

24 saatlik idrarda protein atılımının tanılayıcı kullanımını ve advers perinatal sonuçlar ile doğum zamanı için protein-kreatinin oranı

İbrahim Ömeroğlu¹ , Didem Dereli Akdeniz² , Hakan Gölbaşı¹ ,
Ceren Gölbaşı³ , Atalay Ekin¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İzmir

²İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

³İzmir Tmztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmamızda, proteinürisi olan veya olmayan hipertansif gebelerde perinatal ve neonatal sonuçları değerlendirmeyi amaçladık. Spot üriner protein ile kreatinin oranının (P/C) ve 24-saatlik protein atılımının sonuçlar üzerindeki prediktivitesini karşılaştırdık.

Yöntem: Gebeliğin 20. ve 37. haftaları arasında yeni hipertansiyon tanısı almış 230 gebe retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Alınan 24 saatlik idrar ve P/C ile belirlenen protein seviyesine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Proteinüri varlığı ve seviyesi, P/C oranıyla olan ilişkisi ve bu bulgular ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Doğum esnasındaki gestasyonel yaş ve gecikme dönemi (hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre), ≥ 300 mg/24 saat ve $P/C \geq 0.3$ değerlerine sahip gebelerde anlamlı şekilde daha erkendi. Advers neonatal sonuçlar, proteinürisi ≥ 300 mg/24 saat ve $P/C \geq 0.3$ olan hastalarda anlamlıydı. 24 saatlik idrarda üriner protein seviyeleri, $P/C \geq 0.3$ değerine sahip gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti ve 24 saatlik proteinüri ile P/C arasında anlamlı şekilde pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.382$, $p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamız, hipertansif gebelerde 24 saatte ≥ 300 mg'lik bir protein kaybı ve spot idrarda ≥ 0.3 'lük bir P/C oranının advers perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, hipertansif gebelerde ≥ 300 mg/gün seviyesinde proteinürininin ve ≥ 0.3 'lük spot idrar P/C oranının bu gebeleri erken doğum riskine eğilimli kıldığını tespit ettik.

Anahtar sözcükler: Gebelik, proteinüri, preeklampsi.

Abstract: Diagnostic utility of protein excretion in 24-hour urine and the protein to creatinine ratio for adverse perinatal outcomes and time of delivery

Objective: Our study aimed to evaluate the perinatal and neonatal outcomes of hypertensive pregnant women with or without proteinuria. We compared the predictivity of spot urinary protein to creatinine (P/C) ratio and 24-hour protein excretions on outcomes.

Methods: We retrospectively enrolled 230 pregnant women with a new diagnosis of hypertension between 20 and 37 weeks of gestation. We divided the patients into two groups according to the protein level determined by 24-hour urine collection and P/C ratio. The presence and level of proteinuria, its relationship with the P/C ratio, and the relationship between these findings and perinatal outcomes were evaluated.

Results: Gestational age at delivery weeks and latency period (duration between diagnosis of hypertension and delivery) were significantly earlier in pregnant women with ≥ 300 mg/24-h and P/C ratio ≥ 0.3 . Adverse neonatal outcomes were significant in patients with proteinuria ≥ 300 mg/24-hour and P/C ratio ≥ 0.3 . Urinary protein levels in 24-hour urine were significantly higher in pregnant women with P/C ratio ≥ 0.3 and a significantly positive correlation was found between 24-h proteinuria and P/C ($r=0.382$, $p<0.001$).

Conclusion: Our study demonstrated that a protein loss of ≥ 300 mg in 24-h and a P/C ratio in spot urine ≥ 0.3 in hypertensive pregnant women is associated with adverse perinatal outcomes. Furthermore, we have identified that proteinuria ≥ 300 mg/day and spot urine P/C ratio ≥ 0.3 in hypertensive pregnant women make them prone to early delivery risk.

Keywords: Pregnancy, proteinuria, preeclampsia.

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Ömeroğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İzmir. **e-posta:** dibrabrahimomeroglu@gmail.com / **Geliş tarihi:** 22 Kasım 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021

Bu yazının atf künyesi: Ömeroğlu İ, Dereli Akdeniz D, Gölbaşı H, Gölbaşı C, Ekin A. Diagnostic utility of protein excretion in 24-hour urine and the protein to creatinine ratio for adverse perinatal outcomes and time of delivery. Perinatal Journal 2021;29(3):255–265. doi:10.2399/prn.21.0293015

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293015

ORCID ID: İ. Ömeroğlu 0000-0001-9200-0208; D. Dereli Akdeniz 0000-0002-5363-6921; H. Gölbaşı 0000-0001-8682-5537; C. Gölbaşı 0000-0002-1844-1782; A. Ekin 0000-0002-4712-3927

Giriş

Hipertansiyon, dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %10'u için komplikasyon sebebidir. Kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi ve preeklampsinin kronik hipertansiyon üzerine denk gelmesi, tamamen gebelikle ilişkili hipertansif bozukluklar olarak kabul edilmektedir.^[1]

Klinisyenler, klinik uygulamalarında proteinüri için rutin olarak idrar analizi yapmaktadır ve bu analiz, gebelik komplikasyonlarını öngörmeye yardımcı olmaktadır. Yirmi dört saatlik idrardaki artmış protein konsantrasyonunu yıllardır preeklampsi için tanıyıcı kriter olarak kabul edilmiştir, fakat renal sorunlar da bu artışlara neden olabilmektedir. İdrardaki yüksek protein konsantrasyonları, yüksek plazma protein konsantrasyonunun, glomerüler geçirgenlikteki artışların, tübüler protein reabsorpsiyonunun azalmasının ve renal hemodinamiklerdeki değişimlerin sonucu olabilir.^[2] Preeklampsi tanısı için proteinüri yeterli kabul edilmektedir, fakat 2013'ten bu yana gerekli değildir. Ancak risk değerlendirmesi için prediktif bir faktör olarak protein atılımlarının önemi, özellikle hipertansif sorunları olan kadınlarda hala tartışmalıdır.^[3]

