

ارزیابی جمع‌آوری ادرار ۶ و ۱۲ ساعته جهت تشخیص

پروتئینوری در پره‌اکلامپسی

(بیمارستان میرزا کوچک‌خان، ۸۱-۱۳۸۰)

دکتر فاطمه رحیمی شعراف (استادیار)، دکتر سپیده خلیلیان (دستیار)

گروه جراحی زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بیماری پرفشاری خون حاملگی، بانوان باردار و فرزندان آنها را در خطر مرگ و میر و عوارض قابل توجهی قرار می‌دهد. با وجود تلاش‌های مکرر محققان برای دستیابی به یک روش سریع‌تر تشخیص مقادیر پروتئین در ادرار خانم‌های حامله، ادرار ۲۴ ساعته همچنان استاندارد طلایی است. هدف ما از این مطالعه این بود که آیا نمونه‌های ۶ و ۱۲ ساعته جهت تشخیص پره‌اکلامپسی ارزشی متناسب با نمونه ادرار ۲۴ ساعته دارد یا خیر؟

مواد و روشها: مطالعه بر روی ۴۰ بیمار با اختلالات فشار خون حاملگی که در بخش بیماران باردار بیمارستان میرزا کوچک‌خان بستری بودند انجام گردید. دو نمونه ادرار ۶ ساعته و سپس یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته به صورت پی‌درپی در سه ظرف، مجموعاً به مدت ۲۴ ساعت، از ساعت ۸ صبح تا ۸ صبح روز بعد جمع‌آوری گردید. نتایج پروتئین، حجم، کراتینین، کلیرانس کراتینین و نسبت پروتئین به کراتینین حاصل از نمونه‌های ۶ و ۱۲ ساعته با همدیگر و با نمونه ۲۴ ساعته مقایسه گردید و ضریب همبستگی Pearson و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تعیین گردید.

یافته‌ها: نمونه ۶ ساعت اول دارای حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی ۱۰۰٪ بود (از ۸ صبح تا ۲ بعد از ظهر). نمونه ۶ ساعت دوم دارای حساسیت ۹۶٪، ویژگی ۸۶٪، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۲٪ و ۹۲٪ بود. نمونه ۱۲ ساعت اول دارای حساسیت ۱۰۰٪، ویژگی ۹۳٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۶٪ و ۱۰۰٪ بود. نمونه ۱۲ ساعت دوم دارای حساسیت ۸۰٪، ویژگی ۹۳٪، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۵٪ و ۷۳٪ بوده است.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتیجه‌گیری نهایی این بود که مقادیر کل پروتئین نمونه‌های ادرار ۶ و ۱۲ ساعته به خصوص نمونه ۶ ساعت اول صبح بعد از بیدار شدن بیمار جهت تشخیص بیماری فشار خون در حاملگی از ارزش قابل توجهی برخوردار است. در مطالعه ما یک ریتم شبانه‌روزی در دفع پروتئین در ادرار ملاحظه شد.

