

ارتباط فشارخون حاملگی و نسبت کلسیم به کراتینین با پره اکلامپسی در زنان با حاملگی اول

راضیه دهقانی فیروزآبادی^{۱*}، نعیمه طیبی^۲، ویدا فلاحتیان^۳

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی یزد ۲- پزشک عمومی ۳- دانشجوی پزشکی

سابقه و هدف: پره اکلامپسی اختلال مولتی سیستمیک در حاملگی است که هنوز علت آن ناشناخته است. شیوع این بیماری ۵-۷٪ می باشد. هدف از این مطالعه، بررسی ارزش تشخیصی فشارخون و نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در سه ماهه دوم حاملگی در پیش بینی پره اکلامپسی می باشد.

مواد و روشها: مطالعه به روش مقطعی بر روی ۱۲۰ زن حامله نخست را مراجعه کننده به بخش زنان بیمارستان شهید صدوقی یزد در طول یکسال انجام شد. اطلاعات در پرسش نامه ای که شامل ریسک فاکتورهایی چون، فشارخون سه ماهه دوم و سوم، نسبت کلسیم به کراتینین ادراری سه ماهه دوم حاملگی و آلبومین ادراری سه ماهه سوم حاملگی بود ثبت شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد مورد مطالعه $21 \pm 2/4$ سال بود، در بررسی ۸۴ فرد با فشارخون طبیعی در سه ماهه دوم حاملگی، ۲ نفر (۲/۴٪) آنها پره اکلامپتیک و ۸۲ نفر (۹۷/۶٪) پره اکلامپتیک نشدند. از ۳۶ نفر که دارای پرفشاری در سه ماهه دوم حاملگی بودند، ۶ نفر (۱۶/۳۷٪) آنها پره اکلامپسی و ۳۰ نفر (۸۳/۳٪) آنها پره اکلامپتیک نشدند. این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین فشارخون سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی وجود داشت ($p=0/009$). در حالیکه ارتباط نسبت کلسیم به کراتینین ادراری سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی معنی دار نبود.

بحث و نتیجه گیری: فشارخون سه ماهه دوم تست مفیدی برای پیش بینی پره اکلامپسی می باشد. در حالیکه اندازه گیری نسبت کلسیم به کراتینین معیار پیشگویی مناسبی برای زنان در معرض خطر پره اکلامپسی نمی باشد. **واژه های کلیدی:** پره اکلامپسی، نسبت کلسیم به کراتینین ادراری، فشارخون.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شماره ۴، مهر - آبان ۱۳۸۶، صفحه ۴۷-۵۱

مقدمه

۱۰ سال بین تولدها، سن بالای ۳۵ سال و کمتر از ۱۵ سال مادر، سابقه پره اکلامپسی قبلی و یا سابقه خانوادگی مثبت و سابقه هیپرتانسیون مزمن، مولتی پاریتی و یا چند قلوئی می باشد. این بیماری با کنترل بعضی از این ریسک فاکتورها، مراقبت های پری ناتال و رژیم های درمانی مناسب قابل پیشگیری است (۱). در فشارخون حاملگی، جریان خون به جنین کاهش یافته که منجر به اختلالات رشد داخل رحمی جنین می گردد. در موارد شدید پره اکلامپسی، سندرم دیسترس جنینی بروز کرده که نیاز به زایمان

یکی از علل عمده مرگ و میر مادران باردار پره اکلامپسی می باشد که ۲۵-۲۰٪ مرگ و میر حوالی زایمان را به خود اختصاص میدهد. شیوع آن حدود ۵-۷٪ گزارش شده است. تظاهرات کلینیکی پره اکلامپسی به صورت فشارخون بیشتر از $140/90$ mmHg بعد از هفته ۲۰ حاملگی، پروتئین اوری بیشتر از 300 mg در ادرار ۲۴ ساعته می باشد. اگر پره اکلامپسی تحت درمان قرار نگیرد می تواند منجر به اکلامپسی شود که شیوع آن ۱٪ است. پره اکلامپسی به شدت تحت تاثیر عوامل مختلفی چون نولی پاریتی، فاصله بیش از

فوری دارد. از عوارض دیگر، Small Gestational age (SGA)، آسفسکی، مرگ جنینی، دکولمان جفت بوده و عوارض خطرناک مادری ناشی از پدیده اسپاسم و ایسکمی عروقی می باشد (۲).

