

## بررسی حساسیت، ویژگی و صحت تست کراتینین و گنادوتروپین جفتی انسانی ( $\beta$ HCG) ترشحات سرویکوواژینال جهت تشخیص پارگی زودرس کیسه آمیونوتیک

دکتر آتوسا دبیری<sup>۱</sup>، دکتر سمیه رفیعی<sup>۲</sup>، دکتر نیما معتمد<sup>۳</sup>، دکتر احمد جلیوند<sup>۴</sup>، مهناز کشاورز افشار<sup>۵</sup>، فاطمه بیات<sup>۶\*</sup>

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ پریناتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۲. دکتری تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۳. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۴. دانشیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۵. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۶. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۰۵

### خلاصه

**مقدمه:** پارگی زودرس کیسه آب از مشکلات شایع مامایی است که تشخیص صحیح آن امری ضروری در روند درمان و پیشگیری پیامدهای نامطلوب بارداری است. مطالعه حاضر با هدف بررسی صحت تشخیصی کراتینین و گنادوتروپین ( $\beta$ HCG) ترشحات موکوس سرویکس در شناسایی آبریزش زنان باردار انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه آینده‌نگر در سال ۹۶-۱۳۶۷ بر روی ۱۵۰ زنان باردار ۳۷-۲۴ هفته مشکوک به PPRM انجام گرفت. افراد در دو گروه کیسه آب پاره (تست پولینگ و فرن هر دو مثبت) و گروه کنترل (تست پولینگ و فرن هر دو منفی و AFI نرمال) قرار گرفتند. جهت اندازه‌گیری میزان کراتینین از روش Automated Analyzer و با دستگاه Prestige و برای اندازه‌گیری میزان  $\beta$ HCG از روش Chemi-luminescence Signal Band و با دستگاه Abbott استفاده شد. با استفاده از منحنی راک، نقطه برش و صحت تشخیصی برای دو تست اندازه‌گیری شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در تشخیص پارگی کیسه آب بیشترین حساسیت و ویژگی کراتینین در نقطه برش ۰/۱۳۵ و برای  $\beta$ HCG در نقطه برش ۲۶/۷۸ به‌دست آمد که حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و دقت کلی برای کراتینین به ترتیب ۹۱/۷٪، ۵۶/۱٪، ۳۹/۷۵٪، ۹۵/۵۲٪ و ۶۴/۶۶٪ با میزان توافق ۰/۳۳ (p<۰/۰۰۱) و برای  $\beta$ HCG برابر با ۵۸/۳٪، ۶۳/۲٪، ۳۳/۳۳٪، ۸۲/۷۵٪ و ۶۲٪ با میزان توافق ۰/۱۷۱ (p=۰/۰۲۳) به‌دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** حساسیت و قدرت تشخیصی کراتینین در زنان پره‌ترم بالاتر از  $\beta$ HCG بود. قیمت مناسب، سادگی و ایمنی از مزایای هر دو روش است. صحت تشخیصی به‌دست آمده در این مطالعه پایین بود، ولی با توجه محدود بودن مطالعات در افراد پره‌ترم، نمی‌توان استفاده بالینی از این مارکرها را رد یا توصیه کرد؛ لذا مطالعات وسیع‌تری پیشنهاد می‌شود.

**کلمات کلیدی:** حساسیت و ویژگی، کراتینین، گنادوتروپین، موکوس سرویکس، PPRM

\* نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه بیات؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۴-۳۳۵۳۳۸۱۸؛ پست الکترونیک: f.bayat680@gmail.com

## مقدمه

پارگی زودرس کیسه آب (PPROM)<sup>۱</sup> به پارگی پرده‌های کوریوآمیوتیک جنین قبل شروع لیبر و قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی گفته می‌شود که یکی از مشکلات قابل توجه حوزه مامایی است و در ۱۲-۳٪ حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد و عامل ۵۰-۴۰٪ موارد زایمان زودرس است و همچنین PPRM به‌طور مستقیم سبب مرگ ۶۵ نوزاد در هر هزار تولد زنده می‌شود (۳-۱).

در صورتی که علت زایمان زودرس PPRM باشد، میزان موربیدیت و مرگ‌ومیر ناشی از آن بیشتر از سایر علل زایمان زودرس است (۴). پارگی زودرس کیسه آب علت بیش از ۲۰٪ موربیدیت و مورتالیتی دوران پری‌ناتال است و علاوه بر عوارض زایمان زودرس در نوزاد، سبب پرولاپس بندناف یا اعضاء، سپسیس، دیسترس تنفسی، هایپوپلازی ریه و خونریزی داخل بطنی می‌شود. همچنین خطر کوریوآمیونیت، عفونت بعد از زایمان، اندومتريت و زایمان سزارین را بالا می‌برد (۱، ۵، ۶).

