

بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP و زایمان زودرس

فتانه توسلیان^۱، الهام عبدالهی^۱، دکتر محمود وکیلی^۲، دکتر مرتضی صمدی^{۳*}

۱. کارشناسی ارشد ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳. استادیار گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۳/۲۴

خلاصه

مقدمه: زایمان زودرس یکی از عوامل مهم مرگ و میر نوزادان به شمار می رود. عفونت ها و التهاب مزمن، از عوامل اصلی زایمان زودرس هستند. پروتئین واکنشگر C (CRP) یکی از نشانگرهای التهابی است که در پاسخ به عفونت ها و آسیب های بافتی، از سلول های کبدی تولید می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین غلظت CRP به عنوان یک نشانگر التهابی در زنان باردار و خطر زایمان زودرس در آنها انجام شد.

روش کار: این مطالعه تحلیلی آینده نگر در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۲۰۰ زن بارداری که جهت مراقبت های دوران بارداری به مطب پزشکان متخصص زنان در شهر شیراز مراجعه کرده بودند انجام شد. در طول بارداری مادرانی که دچار زایمان زودرس شده بودند به ۳ گروه تقسیم شدند؛ گروهی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند (۶۳ نفر)، گروهی که بین هفته ۳۰-۳۷ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند (۳۰ نفر) و گروهی که بعد از هفته ۳۷ زایمان کرده بودند (۱۰۷ نفر). سطح سرمی CRP در سرم مادران هر سه گروه به روش ایمونوتوربیدومتریک و با استفاده از آنالیزور فتومتریک مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون آنووا انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین غلظت CRP در بین زنانی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند نسبت به دو گروه دیگر افزایش یافته بود ($p < 0/05$). همچنین غلظت CRP در بین زنانی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند و زنانی که بعد از هفته ۳۷ بارداری زایمان کرده بودند تفاوت معنی داری داشت ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: غلظت افزایش یافته CRP با زایمان زودرس رابطه مستقیم دارد و به نظر می رسد نشانگر التهابی CRP می تواند در شناسایی مادران در معرض خطر زایمان زودرس کمک کننده باشد.

کلمات کلیدی: التهاب، پروتئین واکنشگر C زایمان زودرس

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرتضی صمدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۱۲۸۱۶۳۶؛ پست الکترونیک: tav.15600@gmail.com

مقدمه

زایمان زودرس به زایمان قبل از هفته ۳۷ بارداری اطلاق می شود و یکی از عوامل مهم مرگ و میر نوزادان به شمار می رود (۱). بیشتر مرگ و میر نوزادان نارس با عدم بلوغ عملکردی ارگان ها ارتباط دارد. در تولد های قبل از هفته ۲۶ حاملگی (ماه ۶) مخصوصاً با وزن زیر ۷۵۰ گرم، در صورتیکه جنین زنده بماند، عوارض زیادی را برای نوزاد به ارمغان می آورد. دیده شده است، این بچه ها در هفت سالگی نه راه می روند، نه صحبت می کنند، نه خودشان می توانند غذا بخورند. یعنی فلج کامل هستند (۲). با این وجود، پاتوفیزیولوژی زایمان زودرس ناشناخته باقی مانده است. اما شواهد حاکی از آن است که عفونت ها و التهاب مزمن، از عوامل اصلی زایمان زودرس هستند (۱).

عفونت سیستمیک مادر، منجر به افزایش سطح سایتوکین های پیش التهابی شده و افزایش سطح این سایتوکین ها (از جمله IL-6 و IL-8) در زنانی که علائم زایمان زودرس را نشان می دهند، گزارش شده است (۳). عفونت داخل رحمی و عفونت دستگاه تناسلی که گاهی باعث پارگی کیسه آب می شود نیز به عنوان یکی از عوامل زایمان زودرس مطرح می باشد (۴و۵). از آنجایی که پیش بینی و پیشگیری از زایمان زودرس، تأثیر فراوانی بر بهبود شرایط نوزاد دارد (۶)، به نظر می رسد که اندازه گیری نشانگرهای التهابی در گردش خون، به عنوان یک روش جانبی برای شناسایی زنانی که در معرض خطر زایمان زودرس هستند، مفید باشد (۷).