در بارداری طبیعی جریان خون کلیه ها و میزان فیلتراسیون گلومرولی افزایش محسوسی پیدا می کند ولی در پره اکلامپسی کاهش می یابد. در موارد شدید پره اکلامپسی غلظت اسیداوریک پلاسما افزایش می یابد. در اکثر زنان دچار پره اکلامپسی شدید، کاهش خفیف تا متوسط میزان فیلتراسیون گلومرولی ناشی از کاهش حجم پلاسما بوده که موجب افزایش کراتینین پلاسما در حد ۳-۲ برابر نرمال شده و این تغییرات درونی کلیه از اسپاسم شدید عروقی منشا می گیرد. اسمولاریته ادرار نسبت به کراتینین پلاسما و دفع فراکسیونل ادراری نشان دهنده مسائل پره رنال است که با تجویز دوپامین و متسع کننده های عروقی بهبود می یابد.

در مطالعه ای بر روی ۲۰۵ زن حامله اول نشان داده شد که حساسیت اندازه گیری کلسیم به کراتینین ادراری در ترمستر اول و دوم ۷۳٪ و در سه ماهه سوم ۵۵٪ بود پس یک تست قابل اعتماد برای پیش بینی پره اکلامپسی می باشد (۳). در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که در زنان پره اکلامپسی افزایش ۱mmHg در فشارخون اولیه ۶٪ خطر پره اکلامپسی را افزایش می دهد ولی در زنان با فشارخون حاملگی طبیعی این حالت وجود نداشت. پس این تست نیز می تواند برای پیش بینی پره اکلامپسی مفید باشد (۴). تعدادی از مطالعات گزارش نموده اند که در هیپر تانسیون، دفع ادراری کلسیم کلیه به خاطر افزایش بازجذب توپولر کاهش می یابد (۵). مطالعات متعددی انجام شده تا با اندازه گیری کلسیم ادرار در اواسط بارداری بتوان وقوع پره اکلامپسی را پیش بینی کرد. نتایج Vural و همکارانش در مورد دفع کلسیم ادرار ۲۴ ساعته را در ۱۰۳ زن نولی پار بین هفته ۲۴-۱۰ حاملگی نشان داد که حساسیت این تست برای پیش بینی پره اکلامپسی ۸۸٪ و ارزش پیش بینی مثبت آن ۳۲٪ بود (۶).

انواع مختلفی از مارکرهای بیوشیمیایی و بیوفیزیکی که عمدتاً در پاتوفیزیولوژی اختلالات هیپرتانسیون بارداری دخیل دانسته شده اند به منظور پیش بینی وقوع پره اکلامپسی در اواخر بارداری به کار رفته اند. در حال حاضر هیچ تست پیش بینی کننده قطعی برای پره اکلامپسی وجود ندارد. اقدامات پیشگیری کننده شامل انفوزیون آنژیوتانسین ۲، استفاده از آزمون غلتیدن، محدودیت نمک، کلسیم

تکمیلی و روغن ماهی، آسپیرین با دوز پائین و آنتی اکسیدانها می باشد (۱).

در مطالعات مختلف اندازه گیری کلسیم ادراری در ترمستر دوم بارداری در پیشگویی فشار خون حاملگی مورد بحث می باشد. بدین جهت مطالعه حاضر جهت بررسی ارزش تشخیصی فشارخون و نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در زنان شکم اول مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد در سه ماهه دوم حاملگی در پیش بینی پره اکلامپسی در طی یکسال انجام شد.

