian
15. De Meeus JB, Sima Ole B, Bascou V, Magnin G. [Biological diagnosis of premature rupture of membranes: respective values of diamine oxidase activity compared to vaginal fluid pH (Amnicator)] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26(7):730-3, French.
16. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Sep;76(8):739-42.
17. Ni CY, Jia X, Yi WM, Feng LH, YU LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem* 2003 Sep;40(Pt 5):542-5.
18. 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 Mar 26;107(1):37-40.
19. 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 May;52(5):185-8. Italian.
20. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet*. 2004 Jun;85(3):270-1.
21. Anai T, Tanka Y, Hirota Y and Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 1997 Feb;89(2):261-4.
22. Matsuda Y, Kouno S, Nakano H. The significance of interleukin-6 concentration in cervicovaginal fluid: its relation to umbilical cord plasma and the influence of antibiotic treatment. *J Perinat Med* 2000;28(2):129-32.
23. Jun JK, Yoon BH, Romero R, Kim M, Moon JB, Ki SH, et al. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):868-73.
24. Huber JF, Bischof P, Extermann P, Beguin F, Herrmann WL. Are vaginal fluid concentration of prolactin, alpha-fetoprotein and human placental lactogen useful for diagnosing ruptured membranes?. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 Dec;90(12):1183-5.
25. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000 Sep;63(9):686-90.
26. Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature of membranes by the identification of alpha-feto-protein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 Jul; 73(6):456-9.
27. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 Feb;74(2):118-21.
28. Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and/or nitrazine test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Nov;69(2):77-82.



29. Yamada H, Kishida T, Negishi H, Sagawa T, Fujimoto S. Silent premature rupture of membranes, detected and monitored serially by an AFP Kit. *J Obstet Gynecol Res* 1998 Apr;24(2):103-8.
30. Kishida Y, Yamada H, Furuta I, Kobayashi N, Hirayama EK, Ebina Y, et al. Persistent detection of alpha-fetoprotein in the vagina without overt preterm premature rupture of the membranes. Clinical and chemical characterizations. *Fetal Diagn Ther* 2001 Sep-Oct; 16(5):259-64.
31. Watanabe T, Minakami H, Itoi H, Sato I, Sakata Y, Tamada T. Evaluation of latex agglutination test for alpha-fetoprotein in diagnosing rupture of fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(1):15-8.