پروتئین واکنشگر C^۱ (CRP) یکی از نشانگرهای التهابی است که در پاسخ به عفونت ها و آسیب های بافتی، از سلول های کبدی تولید می شود. CRP در عرض چند ساعت پس از شروع عفونت یا التهاب به داخل جریان خون ترشح می شود. افزایش آن در خون می تواند مقدم بر درد، تب یا دیگر شاخص های بالینی باشد. سطح CRP می تواند در پاسخ به التهاب، هزار برابر شود و می تواند در پایش فعالیت بیماری با ارزش باشد (۸). یکی از عملکردهای CRP، شناسایی مواد

سمی آزاد شده از بافت های آسیب دیده و در نتیجه سم زدایی آن ها و تسهیل در پاک سازی آن ها می باشد (۹). CRP یک فعال کننده قوی سیستم کمپلمان از راه مسیر کلاسیک از طریق C1q می باشد (۱۰) و مانند آنتی بادی ها می تواند به لیگاندها متصل شده و با اپسونیزه کردن آن ها، فاگوسیتوز را تسهیل کند و از این طریق واکنش های التهابی را آغاز می کند. CRP یک نشانگر حساس برای التهاب سیستمیک می باشد و سایتوکین هایی که از بافت های آسیب دیده ترشح می شوند، تولید آن را افزایش می دهند (۱۱). البته CRP یک نشانگر اختصاصی برای عفونت ها نیست، ولی برای شناسایی عفونت ها و التهاب و بدخیمی ها و همچنین زایمان زودرس و مرگ و میر نوزادان کاربرد دارد. سطح افزایش یافته CRP در طول بارداری با عوارض نظیر مسمومیت بارداری ارتباط دارد (۱۲). همچنین دانشمندان گزارش کرده اند که سطح افزایش یافته CRP در سرم مادر در اوایل بارداری با افزایش خطر زایمان زودرس همراه است. همچنین سطح افزایش یافته CRP در مایع آمنیوتیک و بندناف نیز با افزایش خطر زایمان زودرس همراه است (۱۳). در نتیجه CRP به عنوان یک نشانگر کمکی برای تشخیص عفونت ها در زنان بارداری که در معرض زایمان زودرس قرار دارند، اندازه گیری می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین غلظت CRP در زنان باردار و خطر احتمالی زایمان زودرس در آن ها انجام شد.

روش کار

این مطالعه تحلیلی آینده نگر در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۲۰۰ زن بارداری که جهت مراقبت های دوران بارداری به مطب پزشکان متخصص زنان مراجعه کرده بودند انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان بیشتر از ۱۸ سال و آغاز مراقبت های دوران بارداری قبل از هفته ۲۰ بارداری بود و زنانی که طبق نظر پزشک، دچار مشکلات آناتومیکی رحم و اختلالات هورمونی بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین با توجه به اینکه التهاب بر میزان سطح CRP سرمی تأثیرگذار است، زنانی که دچار بیماری های التهابی، خود ایمن و

¹ C-reactive protein

یا عفونی بودند از مطالعه خارج شدند. با توجه به مطالعات مشابه که اختلاف زیادی بین میانگین CRP در زایمان های زودرس و رسیده گزارش کرده بودند (۴ در برابر کمتر از ۱)، نمونه گیری تا رسیدن به حداقل ۳۰ نفر در هر گروه ادامه یافت. در بدو ورود به مطالعه، آزمایش خون برای تعیین سطح CRP برای تمام مادران باردار انجام گرفت و تا زمان زایمان، مراقبت های معمول دوران بارداری انجام شد و مادران تحت نظارت و پیگیری پزشک قرار داشتند. در طول بارداری مادران بر اساس زمان زایمان به ۳ گروه تقسیم شدند. گروهی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند (تعداد= ۶۳ نفر)، گروهی که بین هفته ۳۰-۳۷ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند (تعداد= ۳۰ نفر) و گروهی که بعد از هفته ۳۷ زایمان کرده بودند (تعداد= ۱۰۷ نفر) به عنوان گروه سوم در نظر گرفته شدند و غلظت CRP در سرم مادران ۳ گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