مواد و روشها

مطالعه به صورت مقطعی در طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۵ در بخش زنان بیمارستان شهید صدوقی یزد بر روی ۱۲۰ زن حامله شکم اول که جهت مراقبتهای پری ناتال به درمانگاه مراجعه نمودند انجام شد. این افراد سابقه بیماری زمینه ای، مصرف دارویی و سابقه خانوادگی فشارخون را نداشته اند. افرادی که سابقه حاملگی خارج رحمی، زایمان قبلی، سابقه مول هیداتیدفرم، چنندقلویی، دیابت در حاملگی فعلی، فشار خون مزمن، مشکل کلیوی، سن بالا تراز ۳۵ سال، سن کمتر از ۱۵ سال بودند وارد مطالعه نشدند. جمع آوری نمونه ها به روش متوالی تا زمان تکمیل تعداد نمونه صورت گرفت. افراد واجد شرایط طی گرفتن تاریخچه دقیق انتخاب شدند و پرسش نامه ها و در طی هفته ۲۴-۱۸ حاملگی، فشار خون اندازه گیری و آزمایش کلسیم (محدوده نرمال ۸/۵-۱/۵) و کراتینین ادراری (محدوده نرمال ۱/۵-۰/۶) درخواست شد. سپس طبق پی گیری انجام شده در سه ماهه سوم حاملگی، فشار خون مجدد اندازه گیری و آلبومین ادراری داده شد و نتایج در پرسشنامه ثبت گردید. کنترل مرتب پری ناتال جهت اندازه گیری فشارخون و آزمایش ادراری بطور منظم و تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان صورت گرفت. انجام آزمایش ادراری در دو نوبت و در افراد در معرض خطر بسته به نیاز در دفعات بیشتری صورت گرفت و کلیه بیماران تا اواخر حاملگی کنترل و پیگیری شدند. فشارخون $\leq 140/90$ طبیعی تلقی گردید. کیت مورد استفاده برای تعیین نسبت کلسیم به کراتینین ادراری کیت پارس آزمون بود. لازم به ذکر است که اندازه گیری فشارخون در حالت خوابیده و نشسته حداقل به مدت ۲ دقیقه صورت گرفت. افرادی که فشارخون $\leq 140/90$ و یا افزایش 30mmHg در سیستول و یا 15mmHg در دیاستول در دو نوبت جداگانه به فاصله هر ۶

میانگین نسبت کلسیم به کراتینین در افراد سالم 0.23 ± 0.13 و در افراد پره اکلامپتیک 0.16 ± 0.13 می باشد ارتباط معنی داری بین پره اکلامپسی و نسبت کلسیم به کراتینین اداری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. ارتباط بین نسبت کلسیم به کراتینین اداری در سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی در خانم های نخست زا

پره اکلامپسی	مثبت	منفی	کل
نسبت کلسیم به کراتینین اداری	تعداد(%)	تعداد(%)	
۰/۱	۱ (۶/۳)	۱۵ (۹۳/۸)	۱۶
۰/۱۱	۰	۱۸ (۱۰۰)	۱۸
۰/۱۲	۳ (۱۲/۵)	۲۱ (۸۷/۵)	۲۴
۰/۱۳	۱ (۱۲/۵)	۷ (۸۷/۵)	۸
۰/۱۴	۲ (۱۶/۷)	۱۰ (۸۳/۳)	۱۲
۰/۱۵	۱ (۴/۳)	۲۲ (۹۵/۷)	۲۳
۰/۱۶	۰ (۹)	۷ (۱۰۰)	۷
۰/۱۷	۰	۹ (۱۰۰)	۹
۰/۱۸	۰	۳ (۱۰۰)	۳
کل	۸ (۷/۶)	۱۱۲ (۹۳/۳)	۱۲۰

بحث و نتیجه گیری

پره اکلامپسی جزء یکی از علل مرگ و میر مادران می باشد که باعث عوارض جنینی و مادری می شود (۲). با توجه به درگیری سیستم کلیوی در پره اکلامپسی و کاهش بازجذب توبولر کلسیم، میزان اداری آن کاهش می یابد و نسبت کلسیم به کراتینین اداری که به عنوان یک تست فانکشنال کلیوی است مختل شده که می توان از این آزمون برای پیش بینی پره اکلامپسی استفاده کرد (۷). در مطالعه انجام شده، از ۱۲۰ زن شکم اول سالم با میانگین سنی $21 \pm 2/4$ سال، ۱۱۲ نفر پره اکلامپتیک نشده و ۸ نفر باقیمانده پره اکلامپتیک شدند. ارتباط فشارخون سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی معنی دار بود و این تست برای پیش بینی پره اکلامپسی مفید واقع شد ولی نسبت کلسیم به کراتینین اداری سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی معنی دار نبود. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ در ایران بر روی ۵۰۰ زن نولی پار در هفته

