

Hipertansiyonla Seyreden Gebeliklerde Proteinürinin Saptanmasında İdrar Çubukları ve Mikroalbuminürinin Yeri

Gürkan UNCU, Meral C. SÖZER, Osman H. DEVELİOĞLU, Candan CENGİZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Bursa

ÖZET

HİPERTANSİYONLA SEYREDEN GEBELİKLERDE PROTEİNÜRİNİN SAPTANMASINDA İDRAR ÇUBUKLARI VE MİKROALBUMİNÜRİNİN YERİ

İdrar çubukları kullanımı ve mikroalbuminüri tayininin proteinüriyi ölçmede ve hipertansif gebelik komplikasyonlarını sınıflandırmadaki yeri 97 hipertansif gebede değerlendirildi. İdrar çubukları ile ölçüm sonuçlarının 24 saatlik idrardaki proteinüri ile istatistiksel anlamlı bir korrelasyon gösterdiği ($r=0.435$; $p<0.001$), ancak mikroalbuminüri tayini ile 24 saatlik idrardaki protein miktarının ilişkili olmadığı ($r=0.032$; $p>0.05$) saptandı. İdrar çubukları ile belirlenen proteinürinin ve >18 mikrogram/dk mikroalbuminüri ölçümünün 24 saatlik idrarda >300 mg/gün proteinüriyi öngörmekteki yüksek sensitivite (% 98 / % 88) ve negatif prediktif değerleri (% 95 / % 82) ile proteinüri araştırılması için uygun, ancak düşük spesifisite (% 65 / % 41) ve pozitif prediktif değerleri (% 55 / % 54) nedeniyle hipertansiyon sınıflamasında kullanılmak için yetersiz oldukları sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Hipertansif Komplikasyonlar, Proteinüri, İdrar Çubukları, Mikroalbuminüri

SUMMARY

USE OF URINARY DIPSTICKS AND MICROALBUMINURIA IN THE DIAGNOSIS OF PROTEINURIA IN HYPERTENSIVE PREGNANCIES

The use of urinary dipstick and microalbuminuria in diagnosing proteinuria was assessed in 97 hypertensive pregnant women. Proteinuria, as measured in 24-hour urine, correlated significantly with dipstick protein ($r=0.435$; $p<0.001$), but not with microalbuminuria ($r=0.032$; $p>0.05$). Owing to their high sensitivity and negative predictive values, both dipstick protein (98% / 95%) and microalbuminuria (88% / 82%) were found to be useful in predicting proteinuria. Neither, on the other hand, was of help in classifying the hypertensive disorders of pregnancy, because of their low specificity (65% / 41%) and positive predictive values (55% / 54%).

Key Words: Pregnancy, Hypertensive Complications, Proteinuria, Urinary Dipsticks, Microalbuminuria

Perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alan hipertansif gebelik komplikasyonlarının sınıflandırılmasındaki önemli kriterlerden birisi proteinüri varlığı ve miktarıdır (1). Farklı yöntemler kullanılabilse de, proteinüriyi zamana bağlı olarak gösterdiği dalgalanmalardan etkilenmeksizin saptayan en güvenilir yöntem 24 saatlik idrarda ölçümüdür (2). Ancak bu yöntem zaman aldığından, proteinüri tayininde idrar çubuklarının kullanımına da sıklıkla başvurulmaktadır (3). İdrarda rutin yöntemlerle saptanamayan albumin varlığı anlamına gelen mikroalbuminürinin de hipertansif gebelik komplikasyonlarını öngörmeye ve takipte kullanılabileceği iddia edilmiştir (4-6).

Bu çalışma idrar çubukları kullanımı ve mikroalbuminüri tayininin proteinürinin ölçümünde ve hi-

pertansif gebelik komplikasyonlarının sınıflandırılmasındaki yerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kasım 1994 ile Kasım 1995 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'nda takip edilen 97 hipertansif gebe dahil edildi. Vakaların ortalama yaşı 28.9 ± 5.6 , ortalama paritesi $1.2 + 1.7$ idi. Gebelerin 39'u (% 40.2) primipar, 58'i (% 59.8) multipar idi.

Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan veya takipleri esnasında sistolik kan basınçlarında ≥ 30 mmHg ve/veya diastolik kan basınçlarında ≥ 15 mmHg artış saptanan gebeler hipertansiyon tanısı aldılar (1). 24 saatte >300 mg proteinüri anormal kabul edildi (1,3). Hipertansif gebelerden beraberinde ödem veya proteinüri bulunmayan vakalar geçici hipertansiyon ($n=19$; %19.6); hipertansiyonla beraber ödem ve/veya 5 gr/gün'e kadar proteinürisi olanlar hafif preeklamp-

Tablo 1. İdrar Çubukları ile Semikantitatif Proteinüri Ölçüm Sonuçları

Semikantitatif İdrar Proteinü	n	%
(-)	20	20.6
(+)	25	25.8
(++)	22	22.7
(+++)	27	27.8
(++++)	3	3.1

si (n=35; %36.1); kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg, >5 gr/gün proteinürisi veya epigastrik ağrı veya görme bulanıklığı gibi semptomları olanlar ağır preeklampsi (n=17; % 17.5); tipik tonik-klonik konvülsiyon geçiren vakalar eklampsi (n=14; % 14.4) ve gebelik öncesinden beri hipertansif olup, gebelikte ödem ve/veya proteinüri ile beraber tansiyon değerleri artış gösteren vakalar süperempoze preeklampsi (n=12; % 12.4) olarak kabul edildiler.

Tüm gebelerden 24 saatlik idrar toplanarak % 20'lik triklorasetik asit ile çöktürme yöntemiyle günlük proteinüri miktarları belirlendi. Diğer taraftan, idrar çubukları (N-Multistix 10 SG, Bayer Diagnostics, Bayer Pic, Basingstoke, Hampshire, İngiltere) kullanılarak proteinüri (+) ile (+++++) arasında semikantitatif olarak ölçüldü. Mikroalbuminürinin değerlendirilmesinde sınır değer 18 mikrogram/dk olarak kabul edildi (Albumin Double Antibody, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, ABD).

İstatistiksel değerlendirmelerde korrelasyon analizi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey çok yönlü karşılaştırma testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İdrar çubukları kullanımının ve mikroalbuminüri ölçüm yöntemlerinin Esbach yöntemiyle saptanan proteinüriyi öngörmekteki etkinlikleri sensitivite, spesifisite ve pozitif ve negatif prediktif değerleri saptanarak değerlendirildi.

BULGULAR

Vakaların ortalama 24 saatlik proteinüri miktarı 0.8 ± 1.4 gr/gün, ortalama mikroalbuminüri miktarı ise 294.8 ± 44.9 mikrogram/dk idi. İdrar çubukları ile semikantitatif proteinüri ölçüm sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İdrar çubukları ile ölçüm sonuçları 24 saatlik idrardaki proteinüri ile istatistiksel anlamlı bir korrelasyon gösteriyordu ($r=0.435$; $p < 0.001$) (Tablo II). İdrar çubukları ile belirlenen proteinürinin 24 saatlik idrarda >300 mg/gün proteinüriyi öngörmekteki sensitivitesi % 98, spesifisitesi % 65, pozitif prediktif değeri % 55, negatif prediktif değeri ise % 95 olarak belirlenirken, (++) ve üzerindeki proteinürinin >5 gr/gün proteinüriyi öngörmekteki sensitivitesi % 100, spesifisitesi % 48, pozitif prediktif değeri % 8, negatif prediktif değeri ise % 100 olarak bulundu. Günlük >5 gr proteinüriyi öngörmekte, sadece (+++) ve (+++++) idrar çubuğu sonuçları dikkate alındığında, pozitif ve negatif prediktif değerler (% 7 ve % 97) belirgin değişiklik göstermezken, spesifisitenin % 70'e çıktığı, sensitivitenin ise % 50'ye gerilediği görüldü.

Tablo 2. İdrar Çubukları ile Ölçüm Sonuçları ile 24 Saatlik İdrardaki Proteinüri Karşılaştırması (*)

Semikantitatif İdrar Proteinü	24 Saatlik İdrarda Proteinüri (gr/gün)		
	≤ 300	301-5000	>5000
(-)	19	1	0
(+)	19	6	0
(++)	10	10	2
(+++)	5	20	2
(++++)	1	2	0
Toplam	54	39	4

(*) ($r=0.435$; $p < 0.001$)