Gebelik döneminde üriner protein atılımındaki artış normal kabul edilmektedir. Bu değişimin nedenleri, hipervolemiye bağlı hemodilüsyon ve renal kan akışındaki artıştır. Üçüncü trimester boyunca sağlıklı gebelerin idrarlarında günde 200 ila 260 mg protein olabilir.^[4,5] Proteinüri değerlendirmesinde "altın standart" olarak kabul edilen yöntem, 24 saatte alınan idrardaki protein konsantrasyonunu hesaplamaktır. Gebelik esnasında proteinüri tanımı için 24 saatlik idrarda en az 0.3 g protein olmalıdır.^[3] Ancak, herhangi birinden 24 saatlik idrar örneği almak gerçekten de zordur ve bu durum, örneğin laboratuvara ulaştırılmasından önce bile hatalara yol açabilir. Tüm bu nedenler, sonuçlarda hatalarla veya analizin uygulanmasında bazı değişikliklerle sonuçlanabilir.^[6] Protein-kreatinin oranının değerlendirilmesi, proteinürinin kantitatif değerlendirmesi için hızlı ve kolay bir seçenek olabilir (bu makalede P/C kısaltması, spot idrardaki protein-kreatinin oranı olarak kullanılacaktır). Protein miktarını (mg/dl) kreatinin miktarına (mg/dl) bölerek bulunan kolay bir belirteçtir ve bu test için spot idrar kullanılabilir.^[7] Fakat bu oran için kabul edilmiş herhangi bir eşik değeri yoktur ve bu eşik değer belirlenmesine yönelik birçok araştırma yürütülmektedir.^[8]

Çalışmamızda, hipertansiyonlu gebelerde maternal ve fetal risklere yönelik prediktif bir belirteç bulmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda 24 saatlik proteinüri-

yi araştırdık ve preeklampsi tanısındaki önemini yeniden tanımlamaya çalıştık. Ayrıca, üriner protein atılımını bir belirteç olarak kullanmayı kolaylaştırmak amacıyla P/C oranı için uygun bir eşik değeri bulmaya çalıştık. Çalışmamızın bir başka amacı da, 24 saatlik proteinüri ve P/C oranının hipertansif gebelerde hipertansiyon tanısı ile doğum zamanı (gecikme dönemi) arasındaki süre üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Yöntem

Çalışmaya Haziran 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünden gestasyonel hipertansiyonlu 230 gebe retrospektif olarak dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu çalışmayı onayladı. Tüm veriler anabilim dalının dijital hasta kayıtlarından elde edildi. Gebeliğin 20. ve 37. haftaları arasında hipertansiyonla komplike tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi. Gebelikten önce tanı almış esansiyel/sekonder hipertansiyonu olan kadınlar, diabetes mellitus ve Hashimoto hastalığı gibi sistemik hastalıkları olan kadınlar ve daha önce tanı almış renal sorunları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Gestasyonel diyabet olguları, sık idrar yolu enfeksiyonu olan gebeler, çoklu gebelikler ve erken membran rüptürü olanlar da çalışma dışı tutuldu. Yardımcı üreme tekniğiyle gebe kalan kadınlar çalışma gruplarına dahil edilmedi. Trombosit sayısı 150.000/ μ L'den az olan veya artmış karaciğer fonksiyonu testleri (normal değerden iki kat daha fazla) olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Daha önce normotansif olan bir gebede 14 cmHg'den yüksek sistolik kan basıncı ve/veya 9 cmHg'den yüksek diyastolik kan basıncı hipertansif olarak tanımlandı. Tüm hastaları alınan 24 saatlik idrar veya P/C ile tespit edilen protein seviyesine göre iki gruba ayırdık. Proteinüriyi tanımlamak için eşik değeri, 24 saatlik idrar toplama için 300 mg/24 saat ve P/C için ≥ 0.3 'tü.

Çalışma dönemimiz boyunca gebelerin bir kısmı, kötü şekilde kontrol edilen kan basıncı veya fetal büyüme kısıtlılığı nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatış sonrasında gebeler, her 4-6 saatte bir kan basıncı için değerlendirildi. Biyokimyasal analiz, koagülasyon profilleri, kreatinin klirensi ve üriner protein atılımı seviyeleri yatış zamanında ve sonrasında her hafta iki kez kontrol edildi. Fetüsü izlemek için günlük olarak non-stres testleri (NST) yapıldı. Fetal büyüme sonografik muayenelerle değerlendirilirken, amniyotik sıvı indeksi her hafta de-

ğerlendirildi. Birinci basamak anti-hipertansif ilaç olarak oral metildopa veya hidralazin kullanıldı. Bu ilaçlar yeterli kalmadığında, intravenöz (IV) hidralazin veya sürekli IV nikardipin infüzyonu ikinci basamak ilaç seçenekleriydi. Gebeliğin 34. haftasından önce, bir hafta içinde doğum için acil bir endikasyon olması halinde fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için iki doz intramüsküler betametazon enjeksiyonu kullanıldı.

Preterm doğum için maternal endikasyonlar:

- Yeterli dozlarda anti-hipertansif ilaçların verilmesine rağmen devam eden yüksek kan basıncı
- Eklampsi ve hipertansif ensefalopati riski (görme bozukluğu ve şiddetli baş ağrısı)
- Düşük trombosit sayısı, artmış karaciğer enzimleri ve hemoliz (HELLP)
- Akut böbrek yetmezliği riski
- Dekolman plasenta

Preterm doğum için fetal endikasyonlar:

- Fetal kalp atış hızında tekrar eden geç deselerasyonlar veya NST'de şiddetli değişken deselerasyonlar
- Biyofiziksel profil skorunun ≤ 4 olması
- Gebeliğin 32. haftasında veya sonrasında umbilikal arter Doppler ultrasonunda diyastol sonu akışın terse dönmesi

Kan örnekleri, gece 10 saatlik açık sonrasında sabah 8 ile 9 arasında alındı. Serum hemogloblin, glutamik-oksalasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik-pirüvik transaminaz (SGPT) ve gama-glutamil transferaz (GGT) üre ve kreatinin seviyeleri Olympus AU 2700 otomatik analizör (Olympus Health Systems, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. İdrar örnekleri, hipertansiyon tanısının konulduğu hafta alındı. Yirmi dört saatlik idrar toplama işlemine, gecelik idrar atıldıktan sonra sabah başlandı. Bir sonraki sabahki ilk idrar dahil gün ve gece boyunca tüm idrar toplandı. Kreatinin ve protein değerleri Jaffe ve kalorimetrik yöntemlerle ölçüldü. Toplam üriner protein (mg), toplam üriner hacim (dl) \times protein konsantrasyonu (mg/dl) formülü ile hesaplandı.