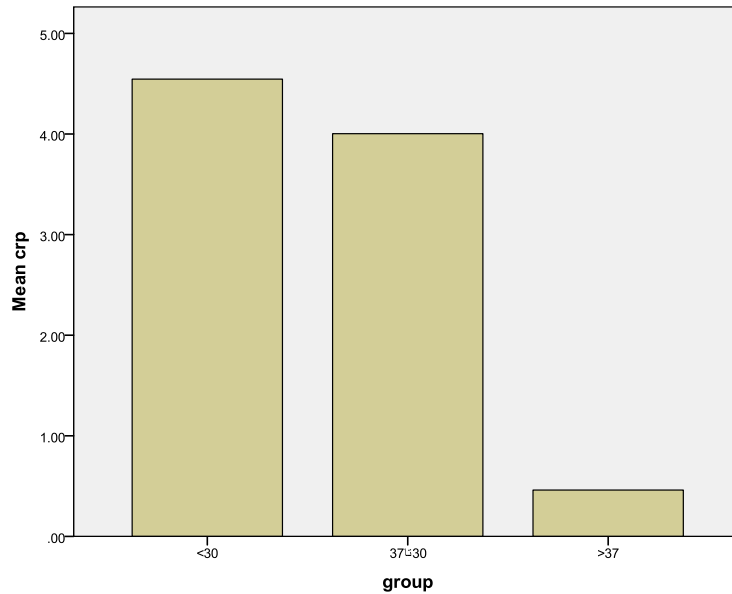
سطح سرمی CRP نمونه های جمع آوری شده به روش ایمونوتوربیدومتریک با استفاده از آنالیزور فتومتریک مورد ارزیابی قرار گرفت (به وسیله کیت آزمایشگاهی Bionik با حساسیت ۱۶۰-۰/۰۱ میلی گرم بر لیتر). داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون آنووا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه جهت مقایسه سطح CRP در بین زنانی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند، زنانی که بین هفته ۳۰-۳۷ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند و زنانی که بعد از هفته ۳۷ بارداری زایمان کرده بودند، از آزمون آماری

یافته ها

در این مطالعه افراد سه گروه از نظر سن، سابقه سقط، سابقه مصرف سیگار، وضعیت اشتغال و رتبه بارداری اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p < 0/05$). میانگین غلظت CRP در زنانی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند $4/54 \pm 2/15$ میلی گرم در لیتر، زنانی که بین هفته ۳۰-۳۷ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند $4/0 \pm 1/93$ میلی گرم در لیتر و همچنین زنانی که بعد از هفته ۳۷ زایمان کرده بودند $0/4 \pm 0/22$ میلی گرم افزایش یافته بود. بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس و LSD، تفاوت معنی داری در سطح CRP در بین زنانی که قبل از هفته ۳۰ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند و زنانی که بعد از هفته ۳۷ زایمان کرده بودند وجود داشت ($p < 0/01$). همچنین تفاوت معنی داری در سطح CRP در بین زنانی که بین هفته ۳۰-۳۷ دچار زایمان زودرس شده بودند و گروهی که بعد از هفته ۳۷ زایمان کرده بودند وجود داشت ($p < 0/01$). اما تفاوت معنی داری بین گروهی که قبل از هفته ۳۰ بارداری و گروهی که بین هفته های ۳۰-۳۷ زایمان کرده بودند مشاهده نشد ($p = 0/10$). یافته های فوق در جدول ۱ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین سطح CRP سرم مادر و زایمان زودرس ارتباط معنی داری وجود داشت ($p < 0/001$).

جدول ۱- مقایسه غلظت CRP در بین گروه های مورد مطالعه

| زمان زایمان | تعداد | میانگین غلظت CRP | انحراف معیار | فاصله اطمینان ۹۵٪ |
|------------------------|-------|------------------|--------------|-------------------|
| قبل از هفته ۳۰ بارداری | ۶۳ | ۴/۵۴ | ۲/۱۵ | ۴/۰-۵/۰۸ |
| هفته ۳۰-۳۷ بارداری | ۳۰ | ۴/۰ | ۱/۹۳ | ۳/۲۸-۴/۷۲ |
| بعد از هفته ۳۷ | ۱۰۷ | ۰/۴۶۰ | ۰/۲۲۵ | ۰/۴۱-۰/۵۰ |