مقدمه

بیماری فشار خون حاملگی ۷٪ از حاملگی‌ها را عارضه‌دار می‌سازد. وجود پروتئینوری بیش از ۳ گرم در ۲۴ ساعت با افزایش مرگ و میر و عقب‌ماندگی رشد دوران جنینی و افزایش عوارض مادری همراه است (۱). هدف ما از این مطالعه بررسی این مسئله بود که آیا می‌توان از جمع‌آوری ادرار در مدت زمان کوتاه‌تر از ۲۴ ساعت که استاندارد طلایی تشخیص پره‌اکلامپسی است، جهت تشخیص این بیماری استفاده کرد. بدیهی است با کوتاه شدن زمان تشخیص علاوه بر کاهش هزینه‌های بستری و آزمایشگاهی، می‌توان هر چه سریع‌تر جهت بیماران تصمیمات لازم را اتخاذ کرده و پیدایش عوارض و پیامدهای ناشی از بیماری در مادران باردار و جنین‌های آنها را به حداقل برسانیم. در سیر بیماری فشار خون حاملگی وجود پروتئین در ادرار لزوم مراقبت مداوم در بیمارستان را دیکته می‌کند (۲). در طول بستری در بیمارستان مطالعات آزمایشگاهی مختلف به حداقل ۴۸ ساعت زمان نیاز دارد که یکی از مهم‌ترین آنها تعیین عملکرد کلیوی است (۳). محققین در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی را در جهت یافتن روشی سریع که بتواند منعکس‌کننده پروتئینوری حقیقی در بیماران پره‌اکلامپسی باشد انجام داده‌اند. Rinhart BK و همکاران (۴) در مطالعه خود که در سال ۱۹۹۹ منتشر کرد جمع‌آوری ادرار ۱۲ ساعته را با ۲۴ ساعته مورد مقایسه قرار داد. نتایج مطالعه او نشان داد که میزان پروتئین ادرار ۱۲ ساعت اول و دوم دارای یک ارتباط قوی بوده ($r=0/89$) و هنگامی که حد مرز ۱۵۰ میلی‌گرم برای نشان دادن پروتئین قابل توجه در ادرار، با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (حد مرز ۳۰۰ میلی‌گرم) مقایسه شد، آزمایش دارای حساسیت ۹۶٪ و ویژگی ۱۰۰٪ خواهد بود.

همچنین Addelberg و همکاران (۵) طی مطالعه خود که در سال ۲۰۰۱ منتشر کردند نشان دادند که جمع‌آوری ادرار ۸ ساعته و ۱۲ ساعته در تشخیص پروتئینوری دارای حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۷٪ است (۵). Keiler M و همکاران در سال ۲۰۰۳ در بررسی ادرار ۱۲ ساعته به نتایج مشابهی دست پیدا کردند (۶). ما نیز در این مطالعه جمع‌آوری ادرار ۶ ساعته در بیماران مبتلا به فشار خون حاملگی را با جمع‌آوری ۲۴ ساعته مورد مقایسه قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه ما ارزیابی تست تشخیصی (process research) بود. زمان انجام مطالعه مرداد ماه ۱۳۸۰ دی‌ماه ۱۳۸۱ بود. تعداد ۴۰ بیمار با سن حاملگی بیش از ۲۰ هفته که طبق دستور پزشک جهت ارزیابی پره‌اکلامپسی نیاز به جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته جهت تأیید یا رد تشخیص پره‌اکلامپسی داشتند وارد این مطالعه شدند. از آنجایی که نهایتاً در سیر تشخیص بیماران خللی وارد نمی‌شد گرفتن رضایت الزامی نبود. تمام بیماران حامله، مراجعه‌کنندگان به بیمارستان میرزا کوچک‌خان بودند که سابقه بیماری کلیوی مزمن با پروتئینوری بیش از ۲ گرم در ۲۴ ساعت نداشتند. بیماران در استراحت نسبی در بخش زایمان بوده و رژیم آنها معمولی بود. روش جمع‌آوری بدین صورت بود که ابتدا ساعت ۸ صبح نمونه ادرار جهت پروتئین تصادفی ارسال شد و سپس جمع‌آوری در سه ظرف با دقت علامت‌گذاری شده آغاز می‌گردید. نمونه ۶ ساعت اول، نمونه ۶ ساعته دوم و نمونه سوم نیز با مدت ۱۲ ساعت به صورت پی‌درپی جمع‌آوری می‌شد. کل جمع‌آوری به مدت ۲۴ ساعت طول می‌کشید. نمونه‌های ادرار جهت آزمایشگاه بیمارستان میرزا کوچک‌خان ارسال و از نظر حجم پروتئین و