Veriler, IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Yayınlanma tarihi: 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0; Armonk, NY, ABD) yazılımı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip iki grup arasındaki ortalama değerleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki

ilişkiyi belirlemek için Fisher'in kesin ki kare testleri ve Pearson ki kare testi kullanıldı. Linear $p < 0.05$ ile değerlendirilen ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada, hipertansiyonu olan 230 gebenin bulguları değerlendirildi. Bunların 90'ında (%39.1) 24 saatlik proteinüri değeri ≥ 300 mg, 140'ında (%60.9) ise < 300 mg'ydi. İki yüz otuz gebenin 70'inde (%30.4) P/C oranı ≥ 0.3 , 160'ında (%69.6) ise < 0.3 idi. Hastaların demografik özellikleri ve 24 saatlik proteinüri seviyesine göre laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Ortalama idrar hacmi, üriner protein ve üriner kreatinin seviyeleri (tümü için $p < 0.001$), proteinüri seviyesi ≥ 300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. P/C oranı da ≥ 300 mg/24 saat değerine sahip gebelerde daha yüksekti (0.9 ± 2.9 'a karşı 0.2 ± 0.2 ; $p < 0.001$). Hemogloblin, trombosit, ALT, AST ve kreatinin plazma seviyeleri bakımından iki grup arasında hiçbir anlamlı fark yoktu.

Gebelerin 24 saatlik proteinüriye göre perinatal sonuçları **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Doğum haftalarında gestasyonel yaş ($p < 0.001$) ve hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre (gecikme dönemi) ($p < 0.001$), proteinüri seviyesi ≥ 300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha erkendi. Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ile doğum ağırlıkları, proteinüri seviyesi ≥ 300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.001$). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatış, entübasyon, respiratuvar distres sendromu (RDS) ve mekonyum aspirasyonlu RDS dahil advers neonatal sonuçlar, proteinüri seviyesi ≥ 300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti (tüm değişkenler için $p < 0.001$).

P/C oranına göre gruplandırılmış gebelerin demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Yirmi dört saatlik idrardaki ortalama idrar hacmi ($p = 0.018$) ve üriner protein ($p < 0.001$) seviyeleri, P/C oranı ≥ 0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. Spot idrardaki ortalama P/C oranı, P/C oranı ≥ 0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0.001$). Hemogloblin, trombosit, ALT, AST ve kreatinin plazma seviyeleri bakımından iki grup arasında hiçbir anlamlı fark yoktu.

Gebelerin P/C oranına göre perinatal sonuçları **Tablo 4**'te verilmiştir. Doğumda gestasyonel yaş ($p < 0.001$) ve gecikme dönemi ($p < 0.001$), P/C oranı ≥ 0.3 olan gebeler-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve 24 saatlik üriner protein seviyesine göre laboratuvar sonuçları.

		24 saatlik proteinüri (≥ 300 mg) (n=90)	24 saatlik proteinüri (<300 mg) (n=140)	p
Maternal yaş (yıl)		30.1±5.9	28.8±6.1	0.154
Gravidite		2.7±1.5	2.7±1.5	0.782
Parite		1.3±1.1	1.4±1.2	0.821
24 saatlik idrar	Hacim (ml)	2286.6±1131.6	1562.5±826.8	<0.001
	Protein (mg)	733.1±1380.7	179.6±59.4	<0.001
	Üre (mg/dl)	13.9±5.1	14.7±7.3	0.180
	Kreatinin (mg/dl)	1282.3±552.9	1010.1±340.9	<0.001
Spot idrar P/C		0.9±2.9	0.2±0.2	<0.001
Plazma seviyeleri	Hemoglobin (mg/dl)	11.3±1.2	11.3±1.2	0.565
	Trombosit (mm ³) başına	226.155±55.625	228.335±59.867	0.914
	ALT (IU)	15.9±6.4	15.85±4.94	0.836
	AST (IU)	13.8±14.1	12.36±6.41	0.642
	Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.1	0.6±0.1	0.275

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ALT: Alanin transminaz; AST: Aspartat aminotransferaz; P/C: Protein-kreatinin oranı.

Tablo 2. 24 saatlik üriner protein seviyelerine göre hastaların perinatal sonuçları.

		24 saatlik proteinüri (≥ 300 mg) (n=90)	24 saatlik proteinüri (<300 mg) (n=140)	p
Örneklemede gestasyonel yaş (hafta)		31.5±3.6	31.1±3.8	0.097
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)		37.3±1.70	38.4±1.22	<0.001
Gecikme (gün)		40.3±32.1	51.8±25.9	<0.001
Doğum yöntemi	Sezaryen	64 (71.7)	70 (58.3)	0.081
	Vajinal	27 (29.3)	57 (41.6)	
Primer sezaryen		26 (40.0)	21 (26.)	0.079
Sezaryen endikasyonları	Makat prezentasyonu	2 (2)	1 (0.9)	0.266
	Fetal büyüme kısıtlılığı	1 (0.9)	0 (0)	
	Preeklampsi	4 (3.8)	4 (3.9)	
	Şiddetli hipertansiyon	8 (7.6)	2 (2)	
	Fetal distres	4 (3.8)	4 (3.9)	
	Anormal Doppler bulguları	4 (3.8)	1 (0.9)	
	Sefalopelvik uyumsuzluk	1 (0.9)	5 (4.9)	
	Anormal plasentasyon	1 (0.9)	1 (0.9)	
	Uzun süreli doğum	1 (0.9)	3 (2.9)	
Fetal cinsiyet	Erkek	46 (50.0)	77 (56.2)	0.431
	Kız	46 (50.0)	60 (43.8)	
Apgar skoru	1. dakika	6.8±0.8	7.2±0.6	<0.001
	5. dakika	7.9±0.7	8.2±0.5	<0.001
Doğum ağırlığı (g)		2940±582	3190±482	0.001
Neonatal sonuçlar	YYBÜ'ye yatış	56 (62.2)	104 (39.1)	<0.001
	Entübasyon (+)	29 (32.2)	13 (10.8)	<0.001
	RDS	49 (53.3)	47 (39)	<0.001
	RDS + mekonyum aspirasyonu	8 (8.8)	2 (1.6)	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir. RDS: Respiratuvar distres sendromu; YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri ve spot idrar P/C oranına göre laboratuvar sonuçları.

