

## مقاله اصلی

# بررسی ارتباط بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با متغیرهای گازومتری در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۱۴

### خلاصه

#### مقدمه

بررسی ارتباط بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار (UACR) با متغیرهای گازومتری در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه هدف از این مطالعه است.

#### روش کار

این مطالعه مقطعی توصیفی در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۸۹ انجام شد. تعداد ۲۱ بیمار (۱۳ مرد و ۸ زن) با بیماری انسدادی مزمن ریه که به علت تشدید حاد بیماری در بیمارستان بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی UACR، متغیرهای گاز خون شریانی (PH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>) اندازه گیری شد. مقادیر UACR بین ۳۰ - ۳۰۰ میلی گرم به گرم به عنوان میکروآلبومینوری در نظر گرفته شد. از آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین UACR و متغیرهای گازومتری استفاده شد.

#### نتایج

میانگین سنی بیماران ۱۰/۲۰ ± ۸۴/۶۸ سال بود. میکرو آلبومینوری در ۹ بیمار (۴۳٪) تشخیص داده شد. ارتباط معنا دار و معکوسی بین UACR و PaO<sub>2</sub> مشاهده شد ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.001$ ). ولی با سایر متغیرهای گازومتری ارتباط معناداری مشاهده نشد.

#### نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده میکروآلبومینوری در بیماران COPD به کرات وجود داشته و با هیپوکسی مرتبط می باشد. مطالعات بیشتر به منظور تعیین این که آیا این تغییرات پیشرونده هستند یا ارتباط پیشگویی کننده ای ضروری می باشد.

**کلمات کلیدی:** بیماری انسدادی مزمن ریه، گازومتری، نسبت آلبومین به کراتینین ادرار

<sup>۱</sup>عباسعلی زراعتی

<sup>۲</sup>فریبا رضایی طلب

<sup>۳</sup>یاسمین نصرت

<sup>۴</sup>فرزانه شریفی پور

<sup>۵</sup>شهرزاد محمدزاده لاری

<sup>۶</sup>سید سیف اله بلادی موسوی\*

۴-۱-استادیار نفلولوژی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲-دانشیار بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳-پزشک عمومی، مشهد، ایران  
۵-استادیار بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶-فوق تخصص نفلولوژی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

\* اهواز- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تلفن: ۹۸-۹۱۶۳۰۶۸۰۶۳

email:dr.beladimousavi@ajums.ac.ir

## مقدمه

بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) یک مشکل عمده در سلامت عمومی است. امروزه شواهد رو به افزایشی وجود دارند که نشان می‌دهند COPD یک بیماری سیستمیک است و نباید صرفاً به عنوان یک بیماری ریوی فرض شود (۱). با توجه به پاتوژنز بیماری و نقش واسطه‌ها و سلول‌های التهابی عوارض سیستمیک عمده‌ای در جریان COPD ملاحظه می‌گردد.