برای جلوگیری از عوارض مادری و جنین-نوزاد، تشخیص صحیح و به‌موقع پارگی زودرس کیسه آب امری ضروری و اساسی است، ولی در بیشتر موارد، تشخیص به‌دلیل شرح‌حال مددجو و معاینات فیزیکی دچار سوگیری می‌شود. قطعی‌ترین روش پاراکلینیکی تشخیصی، تزریق داخل شکمی<sup>۲</sup> به مایع آمنیون است که روش بسیار تهاجمی است (۷). در سایر روش‌های مرسوم مانند تست پولینگ در موارد سوراخ شدن کیسه‌آب که خروج مایع اندک است، این تست به‌طور کاذب (۳۸٪) منفی می‌شود (۸). تست فرن با حساسیت ۹۸-۵۱٪ روش قابل‌قبولی بوده، ولی برای انجام این تست فرن به میکروسکوپ و تکنسین ماهر نیاز است که در همه‌جا در دسترس نیست (۹). در صورت پارگی کیسه آب، PH اسیدی واژن، قلیایی می‌شود که مبنای تست نیتراژین است؛ ولی در صورت وجود واژینوز باکتریال، مایع سمن و خون نیز PH واژن قلیایی شده و به‌همین دلیل استفاده از این تست را محدودتر می‌کند (۹). تست آمنیوسور با وجود صحت تشخیصی بسیار بالا،

گران‌قیمت بوده و در کشورهای در حال توسعه مانند ایران مقرون‌به‌صرفه نیست (۱۰).

اخیراً مطالعات متعددی بر روی عوامل بیوشیمیایی مانند آلفا‌فتوپروتئین،  $\beta$ HCG، کراتینین، اوره و فیبرونکتین در ترشحات سرویکوواژینال جهت تشخیص پارگی کیسه آب استفاده شده است (۱۵-۱۲). مبنای استفاده از این روش‌ها این است که این فاکتورها فقط در مایع آمنیون و نه در سرویکس و ترشحات آن وجود دارد (۱۱). هورمون HCG یک هورمون گلیکوپروتئینی است که برای حفظ بارداری ضروری است؛ توسط سیتوتروفوبلاست و سن-سیشیتروفوبلاست تولید می‌شود و پس از جایگزینی بلاستوسیت به‌سرعت در خون مادر قابل تشخیص است. این هورمون در ۱۰-۸ هفته بارداری به حداکثر رسیده و در ۱۶ هفتگی به حداقل می‌رسد. مقدار این هورمون در مایع آمنیون مشابه پلاسما مادر است؛ با پیشرفت بارداری غلظت آن کم شده و در هنگام ترم به ۲۰٪ مقدار پلاسما مادر می‌رسد (۹، ۱۲). کراتینین نقش اساسی در عملکرد و بلوغ کلیه‌های جنین دارد (۱۳). این ماده از کلیه‌های جنین دفع شده، سپس وارد مایع آمنیوتیک می‌شود و تا هفته ۳۴ حاملگی به‌تدریج افزایش یافته و تا پایان بارداری ثابت می‌ماند (۱۴).

جهت تشخیص پارگی زودرس کیسه آب در کنار معاینه بالینی و شرح‌حال مددجو، به یک روش آزمایشگاهی ساده، ایمن، مقرون‌به‌صرفه و در دسترس نیاز است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین حساسیت، ویژگی و صحت تشخیصی تست  $\beta$ HCG و کراتینین مایع سرویکوواژینال در تشخیص پارگی زودرس کیسه آب انجام شد.

## روش کار

این مطالعه آینده‌نگر با طراحی ارزش تشخیصی تست‌های  $\beta$ HCG و کراتینین مایع سرویکوواژینال زنان باردار ۲۴-۳۷ هفته که با شکایت آبریزش به اورژانس مامایی بیمارستان آیت‌الله موسوی شهر زنجان مراجعه کرده بودند، انجام شد. مطالعه حاضر پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان با کد اخلاق IR.ZUMS.REC.1396.295 انجام گرفت. نمونه‌گیری با روش غیرتصادفی و مبتنی بر هدف و

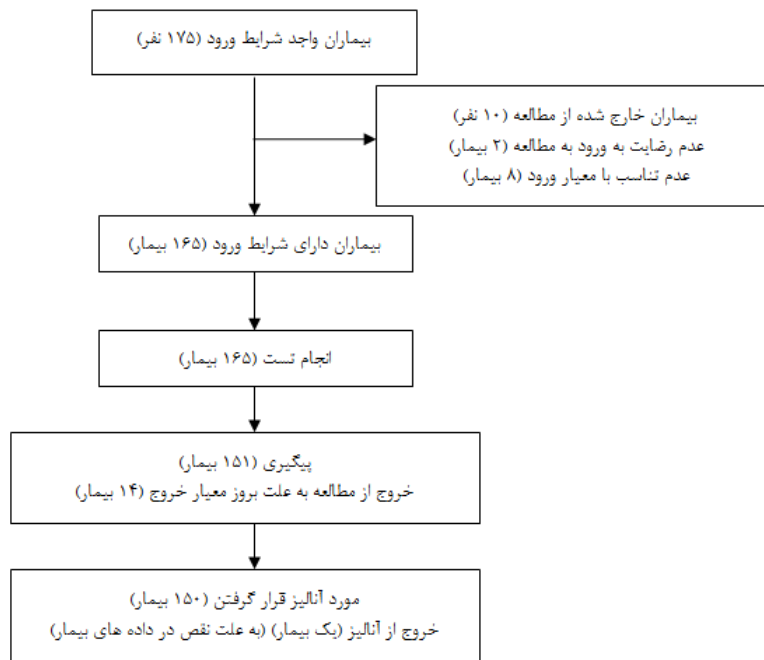
<sup>1</sup> Preterm Premature Rupture Of Membrane

<sup>2</sup> indigo carmine dye

داخل رحمی)، ناهنجاری‌های جنینی، بیماری‌های زمینه‌ای مادر و مشکلات پره‌ناتال (دیابت، پره‌اکلامپسی و ...) و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: آلودگی نمونه با ادرار یا خون، تشخیص فشارخون بالا یا سایر بیماری‌ها طی دوره پیگیری بود. با توجه به فرمول حجم نمونه و با احتساب ۱۵٪ ریزش، ۱۶۵ مادر باردار که واجد معیارهای ورود بودند، وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۱۵ نفر به دلیل بروز معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند (شکل ۱).

