

## تغییرات فیبرینوژن و (C-Reactive-Protein) CRP در پره اکلامپسی خفیف و شدید

شهلا یزدانی<sup>۱</sup> (MD)، زینت السادات بوذری<sup>۲\*</sup> (MD)، هدی مجد<sup>۳</sup> (MD)

۱- گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۸/۹/۱۸، اصلاح: ۸۸/۱۲/۱۹، پذیرش: ۸۹/۳/۱۲

### خلاصه

**سابقه و هدف:** پره اکلامپسی از بیماریهای شایع دوران حاملگی می باشد که با پروتئینوری و فشارخون بالا می تواند عوارض جدی و حتی مرگ و میر را برای مادر و نوزاد به همراه داشته باشد. اختلال سلولهای اندوتلیال و التهاب نقش مهمی در مکانیسم پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی دارند. پاسخ التهابی سیستمیک سیستم ایمنی هم سیستمهای انعقادی و هم فیبریولیتیک را درگیر می کند. لذا این مطالعه به منظور تعیین ارتباط فیبرینوژن و CRP بعنوان واسطه های پاسخ التهابی با شدت پره اکلامپسی انجام شده است.

**مواد و روشها:** این مطالعه مقطعی بر روی ۴۴ خانم باردار سالم، ۳۵ مورد پره اکلامپسی خفیف و ۱۹ مورد پره اکلامپسی شدید مراجعه کننده به بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل با حاملگی اول، تک قلو، سن بالای ۱۵ سال و سن حاملگی بین ۳۰-۴۰ هفته که طی یک هفته قبل از نمونه گیری نیز بنامتازون دریافت نکرده بودند، انجام شد. تشخیص پره اکلامپسی براساس  $BP \geq 140/90$  و پروتئینوری Trace و بیشتر بود. نمونه خون از همه بیماران جهت اندازه گیری CRP و فیبرینوژن گرفته شد و به آزمایشگاه واحد فرستاده شد. سپس گروهها با هم مقایسه شدند.

**یافته ها:** میانگین CRP بین گروه کنترل ( $2/28 \pm 0/81$ ) و پره اکلامپسی خفیف ( $4/91 \pm 5/99$ ) اختلاف معنی داری داشت ( $p=0/03$ ) درحالی که اختلاف معنی داری بین میانگین CRP گروه کنترل ( $2/28 \pm 0/81$ ) و پره اکلامپسی شدید ( $3/8 \pm 3/05$ ) وجود نداشت. میانگین فیبرینوژن در گروه کنترل ( $360/5 \pm 62/35$ ) با پره اکلامپسی خفیف ( $344/71 \pm 65/07$ ) و پره اکلامپسی شدید ( $340/95 \pm 78/62$ ) اختلاف معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که CRP در بیماران پره اکلامپسی خفیف نسبت به گروه کنترل افزایش داشته ولی ارتباط معنی داری بین سطح فیبرینوژن با پره اکلامپسی خفیف و شدید مشاهده نگردید.

**واژه های کلیدی:** پره اکلامپسی، فیبرینوژن، CRP.

### مقدمه

یا التهابی حاملگی یا کمبودهای تغذیه ای و تاثیرات ژنتیکی می باشد (۲). اختلال سلولهای اندوتلیال و التهاب نقش مهمی در مکانیسم پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی دارد. یک پاسخ التهابی سیستمیک هم سیستم ایمنی و هم سیستم های انعقادی و فیبریولیتیک را درگیر می کند (۳). واسطه های یک پاسخ التهابی که در پره اکلامپسی تغییر می کند شامل افزایش CRP و سیتوکین های التهابی است (۴-۸)، همچنین خطر ایجاد پره اکلامپسی با افزایش تیترا CRP بیشتر

اختلالات افزایش فشارخون از جمله پره اکلامپسی که در سیر حاملگی رخ می دهد، اختلالات شایعی هستند که همراه با خونریزی و عفونت، تریاد مرگ آوری را تشکیل می دهند که قسمت اعظم موربیدیتی و مرگ و میر مرتبط با حاملگی را باعث می شود (۱). علل احتمالی در ایجاد و تشدید پره اکلامپسی تهاجم تروفوبلاستیک غیر طبیعی به عروق رحم، عدم تحمل ایمونولوژیک بین بافت های مادری و جنینی جفتی، تطابق نادرست مادر با تغییرات قلبی - عروقی

این مقاله حاصل پایان نامه خانم هدی مجد دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۶۷۵۱۹۴ بابل می باشد.  
\* مسئول مقاله:

e-mail: z\_b412003@yahoo.com

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، گروه زنان و زایمان، تلفن: ۰۱۱۱-۲۳۳۸۳۰۱-۴

**جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سطح فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، CRP (g/dl) و فیبرینوژن (mg/dl) در سه گروه کنترل و پره اکلامپسی خفیف و شدید**

گروهها	کنترل	پره اکلامپسی خفیف	پره اکلامپسی شدید
متغیرها	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
CRP	۳/۲۸±۰/۸۱	۴/۹۱±۵/۹۹*	۳/۸±۳/۰۵
فیبرینوژن	۳۶۰/۵±۶۲/۳۵	۳۴۴/۷۱±۶۵/۰۷	۳۴۰/۹۵±۷۸/۶۲
فشارخون سیستولیک	۱۰۹/۷۷±۹/۷۶	۱۳۷/۴۳±۶/۱**	۱۴۹/۲۱±۱۷/۳۴**
فشارخون دیاستولیک	۶۷/۵±۹/۲۹	۸۵/۴۳±۶/۵۷	۸۶/۳۲±۱۰/۱۱

\* p<۰/۰۵ \*\* p<۰/۰۱

### بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که سطح CRP در گروه پره اکلامپسی خفیف بطور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود در حالی که اختلاف معنی داری بین میانگین CRP گروه کنترل و پره اکلامپسی شدید وجود نداشت. در مطالعه ای که توسط Swellam و همکاران انجام شد، ۸۰ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی، ۵۵ حاملگی با فشارخون نرمال و ۵۰ زن سالم غیر حامله مورد بررسی قرار گرفتند که مقادیر CRP در افراد مبتلا به پره اکلامپسی بطور معنی داری بیشتر از دو گروه دیگر بود (۱۱). در مطالعه دیگری که توسط Ustun و همکاران که به منظور اندازه گیری سطح CRP در ۲۶ بیمار با حاملگی نرمال، ۲۶ بیمار با پره اکلامپسی خفیف و ۲۶ بیمار با پره اکلامپسی شدید انجام شد، سطح CRP در بیماران با پره اکلامپسی خفیف و شدید بطور معنی داری بیشتر از حاملگی نرمال بود (۳). همچنین در مطالعه Paternoster و همکارانش سطح CRP به طور مشخص در افراد دارای پره اکلامپسی و سندرم HELLP و فشار خون گذرای حاملگی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود (۷). در مطالعه Batashki و همکاران که CRP پلاسما در ۳۰ خانم حامله با فشارخون نرمال و ۳۰ نفر خانم حامله با پره اکلامپسی اندازه گیری شد میزان CRP در بیماران با پره اکلامپسی بالاتر بود (۶). مقایسه نتایج این مطالعه با سایر مطالعات انجام شده بیانگر این مسئله می باشد که میزان CRP در پره اکلامپسی شدید بالاتر از گروه کنترل می باشد ولی از نظر آماری معنی دار نیست که احتمالاً بخاطر تعداد نمونه کمتر در گروه مورد مطالعه می باشد.

در مطالعه حاضر سطح فیبرینوژن در گروه کنترل بالاتر از افراد با پره اکلامپسی شدید و پره اکلامپسی خفیف بود ولی اختلاف معنی داری بین آنها وجود نداشت. در مطالعه ای که توسط Belo و همکاران به منظور اندازه گیری سطح فیبرینوژن در ۵۶ خانم حامله با فشار خون نرمال و ۳۷ خانم حامله با پره اکلامپسی طی سه ماهه سوم بارداری انجام شد، سطح فیبرینوژن در دو گروه مثل هم بود (۱۰). در مطالعه portelinha و همکاران سطح فیبرینوژن در دو گروه با سابقه پره اکلامپسی و زنان با سابقه حاملگی نرمال اختلاف معنی داری نداشت (۱۲) که نتایج دو مطالعه فوق شبیه نتایج این مطالعه می باشد. در مطالعه Williams و همکارانش که سطح فیبرینوژن در ۳ گروه ۴۴ نفری از زنان، گروه

می شود (۹). اگرچه محققین سطح فیبرینوژن را ارزیابی کردند (۱۰) ولی مطالعات کمتری ارتباط بین میزان CRP و فیبرینوژن با شدت پره اکلامپسی را بررسی کردند. در یک مطالعه با افزایش شدت پره اکلامپسی میزان CRP و فیبرینوژن بالاتر بود (۳). لذا این مطالعه با هدف تعیین سطح فیبرینوژن و CRP سرم در بیماران حامله با پره اکلامپسی و بررسی میزان آن با شدت پره اکلامپسی انجام شد.