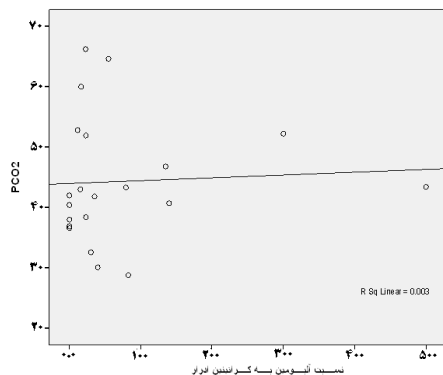
مطالعات زیادی نشان داده‌اند که در بیماران COPD کاهش جریان خون کلیه در پاسخ به هیپوکسمی رخ می‌دهد ولی مکانیسم این اثر هنوز ناشناخته است (۲). نسبت آلبومین به کراتینین در یک نمونه ادراری منفرد انعکاسی از دفع آلبومین ادراری است و به طور فزاینده‌ای پیشگویی‌کننده بسیاری از پیامدهای سلامتی شامل افزایش فشار خون، نارسایی کلیه، حوادث قلبی عروقی و مرگ و میر می‌باشد (۳). نسبت آلبومین به کراتینین ارتباط نزدیکی با عوامل خطر قلبی متابولیک بیماری عروقی و مقاومت به انسولین دارد و ممکن است نقش مهمی در پیش‌بینی شروع دیابت در آینده داشته باشد (۴). اگرچه ارتباط بین میکروآلبومینوری و ناخوشی و مرگ و میر به طور واضح مشخص نشده است. در مطالعات معینی بد عملکردی اندوتلیال در بیماران میکروآلبومینوریک مشاهده شده است و میکروآلبومینوری معمولاً نشانه‌ای از افزایش نفوذپذیری ترانس کاپیلری می‌باشد (۵). مطالعات بسیاری وجود دارد که یک ارتباط بین هیپوکسی و میکروآلبومینوری را نشان داده‌اند (۶). کوگو<sup>۱</sup> و همکارانش تفاوت معنی‌داری در میزان پروتئینوری بین بیماران COPD با و بدون نارسایی تنفسی را گزارش کردند و همچنین یک ارتباط معنی‌داری بین پروتئین‌های ادرار و فشار اکسیژن یافتند (۷). همچنین نشت پروتئین به افزایش سرعت تراوش گلوامرولی نسبت داده می‌شود که در نتیجه هیپوکسی بافتی است (۸). هدف از این مطالعه بررسی میکروآلبومینوری با تعیین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار در بیماران COPD و مقایسه آن با افراد شاهد و تعیین ارتباط بین آن و متغیرهای گازومتری در بیماران COPD می‌باشد.

## روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی تعداد ۲۱ بیمار (۱۳ مرد و ۸ زن) با بیماری انسدادی مزمن ریه که به علت تشدید حاد بیماری در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۸۹ بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری COPD قبلاً توسط متخصص ریه داده شده است. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود بیماری ریوی دیگر بجز COPD بر اساس شرح حال، معاینه فیزیکی CXR، سابقه بیماری کلیوی شامل گلوامرولونفریت، نفروپاتی دیابتی و هیپرتانسیون، سابقه آژین صدری و سکت قلبی و نارسایی قلبی، آریتمی قلبی، پلی سیتی، مصرف دیورتیک، داروهای ضد التهابی استروئیدی و غیر استروئیدی و مهارکننده‌های کانال کلسیمی و شواهد پروتئینوری، گلیکوزوری، هماتوری و عفونت ادراری در نمونه‌های روتین. از بیماران در روز اول بستری، نمونه‌های خون به طور صبحگاهی گرفته شد و ۴ میلی لیتر خون وریدی به آزمایشگاه جهت اندازه‌گیری سطوح اوره، کراتینین ارسال شد و برای بررسی ۲ میلی لیتر خون شریانی که با دستگاه گازومتری متغیرهای pH، PCO<sub>2</sub> و PO<sub>2</sub> HCO<sub>3</sub> و درصد اشباع اکسیژن اندازه‌گیری گردید. به طور همزمان سطوح آلبومین و کراتینین ادرار اندازه‌گیری شدند. به منظور حذف احتمال پروتئینوری ناشی از فعالیت وضعیتی، نمونه ادرار از افراد قبل از ترک بستر گرفته شد. سطوح آلبومین ادراری با روش ایمونوتوربیدومتری و کراتینین ادرار با روش جف اندازه‌گیری می‌شود. سطوح آلبومین بر حسب میلی گرم در دسی لیتر و سطوح کراتینین بر حسب گرم در دسی لیتر اندازه‌گیری می‌شوند. یک نسبت آلبومین به کراتینین ادرار بیشتر از ۳۰ میلی گرم بر گرم یا بالاتر معنی‌دار می‌باشد.