به مدت یک سال از فروردین ماه سال ۱۳۹۶ تا فروردین ماه سال ۱۳۹۷ به طول انجامید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: حاملگی تک‌قلویی، سن بارداری ۲۴-۳۷ هفته، شکایت آبریزش و رضایت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل: لکه‌بینی و خونریزی واژینال (دکولمان، جفت سرراهی و ...)، نزدیکی و استفاده از شوینده‌ها و پمادهای واژینال طی ۲۴ ساعت گذشته، عفونت واضح واژن، مرگ داخل رحمی، IUGR<sup>1</sup> (محدودیت رشد



شکل ۱- فلوجارت مطالعه

منفی بودن هر دو تست، اندکس مایع آمنیوتیک نیز اندازه گرفته شد و در صورت نرمال بودن، افراد در گروه کنترل قرار گرفتند.

به منظور تعیین  $\beta$ HCG و کراتینین مایع سرویکوواژینال، پس از قرار دادن اسپیکولوم در وضعیت لیتاتومی دوسال، ۵ میلی لیتر آب مقطر در کولدوساک خلفی مادر باردار ریخته شد و پس از گذشت ۵ دقیقه، ۳ میلی لیتر از مایع با سرنگ داخل لوله‌های شیشه‌ای جمع‌آوری گردید. سپس با رعایت زنجیره سرما به آزمایشگاه پاتوبیولوژی همان بیمارستان فرستاده شد. پس از سانتریفیوژ و جدا کردن دبری‌ها، نمونه از نظر میزان BHCG و کراتینین مورد ارزیابی قرار گرفت.

در این مطالعه سن حاملگی افراد با سونوگرافی سه ماهه اول یا LMP مطمئن تخمین زده شد. وزن مادران با استفاده از ترازو دیجیتال (Seca Hamburg, Germany) با دقت ۰/۱ کیلوگرم و با حداقل لباس و بدون کفش اندازه‌گیری شد. اطلاعات دموگرافیک و مامایی با توجه به چک‌لیست پژوهشگر تکمیل شد. پارگی زودرس کیسه آب در این مطالعه با تست پولینگ مثبت (جمع شدن مایع آمنیون در فورنیکس خلفی هنگام معاینه با اسپیکولوم استریل حین مانور والسالوا) و تست فرن مثبت (مشاهده نمای سرخسی زیر میکروسکوپ) در زنان با سن حاملگی زیر ۳۷ هفته و صفر روز تشخیص داده شد. در صورت

<sup>1</sup> Intrauterine growth restriction

ROC محاسبه شد. ضمناً نقطه برش برای این دو فاکتور پیشگویی کننده بر اساس ایندکس یودین تعیین شد ( $y = \text{Sensitivity} - \text{Specificity} + 1$ ) که بالاترین عدد به دست آمده به عنوان نقطه برش تعیین شد. میزان  $p$  کمتر از  $0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۵۰ زن باردار ۲۴-۳۷ هفته مشکوک به آبریزش مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۵۴ نفر (۳۶٪) با آبریزش واضح و ۹۶ نفر (۶۴٪) بدون پارگی کیسه آب بودند. سن و وزن مادران، سن حاملگی و گرویدی در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $p > 0.05$ ). میزان  $\beta\text{HCG}$  و کراتینین مایع سرویکوواژینال در افراد گروه PPRM به قابل توجهی بالاتر بود ( $p < 0.001$ ) (جدول ۱).

کراتینین به روش Automated Analyzer Prestige<sup>1</sup> ساخت کشور انگلستان (شرکت Perstige Medical) و  $\beta\text{HCG}$  با روش بسیار دقیق Chemi-luminescence Signal Band با دستگاه Abbott آمریکایی اندازه گیری شد (۱۵). جهت بررسی پایایی دستگاه‌ها یک نمونه ۱۰ بار آزمایش شد و نتیجه یکسانی داشت. همچنین تمامی آزمایش‌ها توسط یک فرد و دستگاه‌های ثابت انجام گردید. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه مقادیر کمی در دو گروه کنترل و PPRM از آزمون تی مستقل و داده‌های اسمی از آزمون کای دو استفاده شد. حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی مثبت و منفی و نقطه برش کراتینین و  $\beta\text{HCG}$  ترشحات سرویکوواژینال با استفاده از نمودار