		Spot idrar P/C (≥ 0.3) (n=70)	Spot idrar P/C (< 0.3) (n=160)	p
Maternal yaş (yıl)		30.1 \pm 5.81	28.9 \pm 6.12	0.167
Gravidite		2.87 \pm 1.38	2.71 \pm 1.55	0.227
Parite		1.43 \pm 1.06	1.34 \pm 1.16	0.347
24 saatlik idrar	Hacim (ml)	2100 \pm 1110	1740 \pm 963	0.018
	Protein (mg)	756 \pm 1340	220 \pm 112	<0.001
	Üre (mg/dl)	14.3 \pm 5.40	14.0 \pm 8.09	0.180
	Kreatinin (mg/dl)	1040 \pm 372	1160 \pm 486	0.121
Spot idrar P/C		1.1 \pm 3.3	0.2 \pm 0.1	<0.001
Plazma seviyeleri	Hemoglobin (mg/dl)	11.3 \pm 1.2	11.4 \pm 1.2	0.476
	Trombosit (mm ³ başına)	227.000 \pm 53.300	228.000 \pm 59.300	0.801
	ALT (IU)	14.6 \pm 16.5	12.3 \pm 6.04	0.888
	AST (IU)	16.4 \pm 6.60	15.7 \pm 5.02	0.618
	Kreatinin (mg/dl)	0.631 \pm 0.127	0.608 \pm 0.120	0.074

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. ALT: Alanin transminaz; AST: Aspartat aminotransferaz; P/C: Protein-kreatinin oranı.

Tablo 4. Hastaların spot idrar P/C oranına göre perinatal sonuçları.

		Spot idrar P/C (≥ 0.3) (n=70)	Spot idrar P/C (< 0.3) (n=160)	p
Örneklemede gestasyonel yaş (hafta)		31.8 \pm 3.8	31.0 \pm 3.9	0.082
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)		37.3 \pm 1.8	38.2 \pm 1.3	<0.001
Gecikme (gün)		38.2 \pm 28.3	51.0 \pm 28.6	<0.001
Doğum yöntemi	Sezaryen	52 (76.5)	93 (57.8)	0.011
	Vajinal	16 (23.5)	68 (42.2)	
Primer sezaryen		19 (36.5)	28 (30.1)	0.427
Sezaryen endikasyonları	Makat prezentasyonu	2 (1.9)	1 (0.98)	0.624
	Fetal büyüme kısıtlılığı	1 (0.95)	0 (0.0)	
	Preeklampsi	3 (2.86)	5 (4.9)	
	Şiddetli hipertansiyon	5 (4.76)	5 (4.9)	
	Fetal distres	2 (1.9)	6 (5.88)	
	Anormal Doppler bulguları	3 (2.86)	2 (1.96)	
	Sefalopelvik uyumsuzluk	1 (0.95)	5 (4.9)	
	Anormal plasentasyon	1 (0.95)	1 (0.98)	
	Uzun süreli doğum	1 (0.95)	3 (2.94)	
Fetal cinsiyet	Erkek	36 (52.9)	87 (54.0)	0.994
	Kız	32 (47.1)	74 (46.0)	
Apgar skoru	1. dakika	6.8 \pm 0.8	7.2 \pm 0.6	<0.001
	5. dakika	7.9 \pm 0.7	8.2 \pm 0.5	<0.001
Doğum ağırlığı (g)		2910 \pm 590	3160 \pm 496	0.004
Neonatal sonuçlar	YYBÜ'ye yatış	24 (35.3)	115 (71.4)	<0.001
	Entübasyon (+)	25 (36.8)	7 (4.3)	<0.001
	RDS	36 (52.9)	46 (28.6)	<0.001
	RDS + mekonyum aspirasyonu	8 (11.8)	0 (0)	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir. RDS: Respiratuvar distres sendromu; YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

de anlamlı şekilde daha erkendi. Proteinüri seviyesi ≥ 300 mg/24 saat olan gebelerden farklı olarak, sezaryen doğum oranları P/C oranı ≥ 0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. Birinci dakika ($p < 0.001$) ve 5. dakika ($p < 0.001$) Apgar skorları ve doğum ağırlıkları ($p = 0.004$), P/C oranı < 0.3 olanlara kıyasla ≥ 0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha düşüktü. Tüm advers neonatal sonuçlar, P/C oranı ≥ 0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti (tüm parametreler için $p < 0.001$).

İki test arasındaki ilişkinin gücünü tespit etmek için regresyon analizi kullanıldı. Gecikme dönemi ve doğum haftaları, **Şekil 1**'de (sırasıyla $r = -0.140$, $p = 0.034$; $r = -0.423$, $p < 0.001$) ve **Şekil 2**'de (sırasıyla $r = -0.030$, $p = 0.049$; $r = -0.277$, $p < 0.001$) gösterildiği şekilde hem 24 saatlik üriner protein konsantrasyonları hem de P/C oranları ile anlamlı şekilde negatif korelasyona sahipti.