ساعت و پروتئینوری ۳۰۰ میلی گرم در اداری ۲۴ ساعته یا ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر در دو نمونه اداری بطور اتفاقی داشتند پره اکلامپسی تلقی گردیدند.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آمار استنباطی fisher exact test, X2, T.test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه از ۱۲۰ زن حامله نخست زا با میانگین سنی $21 \pm 2/4$ سال، ۱۱۲ نفر پره اکلامپتیک نشده ($93/3\%$) و ۸ نفر ($6/7\%$) پره اکلامپتیک شدند. از این تعداد نمونه مورد بررسی، ۸۴ نفر (70%) فشارخون سه ماهه دوم حاملگی طبیعی و ۳۶ نفر (30%) دارای پرفشاری در سه ماهه دوم حاملگی بودند. از ۱۲۰ نمونه مورد بررسی $86/7\%$ دارای فشارخون سه ماهه سوم حاملگی طبیعی و $13/3\%$ دارای پرفشاری در سه ماهه سوم حاملگی بودند. در ۱۲۰ نمونه مورد بررسی، $91/7\%$ آلبومین اداری سه ماهه سوم حاملگی منفی و $8/3\%$ آلبومین اداری سه ماهه سوم حاملگی مثبت داشته اند که در افراد پره اکلامپسی مشاهده شد.

در بررسی ۱۲۰ نمونه مورد مطالعه با میانگین سنی $21 \pm 2/4$ سال، از ۸۴ نفر از افراد با فشارخون طبیعی سه ماهه دوم حاملگی، ۸۲ نفر ($97/6\%$) آنها پره اکلامپتیک نشده و ۲ نفر ($2/4\%$) پره اکلامپتیک شدند. از ۳۶ نفر که دارای پرفشاری در سه ماهه دوم حاملگی بودند، ۳۰ نفر ($83/3\%$) آنها پره اکلامپسی نشده و ۶ نفر ($16/7\%$) آنها پره اکلامپتیک شدند. در نتیجه ارتباط فشارخون سه ماهه دوم حاملگی با بروز پره اکلامپسی در این مطالعه معنی دار شد ($p=0.009$) (جدول ۱).

جدول ۱. ارتباط بین فشارخون سه ماهه دوم حاملگی و بروز پره اکلامپسی در خانم های نخست زا

پره اکلامپسی	مثبت	منفی	کل
فشارخون سه ماهه دوم حاملگی	تعداد(%)	تعداد(%)	
پرفشاری	۶ (۱۶/۷)	۳۰ (۸۳/۳)	۳۶
فشارخون طبیعی	۲ (۲/۴)	۸۲ (۹۷/۶)	۸۴
کل	۸ (۶/۷)	۱۱۲ (۹۳/۳)	۱۲۰

۱۴-۲۸ حاملگی، انجام شد نشان داد که فشارخون به عنوان تست پیش بینی کننده مناسب مورد تأیید می باشد ولی ارتباط نسبت کلسیم به کراتینین ادراری با بروز پره اکلامپسی معنی دار نشد (۸). این با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد

مطالعه Brown و همکاران در اسپانیا بر روی فشارخون در زنان نولی پار در سه ماهه دوم حاملگی نشان داد که فشارخون در زنان سالم در سه ماهه دوم ۸٪ افزایش داشته در حالیکه در زنان پره اکلامپتیک ۹-۱۳٪ افزایش داشته است. پس با توجه به این افزایش فشارخون در سه ماهه دوم حاملگی در زنان پره اکلامپتیک در مقابل زنان سالم، اندازه گیری فشارخون تست تشخیصی مناسبی در زنان در معرض خطر بود (۹). همچنین نتایج مطالعه Kyle و همکارانش نشان داد که اندازه گیری فشارخون هفته ۱۸-۲۸ حاملگی ارزش پیش بینی کننده برای پره اکلامپسی می باشد (۱۰).

براساس مطالعه Adsumelli و همکاران در آمریکا نشان داده شد که اختلاف کلی در فشارخون زنان سالم و پره اکلامپتیک وجود دارد که می تواند قبل از تشخیص کلینیکی با اندازه گیری فشارخون در مطب همراه باشد. این گروه از تغییرات فشارخون در سه ماهه دوم حاملگی مشخص تر است که می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور برای پیش بینی پره اکلامپسی مفید باشد (۱۱).

یک مطالعه مشابه با بررسی های قبلی توسط Benedetto و همکاران انجام شد نشان داد که اندازه گیری فشارخون در هفته ۲۰-۲۵ حاملگی بر روی ۱۰۴ زن نولی پار می تواند یک تست مفید برای پیش بینی پره اکلامپسی باشد (۱۲).

Hermida و همکارانش با مطالعه ای بر روی ۱۲۲ زن نولی پار در اسپانیا نشان دادند که اندازه گیری فشارخون سه ماهه دوم حاملگی تست مناسبی برای پیش بینی پره اکلامپسی به حساب می آید و حساسیتی در حدود ۶۵-۷۵٪ دارد (۱۳).