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک و مامایی

	گروه PROM (تعداد=۵۴)	گروه کنترل (تعداد=۹۶)	سطح معنی داری
تعداد بارداری	۳۵ (۵۹/۳)	۵۱ (۵۳/۱)	
نولی گروید	۲۲ (۴۰/۷)	۴۵ (۴۶/۹)	۰/۴
مولتی گروید	۲۷/۴±۶/۱	۲۹/۳۳±۶/۲۹	۰/۱
سن مادر (سال)	۲۲/۵۸±۵/۵۴	۲۱/۶۷±۷/۰۶	۰/۴
وزن مادر (کیلوگرم)	۳۵/۲۲±۲/۵	۳۴/۶۱±۳/۳	۰/۲
سن بارداری	۰/۵۱±۰/۵۴	۰/۲۸±۰/۳۶	۰/۰۱
کراتینین	۴۸۵/۸۲±۸۹۹/۹۵	۱۳۳/۰۹±۳۴۱/۳۵	۰/۰۲
$\beta\text{-HCG}$			

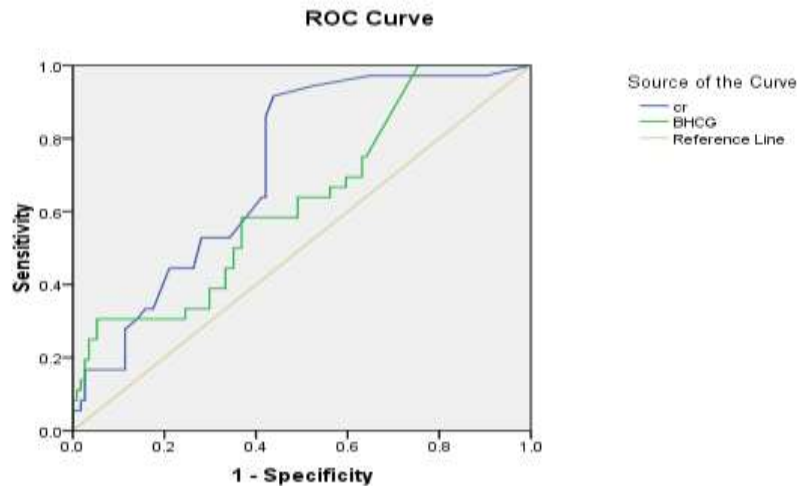
متغیرهای کمی بر اساس میانگین±انحراف معیار و کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

سطح زیر منحنی راک برای کراتینین در تشخیص آبریزش در زنان گروه PPRM (تست فرن و پولینگ مثبت)  $0.717$  و برای  $\text{BHCG}$   $0.632$  به دست آمد (جدول ۲، نمودار ۱).

جدول ۱- سطح زیر منحنی راک کراتینین و بتا

متغیر	سطح زیر نمودار	خطای استاندارد	معناداری	حد پایین	حدود اطمینان ۹۵٪
کراتینین	$0.717$	$0.044$	$0.000$	$0.631$	$0.804$
BHCG	$0.632$	$0.052$	$0.017$	$0.530$	$0.734$

<sup>1</sup>The Prestige 24i Automated Analyzer Cosmos Biomedical Ltd



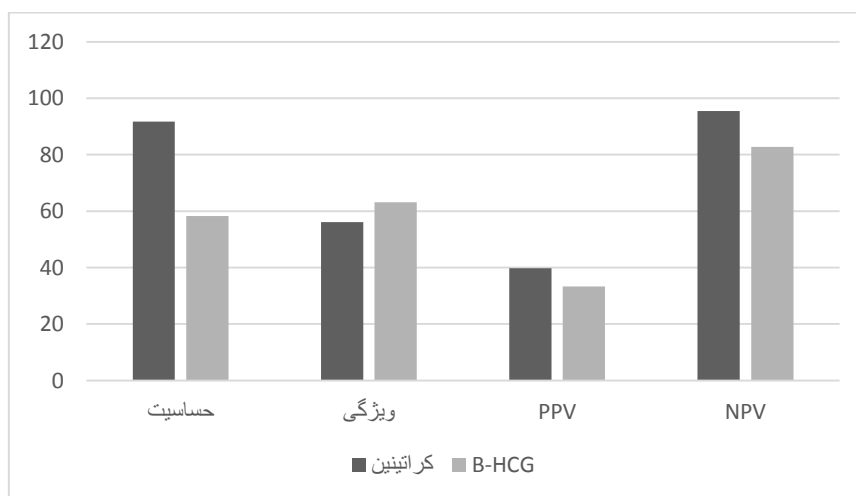
نمودار ۱- منحنی راک کراتینین و  $\beta$ HCG

واضح در نقطه برش ۲۶/۷۸ به دست آمد که حساسیت برابر با ۵۸/۳٪ و ویژگی برابر با ۶۳/۲٪ به دست آمد. همچنین ارزش اخباری مثبت برابر با ۳۳/۳٪، ارزش اخباری منفی برابر با ۸۲/۷۵٪ و دقت کلی برابر با ۶۲٪ و میزان توافق برابر با ۱۷۱/۰ به دست آمد ( $p=۰/۰۲۳$ ) (جدول ۳، نمودار ۲).