Mikroalbuminüri ölçüm sonuçları ile 24 saatlik idrardaki proteinüri arasında ise istatistiksel anlamlı bir korrelasyon belirlenemedi ($r=0.032$; $p > 0.05$) (Tablo III). >18 mikrogram/dk mikroalbuminürinin 24 saatlik idrarda >300 mg/gün proteinüriyi öngörmekteki sensitivitesi % 88, spesifisitesi % 41, pozitif prediktif değeri % 54, negatif prediktif değeri ise % 82 olarak saptandı. Hipertansif komplikasyonların alt gruplarına göre ortalama mikroalbuminüri değerleri ve >18 mikrogram/dk mikroalbuminüri saptanan vakaların oranları Tablo IV'de bildirilmiştir. Ağır preeklampsi ve eklampsi gruplarındaki ortalama mikroalbuminüri düzeyleri diğer gruplardakinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Hipertansif komplikasyonlarla seyreden gebeliklerde perinatal ve maternal morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi proteinüri varlığıdır. Daha düşük tutulması gerektiğini iddia edenler olsa da (7), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından önerildiği şekliyle gebelikte kabuledilebilir günlük protein ekskresyonunun üst sınırı 300 mg'dır (3). Higby ve ark. 270 sağlıklı gebede yürüttükleri bir çalışmada ortalama günlük proteinüri miktarını 116 mg, en yüksek değeri ise 260 mg olarak bildirmişlerdir (7). Aynı çalışmada ortalama mikroalbuminüri değeri 11.8 mg/gün, en yüksek değer ise 28.7 mg/gün olarak bildirilmiş ve albuminin toplam idrar proteinlerinin yaklaşık 1/10'unu oluşturduğu vurgulanmıştır. Bahsi geçen çalışmada bildirilen ve 198 mikrogram/dk mikroalbuminüriye tekabül

Tablo 3. Mikroalbuminüri Ölçüm Sonuçları ile 24 Saatlik İdrardaki Proteinüri Karşılaştırması (*)

Mikroalbuminüri (mikrogram/dk)	24 Saatlik İdrarda Proteinüri (gr/gün)		
	≤ 300	301-5000	>5000
≤ 18	22	5	0
> 18	32	34	4
Toplam	54	39	4

(*) ($r=0.032$; $p < 0.05$)

Tablo 4. Hipertansif Komplikasyonların Alt Gruplarına Göre Ortalama Mikroalbuminüri Değerleri ve >18 Mikrogram/dk Mikroalbuminüri Saptanan Vakaların Oranları

	Ortalama Mikroalbuminüri (mikrogram/dk)	>18 mikrogram/dk Mikroalbuminüri Saptananlar (%)
Geçici Hipertansiyon	52.7 ± 12.3	47.4
Hafif Preeklampsi	74.5 ± 27.7	71.4
Ağır Preeklampsi	157.6 ± 75.1 (*)	88.2
Süperempoze Preeklampsi	80.8 ± 27.8	66.7
Eklampsi	129.1 ± 42.7 (*)	92.9

(*) p<0.05

eden üst sınır bizim çalışmamız için kabul ettiğimiz üst sınır (18 mikrogram/dk) ile benzeşmekte ise de, çalışmamızda saptadığımız ortalama mikroalbuminüri (294.8 mikrogram/dk = 424.5 mg/gün) ve 24 saatlik proteinüri (0.8 gr/gün) değerleri, preeklampsi gebelerde albuminin, toplam protein ekskresyonunun normal gebelerdekinden daha büyük bir kısmını oluşturduğuna işaret etmektedir. Hipertansif gebelerde idrar proteinlerinin içeriğindeki farklılıklar başka araştırmacılar tarafından da vurgulanmıştır (8,9).

Mikroalbuminürinin, gebelikte gelişmesi muhtemel hipertansif komplikasyonları öngörmede kullanılabileceği iddiasındaki çalışmalara karşın (4-6), 24 saatlik idrar protein miktarları ile korrelasyonuna yönelik çalışmalar kısıtlıdır. Lopez-Espinoza ve ark. 100 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada böyle bir korrelasyon saptamamışlardır (10). Çalışmamızda da mikroalbuminüri ile 24 saatlik idrar protein miktarları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenememiştir. Irgens-Möller ve ark.'nın çalışmasının da teyid ettiği şekilde (6), yüksek sensitivite (%88) ve negatif prediktif değeri (%82) ile mikroalbuminüri tayini proteinürik vakaları gözden kaçırmaya da, düşük spesifisite (%41) ve pozitif prediktif değeri (%54) ile yanlış "proteinürik hipertansiyon" tanıları konulmasına yolaçabilir. Nitekim çalışmamızda, gerçekte proteinürik olmayan geçici hipertansiyon vakalarının yarıya yakın kısmında sınır değer üzerinde mikroalbuminüri saptanmıştır. Oysa bu vakalardaki ortalama mikroalbuminüri değeri (52.7 mikrogram/dk) günde sadece 75-9 mg'lık albuminüri anlamına gelmektedir. Hipertansif hasta grubumuzda, albuminürinin 24 saatlik protein ekskresyonunun yaklaşık yarısından sorumlu olduğu dikkate alınırsa, geçici hipertansiyon vakalarında saptanan proteinüri gebelikte kabul edilebilir sınırlar dahilinde kalmaktadır. Tablo IV'ün incelenmesinden de çıkarılabileceği gibi mikroalbuminüri tayini, hipertansif komplikasyonlardaki ağırlaşmaya paralel artan sensitivitesi ile proteinürinin tanınmasında yol gösterici olabilmekte, ancak düşük spesifisitesi nedeniyle hipertansiyon sınıflamasında önem taşımamaktadır.