$\pm 252/8$ و $230/2 \pm 257$ و $r = 0/89$). هنگامی که حد مرز ۷۵ میلی‌گرم در ۱۲ ساعت، مورد مقایسه قرار می‌گرفت، نمونه ۶ ساعت اول دارای حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی ۱۰۰٪ بوده و نمونه ۶ ساعت دوم حساسیت ۹۶٪، ویژگی ۸۶/۶٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۲/۳٪ و ۹۲/۸٪ داشت. تفاوت میانگین پروتئین ترشح شده در ۱۲ ساعت اول با دوم (به ترتیب $599 \pm 50/6$ و 392 ± 496 از نظر آماری معنی‌دار بوده $(p = 0/005)$ و نمایانگر یک تفاوت شبانه‌روزی در ترشح پروتئین در ادرار ($r = 0/83$). هنگامی که حد مرز ۱۵۰ mg جهت تشخیص پروتئینوری قابل توجه در ادرار ۱۲ ساعته با ادرار ۲۴ ساعته مقایسه گردید (حد مرز ۳۰۰ mg در ۲۴ ساعت)، ۱۲ ساعت اول دارای حساسیت ۱۰۰٪، ویژگی ۹۳/۲٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۶/۱٪ و ۱۰۰٪ بوده و ۱۲ ساعت دوم به حساسیت ۸۰٪، ویژگی ۹۳٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۵/۲٪ و ۷۳٪ دست یافت.

نسبت‌های پروتئین به کراتینین در ۶ ساعت اول و دوم با $r = 0/66$ و در ۱۲ ساعت اول و دوم با $r = 0/61$ نمایانگر ارتباط متوسط بود. حجم کراتینین ادرار و کلیترانس کراتینین بین نمونه‌ها دارای ضریب همبستگی قابل توجهی نبودند.

بحث

هر چند که تلاش‌های مکرری طی سال‌های اخیر انجام گرفته تا از نسبت پروتئین به کراتینین یا یک روش سریع دیگر جهت تعیین پروتئینوری حقیقی در بیماران پره‌اکلامپسی استفاده شود، جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته همچنان استاندارد طلایی است (۴). تصور می‌شود جمع‌آوری‌های کوتاه مدت‌تر به دلیل تغییرات پروتئین در طول ۲۴ ساعت، غیر دقیق هستند. همچنین نشان داده

کراتینین ادرار مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. کراتینین سرم نیز به صورت همزمان اندازه‌گیری می‌شد. کلیترانس کراتینین و نسبت پروتئین به کراتینین طبق روش‌های استاندارد اندازه‌گیری می‌شد. چارت و پرونده‌های بیماران به طور گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفته و تشخیص دقیق با توجه به علائم بیماران، فشار خون، ارزیابی‌های آزمایشگاهی و یادداشت‌های پزشکان، تعیین می‌شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری به کمک نرم‌افزار SPSS-10 وارد رایانه گردید. برای کلیه مقادیر آزمایشگاهی میانگین‌ها تعیین گردید و به کمک آزمون paired test تفاوت بین نمونه‌ها بررسی گردید. ضریب همبستگی Pearson بین نمونه‌ها تعیین گردید که مقادیر بیش از ۰/۷ نمایانگر یک ارتباط قوی در نظر گرفته شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی جهت نمونه‌ها محاسبه شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $28/0 \pm 5/9$ سال و میانگین سن حاملگی در زمان آزمایش $33/1 \pm 2/5$ هفته بود. ۱۴ نفر (۳۵٪) از زنان تحت مطالعه نولی‌پار و ۲۶ نفر (۶۵٪) مولتی‌پار بودند. میانگین فشار خون سیستولی در هنگام مراجعه $150/0 \pm 12$ mmHg و میانگین فشار خون دیاستولی در هنگام مراجعه $96/3 \pm 8/3$ mmHg بود. در صورتی که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بود پره‌اکلامپسی خفیف در نظر گرفته می‌شد و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۲ گرم نمایانگر پره‌اکلامپسی شدید بود (۱). از بیماران تحت مطالعه ۲۴ نفر (۶۰٪) پره‌اکلامپسی خفیف، ۸ نفر (۲۰٪) پره‌اکلامپسی شدید، ۳ نفر (۷/۵٪) پره‌اکلامپسی اضافه شده بر فشار خون مزمن و ۲ نفر (۵٪) فشار خون حاملگی و ۳ نفر (۷/۵٪) فشار خون مزمن داشتند.