بیشترین حساسیت و ویژگی برای کراتینین در تشخیص آبریزش واضح در نقطه برش ۰/۱۳۵ به دست آمد که حساسیت آن ۹۱/۷٪ و ویژگی آن ۵۶/۱٪ به دست آمد. همچنین ارزش اخباری مثبت ۳۹/۷۵٪، ارزش اخباری منفی ۹۵/۵۲٪، دقت کلی ۶۴/۶۶٪ و میزان توافق برابر با ۰/۳۳ به دست آمد ( $p<۰/۰۰۱$ ). همچنین بیشترین حساسیت و ویژگی برای BHCG در تشخیص آبریزش

جدول ۲- حساسیت و ویژگی کراتینین و  $\beta$ HCG در تشخیص PROM بر اساس بهترین نقطه برش

میزان توافق	ضریب کاپا	دقت کلی	LR+	LR-	NPV	PPV	ویژگی	حساسیت	نقطه برش	
<۰/۰۰۱	۰/۳۳	۶۴/۶۶	۲/۰۸	۰/۱۴	۹۵/۵۲	۳۹/۷۵	۵۶/۱	۹۱/۷	۰/۱۳۵	کراتینین
۰/۰۲۳	۰/۱۷۱	۶۲	۱/۵۸	۰/۶۵	۸۲/۷۵	۳۳/۳	۶۳/۲	۵۸/۳	۲۶/۷۸	B-HCG



نمودار ۲- حساسیت و ویژگی کراتینین و B-HCG در تشخیص آبریزش در زنان با کیسه آب پاره بر اساس بهترین نقطه برش

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی ارزش تشخیصی سطح کراتینین و گنادوتروپین جفتی انسانی ( $\beta$ HCG) ترشحات سرویکوواژینال در شناسایی آبریزش کیسه آب زنان باردار ۲۴-۳۷ هفته در بیمارستان موسوی زنجان انجام گرفت. با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت که کراتینین و  $\beta$ HCG در زنان با پارگی زودرس کیسه آب، به صورت معناداری بالاتر می‌باشد. در این مطالعه صحت تشخیصی کراتینین به مراتب بالاتر از  $\beta$ HCG بود. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه محمد و همکار (۲۰۱۱) و مطالعه عثمان و همکار (۲۰۱۴) صحت تشخیصی کراتینین بالاتر از  $\beta$ HCG گزارش شد (۱۸، ۱۹).

در مطالعه دارتیل و همکاران (۲۰۱۷) از کیت‌های  $\beta$ HCG با نقطه برش ۲۵ و ۱۰ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر استفاده شد و مشاهده گردید که میزان صحت تشخیصی  $\beta$ HCG با کیت ۲۵ بیشتر از کیت ۱۰ می‌باشد (۲۳). در مطالعه کریمان و همکاران (۲۰۰۷) نشان داده شد که در نقطه برش  $\beta$ HCG ۲۲/۳۲ مادران باردار ۴۱-۱۴ هفته میزان صحت تشخیصی بالایی برای پارگی کیسه آب دارد (۲۱). در مطالعه الدالی و همکاران (۲۰۱۹) که صحت تشخیصی  $\beta$ HCG بین زنان ۳۸-۱۷ هفته انجام شده بود؛ در نقطه برش ۳۲ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی ۹۴٪ گزارش شد (۲۲). در مطالعه بوزاری و همکاران (۲۰۱۸) که بر روی ۱۲۰ مادر ۴۱-۲۸ هفته انجام شد، در نقطه برش ۳۹/۵ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر برای  $\beta$ HCG میزان حساسیت ۹۸٪، ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۸۲٪ و ارزش اخباری منفی ۹۹٪ بود (۱۶). در مطالعه قاسمی و همکاران (۲۰۱۶) که بر روی مایع سرویکوواژینال ۱۶۰ زن باردار ۴۰-۲۸ هفته انجام شد، میزان  $\beta$ HCG در نقطه برش ۲۵/۵ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر حساسیت ۸۷/۵٪، ویژگی ۸۶٪، PPV ۸۶/۴٪ و NPV ۸۷/۳٪ داشت (۱۷). در مطالعه اسیم و همکاران (۲۰۰۳) نشان داده شد که  $\beta$ HCG در نقطه برش ۶۵، میزان حساسیت کمتر و ویژگی بالاتری جهت تشخیص پارگی کیسه آب دارد (۲۰). در مطالعه کریمان و همکاران (۲۰۰۷) نیز مشخص شد هر دو روش کمی و کیفی  $\beta$ HCG در تشخیص پارگی کیسه آب در زنان ۴۱-۱۴ هفته ارزش تشخیصی بالایی دارد (۲۱). همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، مطالعه حاضر بر روی زنان پره‌ترم که با شکایت آبریزش مراجعه کرده بودند، انجام شد، درحالی‌که در سایر مطالعات سن بارداری افراد ترم و پره‌ترم را پوشش می‌دهد، لذا تفاوت موجود در نقطه برش و صحت تشخیصی ممکن است به دلیل تفاوت‌های ذکر شده باشد.

جدول ۴- مقایسه مطالعه حاضر با سایر مطالعات در صحت تشخیصی کراتینین و  $\beta$ HCG در پارگی کیسه آب