İdrar çubukları kullanımı ile belirlenen proteinüri ile 24 saatlik idrardaki proteinüri arasında çalışmamızda belirlenen istatistiksel anlamlı ilişki Kuo ve ark. tarafından da vurgulanmıştır (11). Ancak yazarlar özellikle yalancı negatif ve pozitiflik oranlarındaki

yüksekliğe dikkat çekmişlerdir. Meyer ve ark.'nın (12) çalışmasında % 66'yı bulan bu yalancı negatiflik nedeniyle azalan sensitivitesi testin klinik kullanımını kısıtlar gibi görünse de, çalışmamızda, Irgens-Möller ve ark.'nın çalışmasının aksine, mikroalbuminüri ölçümünün de aşan sensitivitesi (%98) ve negatif prediktif değeri (%95) ile bu semikantitatif ölçüm yöntemi, hipertansif gebelerde proteinüri taraması için uygun, ancak düşük spesifisitesi (% 65) ve pozitif prediktif değeri (% 55) nedeniyle tek başına "proteinürik hipertansiyon" tanısı koydurmaktan uzak görünmektedir. Çalışmamız sonuçlarının Meyer ve ark.'ninki ile ortak olduğu bir nokta ise (++++) ve (++++) proteinürinin >5 gr. proteinüriyi saptamadaki sensitivitesi (%50) ve pozitif prediktif değerinin (%7) düşük olduğudur. (++) proteinüri de dahil edildiğinde, testin sensitivitesi artırılabilir de (% 100), düşük kalan spesifisitesi (% 48) ve pozitif prediktif değeri (%8) nedeniyle, (++) ve üzerinde proteinüri saptanması "ağır preeklampsi" tanısı koymakta yeterli olmamaktadır. Sonuçta idrar çubukları ile proteinüri tayini, mikroalbuminüri ölçümüne benzer şekilde, proteinüri araştırılması için uygun, ancak hipertansiyon sınıflamasında kullanılmak için yetersiz bir tanı yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızın bulguları idrar çubukları kullanımı ve mikroalbuminüri tayininin hipertansif gebelerde proteinürinin araştırılması amacıyla kullanılabileceği, ancak proteinüriyi ölçmekte ve hipertansif gebelik komplikasyonlarını sınıflandırmada yetersiz kaldıkları görüşünü destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF: Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Paterson L (ed): Williams Obstetrics. New Jersey: Appleton & Lange, 653-94, 1989.
2. Kroopman MG, Krediet RT, Zuijderhoudt FMJ, et al: A circadian rhythm of proteinuria in patients with nephrotic syndrome. Clin Sci 69: 395-401, 1985.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Preeclampsia. Washington: ACOG Technical Bulletin, No: 91, 1986.
4. Rodriguez MH, Masaki DI, Mestman J, et al: Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 159: 1452-5, 1988.
5. Nakamura T, Ito M, Yoshimura T, et al: Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. Int J Gynecol Obstet 37: 99-103, 1992.
6. Irgens-Möller L, Hemmingsen L, Holm J: Diagnostic value of microalbuminuria in preeclampsia. Acta Clin Chim 157: 295-8, 1986.
7. 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 171: 984-9, 1994.
8. Quass L, Wilhelm C, Kloss W, et al: Urinary protein patterns and EPH gestosis. Clin Neph 27: 107-10, 1987.
9. Nebulht T, Rath W, Grapietsch G, et al: Urinary protein electrophoresis profile in normal and hypertensive pregnancies. Arch Gynecol Obstet 246: 97-105, 1989.
10. Lopez-Espinoza I, Dhar H, Humphreys S, et al: Urinary albumin excretion in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 93: 176-81, 1986.
11. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery EDM: Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 167: 723-8, 1992.
12. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 170: 137-41, 1994.