نمودار ۱- مقایسه غلظت CRP در بین گروه های مورد مطالعه

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح بالای CRP در سرم مادران در اوایل بارداری با افزایش خطر زایمان زودرس همراه است. احتمال زایمان زودرس در بین زنانی که سطح افزایش یافته CRP دارند (بیشتر از ۶ میلی گرم در لیتر) در مقایسه با افرادی که سطح CRP را دارند بیشتر است. این یافته ها نشان می دهد که التهاب که با افزایش سطح CRP در این مطالعه مشخص می شود با زایمان زودرس در ارتباط است. مارکرهای بیوشیمیایی و التهابی مختلفی برای پیش بینی زایمان زودرس به کار می روند (۱۴، ۱۵). یکی از این مارکرهای التهابی، CRP می باشد که یک پروتئین فاز حاد است و توسط سلول های کبدی در پاسخ به سایتوکین های التهابی ساخته می شود و نقش های مهمی در واکنش های التهابی ایفا می کند. CRP با چسبیدن به سطح پاتوژن ها و اپسونیزه کردن آن ها، میکروارگانیزم ها را برای فاگوسیتوز آماده می کند. همچنین CRP می تواند با اتصال به C1q، باعث فعال سازی آبشار کمپلمان شود (۱۶). یکی دیگر از اعمال CRP، القاء سایتوکین ها و فاکتورهای بافتی در منوسیت ها است (۱۷). غلظت CRP سرم مادر به عنوان مارکر تشخیصی در زایمان زودرس و همچنین پارگی زودرس کیسه آب مورد استفاده قرار می گیرد

(۱۸). دانشمندان اخیراً دریافتند که بین سطوح افزایش یافته CRP در سرم مادر و پیامدهای ناگوار دوران بارداری از جمله مسمومیت بارداری ارتباط وجود دارد (۱۹). مطالعه ویلسون و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد که ارتباط قابل توجهی بین افزایش سطح CRP سرم مادر و افزایش حدود ۲ برابری خطر زایمان قبل از هفته ۳۷ بارداری وجود دارد (۲۰). هالدر و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که سطح افزایش یافته CRP بیش از ۶ میلی گرم در لیتر ارتباط معنی داری با زایمان زودرس دارد (۲۱). اما در مطالعه گیزی و همکاران (۲۰۰۲) ارتباط معنی داری بین سطح CRP و زایمان زودرس وجود نداشت (۲۲). همچنین در مطالعه رادمن و همکاران (۱۹۹۹)، ارتباط معنی داری بین سطح CRP با زایمان زودرس بین هفته های ۳۶-۳۴ و یا زایمان قبل از هفته ۳۴ مشاهده نشد (۲۳). در مطالعه گیزی و همکاران (۲۰۰۲) که از بیماران در هفته های ۱۵-۱۸ بارداری خون گیری به عمل آمده بود، سطح CRP در افرادی که قبل از هفته ۳۴ بارداری دچار زایمان زودرس شده بودند، به طور قابل توجهی بیشتر از افرادی بود که به موقع زایمان کرده بودند (۲۲). در مطالعه توریو و همکار (۲۰۰۴) نیز سطح CRP در افرادی که قبل از هفته ۳۶ بارداری زایمان کردند (۸/۲۶ میلی گرم در لیتر) نسبت به افرادی که بعد از هفته ۳۶ بارداری

سطح آن در ابتدا و انتهای بارداری، نتیجه مربوط به پیامدهای نامطلوب بارداری را بررسی کرد.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر و کاستی های مشاهده شده، باید مطالعات بیشتری در زمینه بررسی ارتباط غلظت CRP در سرم مادر در اوایل بارداری و پیامدهای مادری و جنینی انجام شود، از این رو پیشنهاد می شود در مطالعات آینده ارتباط غلظت CRP در مایع آمنیوتیک بر پیامدهای - بارداری مورد بررسی قرار گیرد.

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می رسد که نشانگر التهابی CRP می تواند در پیش بینی وقوع زایمان زودرس مفید واقع شود. با توجه به سطوح این مطالعه، شاید بتوان گفت مادران بارداری که در نیمه اول بارداری، CRP بالایی داشته باشند، باید از نظر خطر وقوع زایمان زودرس در طی بارداری تحت بررسی و مراقبت دقیق تری قرار گیرند.

نتیجه گیری

اندازه گیری سطح CRP سرم می تواند به عنوان یک مارکر برای پیش بینی زایمان زودرس در زنان مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی دوستانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند و همچنین از پزشکان متخصص زنان و زایمان بیمارستان پارس و مسئول محترم آزمایشگاه بیمارستان پارس، تشکر و قدردانی می شود.