مطالعات	هفته بارداری (هفته)	کراتینین	میانگین $\pm$ انحراف معیار	نقطه برش (یونیت در میلی‌لیتر)	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)
مطالعه حاضر	۲۴-۳۷	کراتینین	۰/۵۲ $\pm$ ۰/۵۲	۰/۱۳۵	۹۱/۷	۵۶/۱	۳۹/۷۵	۹۵/۵۲
		$\beta$ HCG	۴۸۵/۸۲ $\pm$ ۸۹۹/۹۵	۲۶/۷۸	۵۸/۳	۶۳/۲	۳۳/۳	۸۲/۷۵
بوزری و همکاران (۲۰۱۸) (۱۶)	۲۸-۴۱	کراتینین	۰/۸۵ $\pm$ ۰/۸	۲۰/۳۳	۹۱	۸۲	۷۱	۹۵
		$\beta$ HCG	۳۵۳/۲۲ $\pm$ ۲۵۵/۸۰	۳۹/۵	۹۸	۸۲	۷۳	۹۹
قاسمی و همکاران (۲۰۱۶) (۱۷)	۲۸-۴۰	کراتینین	۰/۸۶ $\pm$ ۰/۶۸	۰/۲۵	۷۴/۶	۸۵	۸۳	۷۷/۲
		$\beta$ HCG	۲۰۳/۱۸۰ $\pm$ ۱۸۰/۹	۲۰/۵	۸۷/۵	۸۶	۸۶/۴	۸۷/۳
محمد و مصطفی (۲۰۱۱) (۱۸)	۲۸-۴۰	کراتینین	۱/۲۳ $\pm$ ۰/۳۲	۰/۳۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
		$\beta$ HCG	-	۲۰	۸۳	۱۰۰	۱۰۰	۸۵/۶
عثمان و الغزالی (۲۰۱۴) (۱۹)	۲۶-۴۰	کراتینین	۱/۱ $\pm$ ۰/۳۸	۰/۲۳	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
		$\beta$ HCG	-	۲۰	۸۳	۱۰۰	۱۰۰	۸۵/۶
اسیم و همکاران (۲۰۰۳) (۲۰)	۱۴-۴۱	$\beta$ HCG	۹۵	۶۵	۶۸	۹۵	۸۲	۹۰
کریمان و همکاران (۲۰۰۷) (۲۱)	۱۴-۴۱	$\beta$ HCG	۲۵۰/۶۰ $\pm$ ۱۱۸/۶	۲۲/۳۲	۹۵/۳	۹۷/۷	۹۷/۶	۹۵/۵

۹۴	۹۴	۹۴	۹۴	۳۲	-	βHCG	۱۷-۳۸	الدالی و همکاران (۲۰۱۹) (۲۲)
۷۰/۸	۵۲/۳	۴۳/۶	۷۷/۱	۱۰	-	βHCG	۲۴-۳۹	دارتیل و همکاران (۲۰۱۷) (۲۳)
۷۲/۹	۶۶/۶	۸۷/۱	۴۴/۴	۲۵				
۸۹/۱	۸۹/۹	۹۰	۸۹	۰/۱۲	۰/۵۱±۰/۳۱	کراتینین	۲۴ تا ۳۶ هفته و ۶ روز	گزر و همکاران (۲۰۱۷) (۲۴)
۹۸/۸	۱۰۰	۱۰۰	۹۸/۷	۰/۱۴	۰/۴±۰/۲	کراتینین	۲۸-۴۰	سخت و همکاران (۲۰۱۲) (۱۱)
۹۶	۱۰۰	۱۰۰	۹۹/۷	۰/۵	۱/۷۴±۰/۸	کراتینین	۲۸-۴۰	زنجانی و حقیقی (۲۰۱۲) (۲۵)
۹۰/۷۴	۹۷/۸۷	۹۳/۸۳	۹۰	۰/۳	۰/۶۷±۰/۳۱	کراتینین	۲۸-۴۲	بگام و همکاران (۲۰۱۷) (۲۶)

در مطالعه بوذری و همکاران (۲۰۱۸) نیز در نقطه برش ۲۰/۳۳ میلی گرم بر دسی لیتر کراتینین، حساسیت، ویژگی، PPV و NPV به ترتیب ۰/۹۸، ۰/۸۲، ۰/۷۳ و ۰/۹۹ بود (۱۶). در مطالعه قاسمی و همکاران (۲۰۱۶) نیز میزان حساسیت، ویژگی، PPV و NPV کراتینین در نقطه برش ۰/۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر به ترتیب ۰/۶، ۰/۷۴، ۰/۸۵، ۰/۸۳ و ۰/۷۷/۲ گزارش شد (۱۷). در مطالعه گورباز و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی ۵۴ مادر کیسه آب پاره (پولینگ مثبت) و ۳۴ مادر کیسه آب سالم انجام شد، صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی قبل از وقوع لیبر (PROM) در نقطه برش ۰/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر، ۱۰۰٪ محاسبه شد (۲۷). در مطالعه سخت و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۱۶۰ مادر باردار ۲۴-۴۰ هفته انجام شده بود؛ افراد در سه گروه کیسه آب پاره (پولینگ و فرن هر دو مثبت)، مشکوک به پارگی کیسه آب (پولینگ یا فرن تنها یک مورد مثبت) و کیسه آب سالم (پولینگ و فرن هر دو منفی) تقسیم شدند. صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در نقطه برش ۰/۱۴ میلی گرم بر دسی لیتر، ۸۷/۱٪ گزارش شد (۱۱). با وجود نقطه برش تقریباً مساوی با دو مطالعه ذکر شده، میزان صحت تشخیصی در مطالعه حاضر برای کراتینین در تشخیص PPRM کمتر بود (۷۷/۳۱٪) که می‌تواند ناشی از تفاوت در جامعه هدف، سن بارداری و نوع نمونه‌گیری باشد.