Proteinürinin her iki testle olan karşılaştırması **Tablo 5**'te gösterilmiştir. Yirmi dört saatlik proteinüri ve P/C oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Ayrıca, 24 saatlik proteinüri ve P/C oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlendi ($r = 0.382$, $p < 0.001$) (**Şekil 3**).

Tartışma

Bu çalışma, hipertansif gebelerde proteinürinin advers perinatal sonuçlara yönelik önemli bir gösterge olduğu gösterilmektedir. Çalışma ayrıca, hipertansiyon ile komplike gebeliklerde preterm doğum için önemli bir uyarı mesajı sunmaktadır.

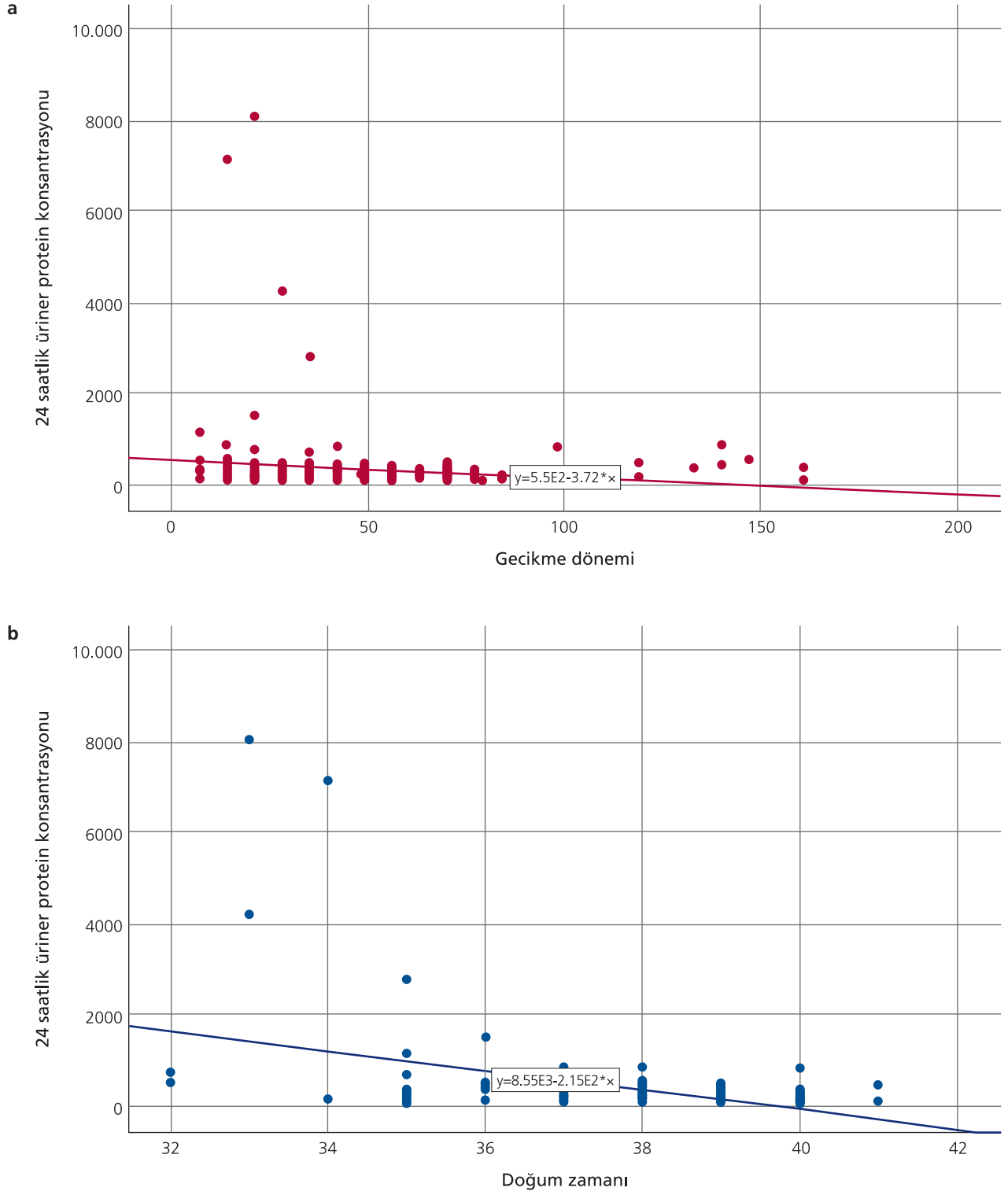
Çalışmamız, hipertansif gebelerde spot idrar P/C oranının 24 saatlik idrar testi kadar güvenilir olduğunu göstermektedir ve 30 mg/mmol spot idrar P/C oranı eşik değeri, karşılık gelen 24 saatlik idrar örneğindeki proteinüri ile uyumludur. Gebelik esnasında 24 saatlik idrar toplama, proteinüri tanısı için altın standarttır.^[3] Testin kendisinde bazı sorunlar mevcuttur, uzun sürer ve laboratuvar değerlendirmesinden önce bile bazı hatalara yol açabilmektedir. Supin pozisyonunda yatmanın üriner sistemde idrar durgunluğuna yol açabileceğini ve gerçek 24 saatlik idrar hacmini toplayamayabileceğimizi unutmamak da önemlidir.^[7] Bazı uzmanlar, spot idrar P/C oranının proteinüri tanısında tercih edilen yöntem olması gerektiğini önermiştir. Waugh ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada yazarlar, 24 saatlik idrar örneğinin sonuçlarının hipertansif gebeliklerde proteinüri tanısında spot idrar örnek sonuçlarına benzediğini bulmuştur.^[9] Çalışma bulguları, hipertansif gebeler için 24

saatlik bir idrar örneği toplama gerekliliğini desteklemektedir. Klinik uygulamada spot idrar P/C oranının ≥ 0.3 olduğu doğrulandığında, hipertansif gebeliğin takip döneminde ek proteinüri ölçümlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Vizit esnasında spontan negatif spot idrar P/C oranı, anlamlı proteinüri varlığını ve ayrıca preeklampsi riskini ekarte etmede faydalı kanıt sağlayabilir.^[10-12] Bulgularımız, Morikawa ve ark.'nı desteklemektedir. Yazarlar, doğum zamanı ve perinatal sonuçların tahmin edilmesi için spot idrar P/C oranının önemli bir belirteç olduğunu bulmuştur.^[13]