### مواد و روشها

این مطالعه مقطعی در بخش زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل بر روی ۴۴ خانم باردار سالم، ۳۵ مورد پره اکلامپسی خفیف و ۱۹ مورد پره اکلامپسی شدید انجام شد. خانم های با حاملگی اول تک قلو، سن بالای ۱۵ سال، سن حاملگی بین ۳۰-۴۰ هفته، بدون بیماریهای مزمن (دیابت، بیماری قلبی و کلیوی)، عدم پارگی زودرس کیسه آب، درد زایمان، عفونتهای حاد (پیلونفریت) و خونریزی وارد مطالعه شدند. نمونه خون از تمام بیماران جهت اندازه گیری CRP و فیبرینوژن گرفته شد و به آزمایشگاه واحد فرستاده شد. CRP به روش نفولتری با کیت شرکت Binding site کشور انگلستان و فیبرینوژن به روش انعقادی با کیت شرکت مهسا یاران اندازه گیری شد. بیماران طی یک هفته قبل از نمونه گیری، بتامتازون دریافت نکرده بودند. تشخیص پره اکلامپسی خفیف براساس  $BP \geq 140/90$  و پروتئینوری Trace و بیشتر و پره اکلامپسی شدید براساس  $BP \geq 160/110$  یا پروتئینوری  $+2$  و یا بالاتر و یا یکی از علائم سردرد، تاری دید، درد اپی گاستر، IUGR (تاخیر رشد داخل رحمی جنینی)، ادم ریه، کوری، کما، افزایش آنزیم های کبدی، افزایش کراتینین سرم، افزایش بیلی روبین سرم، کاهش پلاکت، اولیگوری و تشنج بود (۱). اطلاعات بدست آمده توسط آزمونهای آماری Mann-whitney Kruskal - wallis و Anova مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

میانگین سن مادران در گروه کنترل، پره اکلامپسی خفیف و پره اکلامپسی شدید به ترتیب  $24/16 \pm 3/63$ ،  $25/71 \pm 6/32$  و  $25/84 \pm 5/6$  سال بود که میانگین سن مادران در این سه گروه از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p = 0/313$ ). همچنین سن حاملگی مادران بین ۳۰-۴۰ هفته پراکنده بوده و میانگین سن حاملگی در گروه کنترل، پره اکلامپسی خفیف و پره اکلامپسی شدید به ترتیب  $36/16 \pm 2/25$ ،  $37/06 \pm 2/16$  و  $37/11 \pm 2/18$  هفته بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند ( $p = 0/13$ ). فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در دو گروه پره اکلامپسی خفیف و شدید بالاتر بود که از نظر آماری معنی دار بود (جدول شماره ۱).

میانگین CRP بین گروه کنترل و پره اکلامپسی خفیف اختلاف معنی داری داشت ( $p = 0/03$ ) و ولی اختلاف معنی داری بین میانگین CRP گروه کنترل و پره اکلامپسی شدید وجود نداشت ( $p = 0/15$ ). سطح فیبرینوژن بین گروه کنترل ( $360/5 \pm 62/35$ )، پره اکلامپسی خفیف ( $344/77 \pm 65/07$ ) پره اکلامپسی شدید ( $340/95 \pm 78/62$ ) تفاوتی نداشت (جدول شماره ۱).

این مطالعه که CRP در بیماران پره اکلامپسی خفیف نسبت به گروه کنترل افزایش داشت ولی در گروه پره اکلامپسی شدید نسبت به گروه کنترل با اینکه افزایش داشته ولی از نظر آماری معنی دار نبود و همچنین ارتباط معنی داری بین سطح فیبرینوژن در پره اکلامپسی خفیف و شدید نسبت به گروه کنترل مشاهده نگردید، پیشنهاد می گردد که بررسی سطح CRP و فیبرینوژن بخصوص در گروه پره اکلامپسی شدید، با تعداد نمونه بیشتری انجام شود.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه بابل حمایت مالی از تحقیق و پرسنل بخش زایشگاه بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل بخاطر همکاری در انجام مطالعه قدردانی می گردد.

اول زنان مبتلا به پره اکلامپسی، گروه دوم با حاملگی نرمال و گروه سوم با حاملگی عارضه دار (کلستاز، لوپوس وسابقه ترمبوز ورید عمقی) اندازه گیری شد، میانگین فیبرینوژن، در زنان با پره اکلامپسی بطور معنی داری بالاتر از زنان با حاملگی نرمال یا حاملگی با عارضه بود (۱۳). در مطالعه ای که توسط Heilmann و همکاران انجام شد، ۵۰ مورد پره اکلامپسی شدید با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته و ۶۱ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی با سن حاملگی ترم مورد بررسی قرار گرفتند که فیبرینوژن در گروه پره اکلامپسی شدید بالاتر بود (۱۴).