در مطالعه بوذری و همکاران (۲۰۱۸) نیز در نقطه برش ۲۰/۳۳ میلی گرم بر دسی لیتر کراتینین، حساسیت، ویژگی، PPV و NPV به ترتیب ۰/۹۸، ۰/۸۲، ۰/۷۳ و ۰/۹۹ بود (۱۶). در مطالعه قاسمی و همکاران (۲۰۱۶) نیز میزان حساسیت، ویژگی، PPV و NPV کراتینین در نقطه برش ۰/۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر به ترتیب ۰/۶، ۰/۷۴، ۰/۸۵، ۰/۸۳ و ۰/۷۷/۲ گزارش شد (۱۷). در مطالعه گورباز و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی ۵۴ مادر کیسه آب پاره (پولینگ مثبت) و ۳۴ مادر کیسه آب سالم انجام شد، صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی قبل از وقوع لیبر (PROM) در نقطه برش ۰/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر، ۱۰۰٪ محاسبه شد (۲۷). در مطالعه سخت و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۱۶۰ مادر باردار ۲۴-۴۰ هفته انجام شده بود؛ افراد در سه گروه کیسه آب پاره (پولینگ و فرن هر دو مثبت)، مشکوک به پارگی کیسه آب (پولینگ یا فرن تنها یک مورد مثبت) و کیسه آب سالم (پولینگ و فرن هر دو منفی) تقسیم شدند. صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در نقطه برش ۰/۱۴ میلی گرم بر دسی لیتر، ۸۷/۱٪ گزارش شد (۱۱). با وجود نقطه برش تقریباً مساوی با دو مطالعه ذکر شده، میزان صحت تشخیصی در مطالعه حاضر برای کراتینین در تشخیص PPRM کمتر بود (۷۷/۳۱٪) که می‌تواند ناشی از تفاوت در جامعه هدف، سن بارداری و نوع نمونه‌گیری باشد.

در مطالعه گزر و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی ۱۰۰ زن باردار ۲۴-۳۷ هفته مبتلا به PPRM به صورت مورد شاهدهی انجام شد، سن بارداری، نقطه برش گزارش شده، حساسیت و ارزش اخباری منفی در محدوده مطالعه حاضر بود. در مطالعه حاضر میزان ویژگی و ارزش

در مطالعه بوذری و همکاران (۲۰۱۸) نیز در نقطه برش ۲۰/۳۳ میلی گرم بر دسی لیتر کراتینین، حساسیت، ویژگی، PPV و NPV به ترتیب ۰/۹۸، ۰/۸۲، ۰/۷۳ و ۰/۹۹ بود (۱۶). در مطالعه قاسمی و همکاران (۲۰۱۶) نیز میزان حساسیت، ویژگی، PPV و NPV کراتینین در نقطه برش ۰/۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر به ترتیب ۰/۶، ۰/۷۴، ۰/۸۵، ۰/۸۳ و ۰/۷۷/۲ گزارش شد (۱۷). در مطالعه گورباز و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی ۵۴ مادر کیسه آب پاره (پولینگ مثبت) و ۳۴ مادر کیسه آب سالم انجام شد، صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در تشخیص پارگی پرده‌های جنینی قبل از وقوع لیبر (PROM) در نقطه برش ۰/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر، ۱۰۰٪ محاسبه شد (۲۷). در مطالعه سخت و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۱۶۰ مادر باردار ۲۴-۴۰ هفته انجام شده بود؛ افراد در سه گروه کیسه آب پاره (پولینگ و فرن هر دو مثبت)، مشکوک به پارگی کیسه آب (پولینگ یا فرن تنها یک مورد مثبت) و کیسه آب سالم (پولینگ و فرن هر دو منفی) تقسیم شدند. صحت تشخیصی کراتینین مایع سرویکوواژینال در نقطه برش ۰/۱۴ میلی گرم بر دسی لیتر، ۸۷/۱٪ گزارش شد (۱۱). با وجود نقطه برش تقریباً مساوی با دو مطالعه ذکر شده، میزان صحت تشخیصی در مطالعه حاضر برای کراتینین در تشخیص PPRM کمتر بود (۷۷/۳۱٪) که می‌تواند ناشی از تفاوت در جامعه هدف، سن بارداری و نوع نمونه‌گیری باشد.

در مطالعه بگام و همکاران (۲۰۱۷) بر روی زنان باردار ۲۸-۴۲ هفته انجام شد، در زنان مبتلا به PROM

کیسه آب (قبل از ترم) مراجعه کرده بودند، به‌طور معناداری بالاتر بود. حساسیت کراتینین به مراتب بالاتر از  $\beta$ HCG بوده، ولی دقت کلی هر دو آزمایش در تشخیص PPRM پایین بود که می‌تواند ناشی از محدودیت‌های موجود در مطالعه باشد. لذا مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر در افراد زیر ۳۷ هفته جهت یافتن نقطه برشی با بالاترین صحت تشخیصی در افراد پره‌ترم پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه دانشجویی (A-11-421-6) و کد کمیته اخلاق (IR.ZUMS.REC.1396.295) مصوب دانشگاه علوم پزشکی زنجان است. بدین‌وسیله از پرسنل مامایی بیمارستان آیت‌الله موسوی شهر زنجان و تمام مادران بارداری که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

اخباری مثبت کمتر از مطالعه گزر بود. در مطالعه گزر گروه کنترل برخلاف مطالعه حاضر افراد بدون شکایت آبریزش بودند و نحوه تشخیص پارگی زودرس کیسه آب در دو مطالعه متفاوت بود (۲۴).