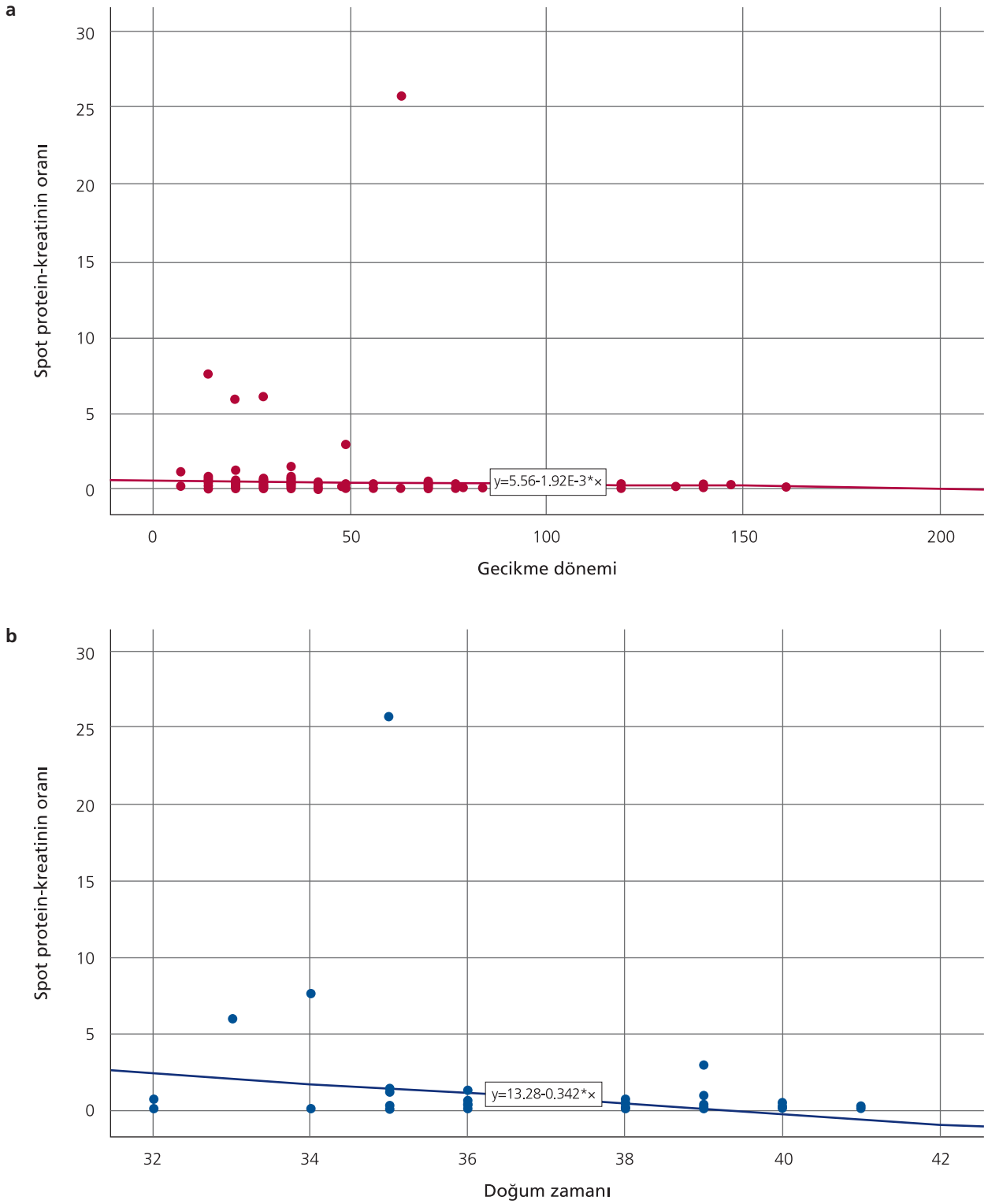
Çalışmamızın ilginç bulgularından biri de, proteinüri değeri < 300 mg/24 saat olan hastaların %7.1'inde (10/140) spot idrar P/C oranının > 0.3 bulunmuş olmasıdır. Bu 10 hastanın 1'inde trombositopeni, 2'sinde yoğun anti-hipertansif tedaviye rağmen şiddetli hipertansiyon, 1'inde ilaçlara dirençli şiddetli baş ağrısı ve 1'inde fetal distres belirtileri mevcuttu. Bu 5 gebelik 35. haftadan önce doğum yaptı. On sayısı verimli bir istatistiksel değerlendirme yapmaya yetnese de, spot idrar P/C oranı pozitif ve 24 saatlik proteinürisi negatif olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu sonucuna varmaya yeterlidir. Proteinürisi her iki test ile tanı almış hastaların risklerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Komplike olmayan gebelik hipertansiyonunun fetal sonucu, fetal sonuçlar hakkında normal gebeliklere benzer sonuçlar vermektedir.^[14] Cruz ve ark., herhangi bir komplikasyon olmaksızın hipertansif gebelikler için doğuma en uygun zamanın gebeliğin 38. ve 39. haftaları arasında olduğunu değerlendirmiştir. Yazarlar, bu haftalar arasındaki bir doğum induksiyonunun en iyi neonatal ve maternal sonuçlar ile sonuçlanabileceğini ileri sürmüştür.^[15] Bu bulgu, Yüce ve ark. tarafından desteklenmiştir.^[16] Gofton ve ark., hipertansif gebelerde ve kendi kontrol gruplarında benzer Apgar skorları bulmuştur.^[17] Ono ve ark., 120 esansiyel hipertansif gebeyi incelemiş^[18] ve esansiyel hipertansiyonlu kadınlarda gebelik sonuçlarının, kronik hipertansiyon ile örtüşen preeklampsiye sahip kadınlardan daha iyi olduğunu bulmuştur.