نتایج مطالعه Baker و همکارانش در انگلستان بر روی ۵۰۰ زن نولی پار سالم در هفته ۱۹ حاملگی نیز نشان داد که تفاوتی بین

نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در افراد سالم و پره اکلامپتیک نبوده و این تست برای پیش بینی پره اکلامپسی مناسب نمی باشد (۱۴). مطالعات مغایر با بررسی ما مطالعه Hermida و همکاران است که بر روی ۱۴۰۰ مورد زن نولی پار، نشان داد که فشارخون حاملگی با هیچ پاریتی و تریمستری از حاملگی ارتباط ندارد و نمی تواند به عنوانی تستی برای پیش بینی پره اکلامپسی در نظر گرفته شود (۱۵).

در مطالعه کازرونی و همکاران در شیراز، از ۱۰۲ زن نولی پار نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در سه ماهه دوم حاملگی اندازه گیری شد. این نسبت در افراد پره اکلامپتیک نسبت به افراد سالم پایین تر بود. با توجه به این مطالعه کاهش نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در سه ماهه دوم حاملگی می تواند پیش بینی مفیدی برای بروز پره اکلامپسی باشد (۱۶).

نتایج مطالعه Ozcan و همکاران که اساس آن کاهش دفع کلسیم ادراری در زنان پره اکلامپتیک بود، نشان داد که از ۵۲ زن نولی پار کمتر از ۲۵ سال، ۴۴ زن سالم و ۸ زن به پره اکلامپسی مبتلا شدند. نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در زنان پره اکلامپتیک شده نسبت به افراد سالم از نظر آماری پایین تر بوده است. طبق این نتیجه گیری این تست می تواند یک تست مفیدی برای پیش بینی پره اکلامپسی در زنان در معرض خطر باشد (۱۷). با توجه به مطالعه انجام شده می توان با اطمینان بالایی ارزش فشارخون سه ماهه دوم حاملگی را یک تست مفیدی برای پیش بینی پره اکلامپسی دانست ولی ارزش نسبت کلسیم به کراتینین ادراری سه ماهه دوم حاملگی هنوز جای بحث دارد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری پرسنل در مانگاه زنان، بخش زنان و زایمان بیمارستان شهید صدوقی یزد و آزمایشگاه بیمارستان تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcome in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-8.
2. Lin CC, Lindheimer MD, River P, Moawad AH. Fetal outcome in hypertensive of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(3): 255-60.

3. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Predictable blood pressure variability in healthy and complicated pregnancy. *Hypertension* 2001; 38(3 Pt 2): 736-41.
4. Hermida RC, Ayala DE. Evaluation of blood pressure load in the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 2001; 38(pt2): 723-90.
5. Incec M, Nazik H, Kadanali S. Urinary calcium excretion in severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(1): 51-3.
6. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Calcium and phosphate excretion in preeclampsia. *Turk J Med Sci* 1999; 30: 39-42.
7. Rodriguez MH, Masaki DI, Mestman J, Kumar D, Rude R. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(6): 1452-5.
8. Devine1 PA, Rashid1 I, Mays1 J, et al. Reduced urinary calcium/creatinine ratio precedes preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Investig* 1997; 7(4): 163-5.
9. Brown MA, Bowyer L, McHugh L, Davis GK, Mangos GJ, Jones M. Twenty-four-hour automated blood pressure monitoring as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3): 618-22.
10. Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJ, De Swiet M, Redman CW. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(10): 914-9.
11. Adsumelli RS, Elimian A, Wiencek V, Benveniste HD, Glass PS, Quirk JG. Change in pulse pressure during the preclinical phase of preeclampsia. *J Reprod Med* 2006; 51(1): 26-30.
12. Benedetto C, Marozio L, Giarola M, et al. Twenty-four hour blood pressure monitoring in early pregnancy: is it predictive of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(1): 14-21.
13. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Circadian rhythm of blood pressure challenges office values as the gold standard in the diagnosis of gestational hypertension. *Chronobiol Int* 2003; 20(1): 135-56.
14. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1994; 83(5 Pt 1): 745-9.
15. Hermida RC, Ayala DE. Circadian blood pressure variability in normotensive pregnant women as a function of parity, maternal age, and stage of gestation. *Chronobiol Int* 2005; 22(2): 321-41.
16. Kazerooni T, Hamze Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80(3): 279-83.
17. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12(5): 349-51.

dr_firouzabadi@yahoo.com