دفع کل پروتئین بین اولین و دومین جمع‌آوری پی‌درپی ادرار ۶ ساعته با هم مرتبط بودند (به ترتیب ۲۹۹

جدول شماره ۱- مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در نمونه ۶ ساعت اول و دوم بیماران تحت مطالعه

پارامتر	نمونه ۶ ساعت اول	نمونه ۶ ساعت دوم	ضریب همبستگی
میانگین حجم ادرار (میلی‌لیتر)	۳۶۷/۲۵±۱۷۵/۶	۳۹۴/۷±۱۸۷/۷	۰/۳۳
میانگین پروتئین ادرار (میلی‌گرم در ۶ ساعت)	۲۵۲/۸±۲۹۹	۲۳۰/۲±۲۵۷	۰/۸۹
میانگین کراتینین ادرار (میلی‌گرم در ۶ ساعت)	۱۸۸/۲±۸۲	۱۹۲/۴±۸۰	۰/۳
میانگین کراتینین سرم (میلی‌لیتر در دسی‌لیتر)	۰/۵۸±۰/۱۵	۰/۵۸±۰/۱۵	۰/۹۷
میانگین کلیرانس کراتینین (میلی‌لیتر در دقیقه)	۹۱/۶±۳۶/۲	۹۷/۵±۳۷/۹	۰/۴۱
نسبت پروتئین به کراتینین (میلی‌گرم به گرم)	۱۲۸۶/۳±۱۱۰/۸	۱۱۶۵/۳±۱۱۰/۳/۸	۰/۶۶

جدول شماره ۲- میزان حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی Pr ادرار در نمونه‌های مختلف

پارامتر	Pr بیش از ۷۵ mg در ادرار ۶ ساعت اول	Pr بیش از ۷۵ mg در ادرار ۶ ساعت دوم	Pr بیش از ۱۵۰ mg در ادرار ۱۲ ساعت اول	Pr بیش از ۱۵۰ mg در ادرار ۱۲ ساعت دوم	تست
حساسیت	۱۰۰	۹۶	٪۱۰۰	۸۰	
ویژگی	۱۰۰	۸۶/۶	۹۳/۲	۹۳/۳	
ارزش اخباری مثبت	۱۰۰	۹۲/۳	۹۶/۱	۹۵/۲	
ارزش اخباری منفی	۱۰۰	۹۲/۸	۱۰۰	۷۳/۶	

می‌شوند (۱۱). در مطالعات دیگر که آغاز جمع‌آوری ادرار از بدو ورود بیماران به بیمارستان بوده تغییرات شبانه‌روزی دیده نشده است (۶، ۴). ولی در مطالعه ما که جمع‌آوری از ساعت ۸ صبح شروع می‌شود و طبعاً ۱۲ ساعت دوم از ساعت ۸ شب تا ۸ صبح بود یک تفاوت واضح شبانه‌روزی دیده شد که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/005$). در عین حال پروتئین‌های ادرار دو نمونه ۶ ساعت اول و دوم و ۱۲ ساعت اول و دوم دارای ضریب همبستگی بالاتر از ۰/۷ بودند که نمایانگر یک ارتباط قوی است. نسبت پروتئین به کراتینین در مطالعه ما به یک ضریب همبستگی در حد متوسط دست یافت و سایر پارامترهای حجم و کلیرانس کراتینین همبستگی ضعیفی