Araştırmamızda önemli bir bulguya rastladık. Detaylı analizde neonatal sonuçlar, ≥ 300 mg/24 saat seviyesinde proteinüriye ve ≥ 0.3 seviyesinde spot idrar P/C oranına sahip hipertansif gebelerin daha fazla komplikasyonu olan yenidoğanlar doğurduğunu göstermiştir. Proteinürik hipertansif gebeliklerden doğan yenidoğanlar, anlamlı şekilde daha yüksek RDS, mekonyum aspirasyonu RDS, entübasyon ve YYBÜ'ye yataş oranlarına sahip



Şekil 1. (a) 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile gecikme süresi arasındaki korelasyon. (b) 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile doğum zamanı arasındaki korelasyon.



Şekil 2. (a) Spot idrar P/C oranı ile gecikme süresi arasındaki korelasyon. (b) Spot idrar P/C oranı ile doğum zamanı arasındaki korelasyon.

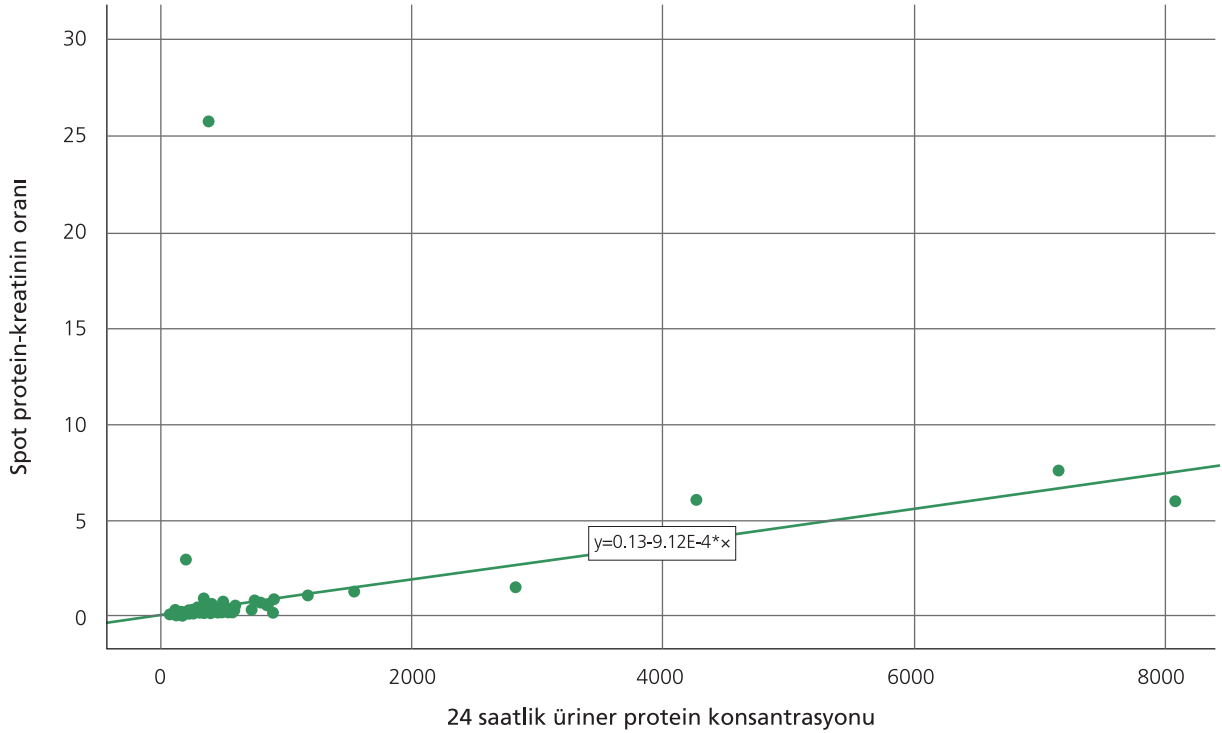
Tablo 5. Proteinürinin değerlendirilmesinde 24 saatlik üriner protein ve spot idrar P/C oranının karşılaştırılması.

	24 saatlik proteinüri (≥300 mg)	24 saatlik proteinüri (<300 mg)	Toplam	p
Spot idrar P/C≥0.3	60	10	70	<0.001
Spot idrar P/C<0.3	30	130	160	
Toplam	90	140	230	

ti. Ayrıca bu yenidoğanların Apgar skorları ve doğum ağırlıkları, proteinürik olmayan hipertansif gebelerin doğurduğu yenidoğanlardan anlamlı şekilde daha düşüktü. Bulgularımız, proteinürinin advers neonatal sonuçlar için iyi bir kestirici olabileceğini ve hipertansif gebeliklerin yönetimini değiştirebileceğinden yakından takip edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Çalışma popülasyonumuzda, proteinürik gebelerde hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre (proteinüri ≥300 mg/24 saat veya P/C oranı ≥0.3), proteinürik olmayanlardan anlamlı şekilde daha düşüktü. Ayrıca, proteinürik gebelerin doğumda gestasyonel yaşı da proteinürik olmayanlardan anlamlı şekilde daha erkendi. Bil-

diğimiz kadarıyla çalışmamız, doğum zamanını belirlemek için proteinürinin prediktif değerini araştıran az sayıda çalışmadan biridir. Ferrazzani ve ark., proteinürinin etkisini 444 hipertansif gebede araştırmış ve proteinürik olmayan gebelere kıyasla proteinürlü hipertansif gebelerde erken doğum insidansında anlamlı bir artış bulmuştur.^[19] Ancak yazarlar, hipertansiyon tanısı ile doğum zamanı arasındaki sürede korelasyon tespit etmemiştir. Bu bulgular, hipertansiyondan bağımsız olarak proteinürinin preterm doğum için bir risk faktörü olabileceğini ve hipertansif gebelerde doğum zamanının tahmini için prognostik faktörlerden biri olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.^[20]