همچنین در مطالعه ای که توسط Ustun و همکارانش انجام شد سطح فیبرینوژن در بیماران پره اکلامپسی خفیف و شدید بطور معنی داری بیشتر از حاملگی نرمال بود (۳). این اختلاف بین مطالعات مختلف ممکن است به دلیل تغییرات نژادی یا مربوط به وضعیت جغرافیایی منطقه ای باشد. با توجه به نتایج

## Fibrinogen and C-Reactive-Protein Variation in Mild and Severe Preeclampsia

Sh. Yazdani (MD)<sup>1</sup>, Z. Bouzari (MD)<sup>2\*</sup>, H. Majd (MD)<sup>3</sup>

1. Department of Gynecology & Obstetrics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci;12(4); Oct-Nov 2010

Received: Dec 9<sup>th</sup> 2009, Revised: Mar 10<sup>th</sup> 2010, Accepted: Jun 2<sup>nd</sup> 2010.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Preeclampsia is one of the most prevalent diseases in pregnancy that include proteinuria and hypertension and can be associated with morbidity and mortality in mother and neonate. Endothelial cell dysfunction and inflammation are considered to have a crucial role in the pathophysiologic mechanism of preeclampsia. A systemic inflammatory response involves both the immune system and the clotting and fibrinolytic system. The aim of this study was to determine the association of fibrinogen and C-reactive protein (CRP) with the severity of preeclampsia.

**METHODS:** This cross-sectional study was performed on 44 normal pregnant women, 35 cases with mild preeclampsia and 19 cases with severe preeclampsia that referred to Shahid Yahyanejad hospital, Babol, Iran. All of patients were primigravida and single pregnancy, cases over the age of 15 and gestational age of 30 to 40 weeks. Patients didn't receive betamethasone in last week. The diagnosis of preeclampsia is made whose blood pressure reaches 140/90 mmHg or greater with proteinuria (trace or greater in random urine samples). Blood sample were taken from all subjects to measure CRP and fibrinogen and send to single laboratory. Then the groups were compared.

**FINDINGS:** The mean of CRP was significantly different in control ( $2.28 \pm 0.81$ ) and mild preeclampsia group ( $4.91 \pm 5.99$ ) ( $p=0.03$ ), and there was not significant difference between control ( $2.28 \pm 0.81$ ) and severe preeclampsia group ( $3.8 \pm 3.05$ ). The mean of fibrinogen was not significantly different in control group ( $360.5 \pm 62.35$ ) and mild preeclampsia ( $344.71 \pm 65.07$ ) and severe preeclampsia groups ( $340.95 \pm 78.62$ ).

**CONCLUSION:** Results show that CRP increased in mild preeclampsia in comparison with control group but there was not significant difference between fibrinogen level in control group with mild and severe preeclampsia.

**KEY WORDS:** Preeclampsia, Fibrinogen, CRP.

\*Corresponding Author;

Address: Office of Gynecology & Obstetrics Department, Ayatollah Roohani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 2238301-4

E-mail: Z\_b412003@yahoo.com

## References

1. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. William's obstetrics, 22nd ed, New York, McGraw Hill Co 2005; pp:762-4 .
2. Sibai B. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):181-92.
3. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):154-8.
4. Teran E, Escudero C, Moya W, et al. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2001;75(3):243-9.
5. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozean Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil* 2006;124(2):164-7.
6. Batashki I, Milchev N, Topalovska D, Uchikova E, Materva N. C-reactive protein in women with pre-eclampsia. *Akush Ginekol (Sofia)* 2006;45(Suppl 1):47-50.
7. Paternoster DM, Fanilinato S, Stella A, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(3):330-7.
8. Garcia RG, Celedón J, Sierra Laguado J, et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2007;20(1): 98-103 .
9. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004;17(2):154-60.
10. Belo L, Santos Silva A, Rumley A, et al. Elevated tissue plasminogen activator as a potential marker of endothelial dysfunction in preeclampsia : correlation with proteinuria. *BJOG* 2002;109(11):1250-5.
11. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers* 2009;26(3):127-33.
12. Portelinha A, Cerdeira AS, Belo L, et al. Haemostatic factors in women with history of preeclampsia. *Thromb Res* 2009;124 (1):52-6.
13. Williams VK, Griffiths AB, Carbone S, Hague WM. Fibrinogen concentration and factor VIII activity in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(4):415-21.
14. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):285-91.