شده است که روش‌های سریع dipstick یا spot urinalysis ارتباط ضعیفی با پروتئینوری واقعی ۲۴ ساعته دارند. نسبت پروتئین به کراتینین در بیمارانی که کمتر از ۱ g در ۲۴ ساعت پروتئینوری دارند ارتباط دارد (۷) ولی Boler L و همکاران نشان دادند که با مقادیر بالاتر از ۲ g در ۲۴ ساعت این ارتباط ضعیف‌تر می‌شود (۸). همچنین نتایج ضعیفی با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته دارد. این طور تصور می‌شود که دفع پروتئین در ادرار در طول روز تغییر می‌کند. دفع پروتئین با ایستادن و تحرک که باعث انقباض عروق کلیوی و تغییر نفوذپذیری سد گلومرولی می‌شود تغییر می‌کند (۱۰). تصور می‌شود این تغییرات فیزیولوژیک باعث تغییرات شبانه‌روزی پروتئین در ادرار

کاهش دهد. طبیعتاً بیمارانی که به پره‌اکلامپسی مبتلا نیستند سریع‌تر ترخیص خواهند شد که نتیجه آن هزینه‌های کمتر خواهد بود. همچنین عملکرد بیماران با کوتاه‌تر و ساده‌تر کردن آزمایش پروتئین ادرار بهتر خواهد شد.

در مطالعات قلبی ارزیابی ادرار ۱۲ ساعته (۴) و ارزیابی ادرار ۸ و ۱۲ ساعته (۵) نشان داده‌اند که مقادیر پروتئین، میزان پروتئینوری را به صورت صحیح پیشگویی می‌کند.

به مطالعات بیشتری جهت تأیید نتایج ما و تعیین مقادیر پروتئین برای پیشگویی بیماری و همچنین تعیین شدت پره‌اکلامپسی نیاز هست.

داشتند. کراتینی‌نین سرم نیز همانگونه که انتظار می‌رفت دارای یک $r=0/97$ و ارتباطی قوی بود. مطالعه ما نشان داد که جمع‌آوری ادرار کوتاه مدت‌تر از نظر پروتئین دارای ارزش قابل توجهی در پیشگویی تشخیص بیماری پره‌اکلامپسی است. به خصوص ۶ ساعت اول صبح بعد از بیدار شدن بیمار و دور ریختن ادرار اول صبح دارای حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی ۱۰۰٪ بود.

زمان کوتاه‌تر تشخیص فواید کلینیکی متعددی در بر خواهد داشت از جمله کوتاه کردن زمان تا زایمان و استفاده زودتر از گلوکوکورتیکوئیدها جهت بلوغ ریه جنین. مداخله سریع‌تر می‌تواند عوارض دوران بارداری را

منابع

1. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, HANTH JC, Westrom KD, editors. Williams Obstetrics 21st ed. United States of America : McGraw-Hill companies, Inc. 2001; P: 569-570.

2. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. Br J Obs Gynecol 1999 Aug; 106(8): 767-773.

3. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal-Fetal medicine 4 th ed. United States of America: WB Saunders Company 1999; P: 839.

4. Rinhart BK, et al. A 12-hour urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravida. Journal of perinatology 1999; 19(8): Part 1: 556-558.

5. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurmants in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 805-807.

6. Kieler M, Zehhergren T, Svensson M, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: which sample to use (abs) Br J Obstet Gynecol 2003 Jan; 110(1): 12-17.

7. Jaschevarzky OE, Resenberg RP, Shalit A, Sonder HB, Grunsterin S. Protein/ creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. Obstet Gynecol 1990; 76: 604-606.

8. Boler L, Zbella EA, Glericher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. Obstet Gynecol 1987; 70: 99-100.

9. Meyer NI, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 137-141.

10. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 984-988.

11. Koopman MG, Krediet RT, Zuijderhoadt FMJ, DEM or EAM, Arizz L. A circadianrhythm of preteinuria in patients with a nephritic syndrome. Clin Sci (Colch) 1985; 69: 395-401.