**Şekil 3.** 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile spot idrar P/C oranı arasındaki korelasyon.

Preeklampsi tanısının kriterleri 2013 yılında ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) tarafından revize edilmiştir. Proteinüri tespit edilmese de, düşük trombosit sayısı, bozulmuş renal fonksiyonlar, karaciğer enzimlerinde artışlar, Pulmoner ödem ve merkezi sinir sistemi semptomlarıyla birlikte hipertansiyonu olan olgular preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır.^[3] Benzer şekilde, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy de 2013 yılında preeklampsi tanısı için kriterlerini gözden geçirmiş ve tanı için proteinürinin gerekli olmadığına karar vermiştir.^[21] Proteinüri yokluğunda, uç organ disfonksiyonunun eklenmesi, preeklampsi için çalışmaya dahil etme kriteri haline gelmiştir. Bu, tüm dünyada preeklampsi sıklığını artırmıştır, çünkü proteinüri olmaksızın preeklampsi oranı yaklaşık %10'dur.^[22] Ancak, erken doğum belirteci olarak idrara salgılanmış protein miktarına özel bir önem verilmesini öneriyoruz, çünkü birçok çalışma, yüksek proteinüri seviyelerinin advers perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[23-25]

Çalışmamızın kısıtlamaları, görece küçük örneklem boyutu ve retrospektif çalışma tasarımıdır. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların vücut kitle indeksi ve ek hastalıkları gibi eksik veri riskini içermektedir ve bu durum prognozu değiştirebilir. Ancak çalışmamızın güçlü yönü, tüm gebelerin aynı üniversite hastanesinde takip edilmiş olmasıdır ve başka bir kuruma sevk edilmeleri gerekmemiştir. Tüm gebeler bebeklerini üniversite hastanemizde doğurdular ve kliniğimizde yenidoğanlar için yoğun bakım ünitesi olduğundan, yenidoğanları başka bir kliniğe sevk etmemiz de gerekmedi. Bu nedenlerle, tüm antenatal ve postnatal veriler tıbbi kayıtlarda mevcuttu ve detaylı olarak analiz edebildik.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız, hipertansif gebelerde 24 saatte ≥ 300 mg protein kaybının ve spot idrarda P/C oranının ≥ 0.3 olmasının advers sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hipertansif gebelerde proteinürinin ≥ 300 mg/gün ve spot idrarda P/C oranının ≥ 0.3 olmasının bu olguları erken doğum riskine eğilimli kıldığını tespit ettik. Bu nedenle çalışmamızda sunduğumuz bulgular, hipertansif gebelerde advers perinatal sonuçlarını ve beklenen doğum zamanını ön görmek üzere klinisyenler tarafından kullanılabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78:93-100. [PubMed]
2. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2020;1:S0002-9378(20)30989-3. [PubMed] [CrossRef]
3. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31. [PubMed] [CrossRef]
4. Milne JE, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular heteroporous membrane modeling in third trimester and postpartum before and during amino acid infusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282: F170-5. [PubMed] [CrossRef]
5. 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;171:984-9. [PubMed] [CrossRef]
6. Garg P, Rabelink T. Glomerular proteinuria: a complex interplay between unique players. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:233-42. [PubMed] [CrossRef]
7. Stefanska K, Zielinski M, Zamkowska D, Adamski P, Jassem-Bobowicz J, Piekarska K, et al. Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatinine ratio, and total protein measurement for the diagnosis of preeclampsia. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:4195. [PubMed] [CrossRef]
8. Kucukgoz Gulec U, Sucu M, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Paydas S. Spot urine protein-to-creatinine ratio to predict the magnitude of 24-hour total proteinuria in preeclampsia of varying severity. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39:854-60. [PubMed] [CrossRef]
9. Waugh JJS, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:769-77. [PubMed] [CrossRef]
10. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52: 179-82. [PubMed] [CrossRef]
11. Pasternak Y, Lifshitz D, Shulman Y, Hirsch L, Rimon E, Kuperminc M, et al. Diagnostic accuracy of random urinary protein-to-creatinine ratio for proteinuria in patients with suspected pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304:109-15. [PubMed] [CrossRef]
12. Payne B, Magee LA, Cote AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal

- and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:588–97. [PubMed] [CrossRef]
13. Morikawa M, Mayama M, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, et al. Severe proteinuria as a parameter of worse perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2020;19:119–26. [PubMed] [CrossRef]
 14. Nakanishi S, Aoki S, Nagashima A, Seki K. Incidence and pregnancy outcomes of superimposed preeclampsia with or without proteinuria among women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2017;7:39–43. [PubMed] [CrossRef]
 15. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. OS015. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Pregnancy Hypertens* 2012;2:182. [PubMed] [CrossRef]
 16. Yuce T, Keskin M, Seval MM, Soylemez F. Effect of the timing of delivery on perinatal outcomes at gestational hypertension. *Interv Med Appl Sci* 2015;7:59–62. [PubMed] [CrossRef]
 17. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:798–803. [PubMed] [CrossRef]
 18. Mikami Y, Takagi K, Itaya Y, Ono Y, Matsumura H, Takai Y, et al. Post-partum recovery course in patients with gestational hypertension and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:919–25. [PubMed] [CrossRef]
 19. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:366–71. [PubMed] [CrossRef]
 20. Tochio A, Obata S, Saigusa Y, Shindo R, Miyagi E, Aoki S. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:1576–83. [PubMed] [CrossRef]
 21. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3:44–7. [PubMed] [CrossRef]
 22. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:466–70. [PubMed] [CrossRef]
 23. Mateus J, Newman R, Sibai BM, Li Q, Barton JR, Combs CA, et al. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia. *AJP Rep* 2017;7:e49–e58. [PubMed] [CrossRef]
 24. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005;112:280–5. [PubMed] [CrossRef]
 25. Dong X, Gou W, Li C, Wu M, Han Z, Li X, et al. Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens* 2017;8:60–4. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Copyright of Perinatal Journal / Perinatoloji Dergisi is the property of Deomed Publishing and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.