زایمان کردند (۴/۴ میلی گرم در لیتر، $p < 0.05$) بیشتر بود. اما در این مطالعه زمان نمونه گیری مشخص نشده بود (۱۶). یادکین و همکاران نشان دادند که CRP به عنوان یک پروتئین فاز حاد می تواند در پاتوژنز زایمان زودرس دخیل باشد (۲۴). در مطالعه گیزی و همکاران (۲۰۰۲) سطح CRP در مایع آمنیوتیک در زنانی که قبل از هفته ۳۷ بارداری زایمان کرده بودند، نسبت به زنانی که بعد از هفته ۳۷ بارداری زایمان کرده بودند بیشتر بود و این مطالعه نظریه ای را که در آن التهاب در اوایل بارداری را به عنوان عوامل مؤثر در زایمان زودرس مطرح می کند، تأیید می کند (۲۲، ۲۵).

مطالعه حاضر نشان داد که افزایش سطح CRP سرم مادر در اوایل بارداری با افزایش خطر زایمان زودرس همراه است. مطالعه حاضر این فرضیه را که بیان می کند پاسخ های التهابی در اوایل بارداری منجر به زایمان زودرس می شوند را تأیید می کند، زیرا CRP به عنوان یک پروتئین فاز حاد در واکنش های التهابی حاد افزایش می یابد و در مطالعه حاضر نیز افزایش سطح CRP در اوایل دوران بارداری با افزایش میزان زایمان زودرس ارتباط داشت (۲۵).

محدودیت های مطالعه حاضر: به دلیل انجام مطالعه در زنان باردار شیراز، امکان تعمیم نتایج آن به جامعه ایرانی وجود ندارد که پیشنهاد می شود مطالعات وسیع تری در این مورد در مناطق مختلف کشور انجام شود تا نتایج معتبرتری به دست آید. همچنین در این مطالعه امکان بررسی مجدد سطح CRP در پایان بارداری وجود نداشت که پیشنهاد می شود در مطالعات آینده این بررسی نیز انجام گیرد تا بتوان تغییرات سطح CRP را در طی بارداری نیز مشاهده کرد و با توجه به

منابع

1. Coussons-Read ME, Lobel M, Carey JC, Kreither MO, D'Anna K, Argys L, et al. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(4):650-9.
2. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;31(3):154-61.
3. Agrawal V, Hirsch E, editors. Intrauterine infection and preterm labor. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
4. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of neurology*. 2012;71(4):444-57.

5. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Modern Pathology*. 2010;23(7):1000-11.
6. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Deligeoroglou E, Creatsas G. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205(1):118-22.
7. Wei S-Q, Fraser W, Luo Z-C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(2, Part 1):393-401.
8. Pejic A, Kesic L, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2011;30(3):407-14.
9. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(1):162-9.
10. Okemefuna AI, Nan R, Miller A, Gor J, Perkins SJ. Complement factor H binds at two independent sites to C-reactive protein in acute phase concentrations. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(2):1053-65.
11. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation research*. 2009;105(2):128-37.
12. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009;47(1):61-4.
13. Kasper DC, Mechtler TP, Reischer GH, Witt A, Langgartner M, Pollak A, et al. The bacterial load of *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;67(2):117-21.
14. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor- α in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(5):62-1159:.
15. Köszei T. Immunoluminometric detection of human prolactin. *Journal of biochemical and biophysical methods*. 2002;53(1):157-64.
16. Torbe A, Czajka R. Proinflammatory cytokines and other indications of inflammation in cervico-vaginal secretions and preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004;87(2):125-30.
17. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health & Disease*. 2005.
18. Mazor M, Kassis A, Horowitz S, Wiznitzer A, Kuperman O, Meril C, et al. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *The Journal of reproductive medicine*. 1993;38(10):799-803.
19. Wolf M, Kettle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(5):757-62.
20. Hvilson GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(5):424-9.
21. Halder A, Agarwal R, Sharma S, Agarwal S. Predictive significance of C reactive protein in spontaneous preterm delivery: a prospective cohort study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2013;2(1):47-51.
22. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GVM, et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(2):73-268.
23. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(2):499-506.
24. Yap SH, Moshage H, Hazenberg B, Roelofs H, Bijzet J, Limburg P, et al. Tumor necrosis factor (TNF) inhibits interleukin (IL)-1 and/or IL-6 stimulated synthesis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) in primary cultures of human hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1991;1091(3):405-8.
25. Dodds W, Iams J. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(7):527-30.