با توجه به دانش موجود، مطالعه حاضر جزء معدود مطالعات انجام شده بر روی افراد پره‌ترم بوده که از نقاط قوت مطالعه است. از نقاط ضعف مطالعه حاضر علاوه بر تعداد نمونه‌ها، می‌توان به نبود گروه کنترل (بدون علائم آبریزش) اشاره کرد. مطالعات صحت تشخیصی این دو مارکر در سنین بارداری پره‌ترم اندک است، لذا مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر در افراد زیر ۳۷ هفته جهت یافتن نقطه برش با بالاترین صحت تشخیصی در این گروه پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مشاهده شد که غلظت کراتینین و  $\beta$ HCG در مایع سرویکوواژینال افراد PPRM نسبت به افراد کیسه آب سالم که با شکایت پارگی

### منابع

- Dayal S, Hong PL. Premature Rupture Of Membranes. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
- Kayiga H, Lester F, Amuge PM, Byamugisha J, Autry AM. Impact of mode of delivery on pregnancy outcomes in women with premature rupture of membranes after 28 weeks of gestation in a low-resource setting: A prospective cohort study. *PLoS one* 2018; 13(1):e0190388.
- Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Archivos argentinos de pediatría* 2018; 116(4):e575-81.
- Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. *In: Seminars in perinatology* 2017; 41(7): 409-419.
- Assefa NE, Berhe H, Girma F, Berhe K, Berhe YZ, Gebreheat G, et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study. *BMC pregnancy and childbirth* 2018; 18(1):1-7.
- Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabor rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(10).
- Practice bulletin no. 172: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2017; 128(04):e165-77.
- Haseli A, Afshar B. The Accuracy of Sanitary Pad of Nitrazine Test in the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes. *International Journal of Health Studies* 2019; 4(4).
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*. 25<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
- Elçi E, Güneş Elçi G, Sayan S. Comparison of the accuracy and reliability of the AmniSure, AMNIOQUICK, and AL-SENSE tests for early diagnosis of premature rupture of membranes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2020; 149(1):93-7.
- Sekhvat L, Firouzabadi RD, Mojiri P. Practicability of vaginal washing fluid creatinine level in detecting premature rupture of membranes. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 286(1):25-8.
- Ibeto L, Antonopoulos A, Grassi P, Pang PC, Panico M, Bobdiwala S, et al. Insights into the hyperglycosylation of human chorionic gonadotropin revealed by glycomics analysis. *PLoS one* 2020; 15(2):e0228507.
- Oliveira FR, Barros EG, Magalhaes JA. Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. *Brazilian journal of medical and biological research* 2002; 35(2):215-22.



14. Pitkin RM, Zwirek SJ. Amniotic fluid creatinine. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1967; 98(8):1135-9.
15. Kim HS, Pyun JC. Hyper sensitive strip test with chemi-luminescence signal band. Procedia Chemistry 2009; 1(1):1043-6.
16. Bouzari Z, Shahhosseini R, Mohammadnetaj M, Barat S, Yazdani S, Hajian-Tilaki K. Vaginal discharge concentrations of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, creatinine, and urea for the diagnosis of premature rupture of membranes. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2018; 141(1):97-101.
17. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta subunit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. Turkish journal of obstetrics and gynecology 2016; 13(2):62.
18. Mohamed A, Mostafa W. The Value of Measurement of Vaginal Fluid Urea, Creatinine & Beta HCG in the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes. KAJOG 2011; 2:41-7.
19. Osman OM, Elghazaly M. Can vaginal washing fluid urea, creatinine and qualitative  $\beta$ -hCG diagnose suspected premature rupture of membranes?. Open Journal of Obstetrics and Gynecology 2014; 4(15):967.
20. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of  $\beta$ -HCG in vaginal washing fluid. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2003; 107(1):37-40.
21. Kariman NS, Jafari E, Moghadam HR, Majd HA, Mortazavi M. Comparing the diagnostic power of qualitative and quantitative measurements of  $\beta$ -hCG in cervicovaginal washing-fluid for the diagnosis of PROM. Journal of Reproduction & Infertility 2007; 8(1):30-8.
22. Eldaly A, Omran E, Youssef MA, Abdallah A, Metwally A, Haggag H, et al. Use of beta subunit of human chorionic gonadotropin assay as a diagnostic tool for prelabor rupture of membranes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2019; 32(12):1965-70.
23. Dartibale CB, Uchimura NS, Nery L, Schumeish AP, Uchimura LY, Santana RG, et al. Qualitative determination of human chorionic gonadotropin in vaginal washings for the early diagnosis of premature rupture of fetal membranes. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2017; 39(7):317-21.
24. Gezer C, Ekin A, Golbasi C, Kocahakimoglu C, Bozkurt U, Dogan A, et al. Use of urea and creatinine levels in vaginal fluid for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes and delivery interval after membrane rupture. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2017; 30(7):772-8.
25. Zanjani MS, Haghghi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2012; 38(3):505-8.
26. Begum J, Samal SK, Ghose S, Niranjana G. Vaginal fluid urea and creatinine in the diagnosis of premature rupture of membranes in resource limited community settings. Journal of family & reproductive health 2017; 11(1):43-9.
27. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. International journal of gynaecology and obstetrics 2004; 85(3):270-1