داده‌های توصیفی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان می‌شوند. مقایسه سطوح نسبت آلبومین به کراتینین ادرار بین دو گروه با استفاده از آزمون تی دانشجویی انجام می‌شود. برای بررسی همبستگی بین سطوح نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با متغیرهای گازومتری در صورت توزیع طبیعی از آزمون پیرسون و در صورت عدم توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون اسپیرمن استفاده می‌شود. متغیرهای مداخله‌گر مشخص و توسط آزمون‌های

<sup>1</sup>Cogo



**نمودار ۲-** ارتباط نسبت آلبومین به کراتینین ادرار (گرم/میلی گرم) با  $PCO_2$  شریانی (میلی متر جیوه)

نسبت آلبومین به کراتینین ادرار ارتباط معنی دار و معکوسی با  $PO_2$  شریانی نشان داد (نمودار ۱)، ولی با  $PCO_2$  (نمودار ۲) و سایر متغیرهای گازومتری ارتباط معنی داری مشاهده نشد. بین سن و  $PH$  ارتباط مستقیم و معنی دار وجود داشت) ولی بین سن با سایر متغیرهای گازومتری ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

### بحث

پژوهش حاضر با هدف کلی بررسی ارتباط بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با متغیرهای گازومتری در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه می باشد. در راستای بررسی اهداف و بررسی ارتباط بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با متغیرهای گازومتری در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه، یافته های پژوهش حاضر ارتباط معنی دار و معکوسی بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با  $PO_2$  شریانی نشان داد.

مطالعات پیشین نیز یک ارتباط بین هیپوکسی و میکروآلبومینوری را نشان داده اند. مطالعات در دامنه بالینی نشان داده اند که هیپوکسمی سیستمیک ممکن است سبب افزایش دفع آلبومین با افزایش نفوذپذیری کاپیلری کلیوی شود، علی رغم آنکه عملکرد توبولی تغییر نیافته است و آلبومینوری در ارتباط با درجه هیپوکسمی بوده است (۹). کوگو و همکارانش تفاوت معنی داری در میزان پروتئینوری بین بیماران COPD با و بدون نارسایی تنفسی را گزارش کردند و همچنین یک ارتباط

مولتی وریت بر حسب نیاز در مرحله تجزیه و تحلیل کنترل خواهند شد. تحلیل آماری با استفاده از SPSS انجام شد ( $p < 0.05$ ). از ۲۱ بیمار، ۱۳ نفر (۶۲٪) مرد و ۸ بیمار (۳۸٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران  $10/20 \pm 68/84$  سال بود.

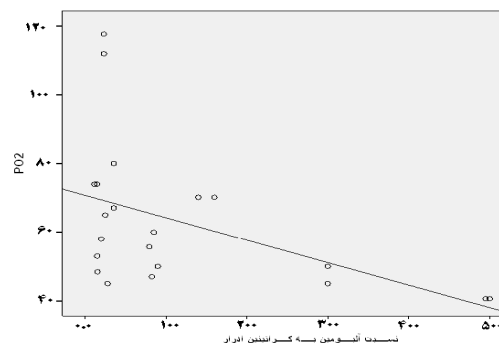
### نتایج

در این پژوهش متغیرهای گازومتری شامل  $pH$ ,  $PCO_2$  و  $HCO_3$  اندازه گیری شد (جدول ۱) و ارتباط آنها با نسبت آلبومین به کراتینین ادرار در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه بررسی شد. میانگین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار در کل بیماران  $120/62 \pm 72/02$  میلی گرم به گرم بود و با در نظر گرفتن محدوده بین ۳۰-۳۰۰ میلی گرم به گرم برای میکروآلبومینوری، ۴۲/۸۵٪ (۹ نفر) دارای میکروآلبومینوری، ۹/۵۲٪ (۲ نفر) دارای ماکروآلبومینوری و ۴۷/۶۱٪ (۱۰ نفر) دارای نسبت آلبومین به کراتینین ادرار طبیعی بودند.

### جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای گازومتری و نسبت

#### آلبومین به کراتینین ادرار

متغیر	واحد	میانگین	انحراف معیار
$PH$		۷/۴۰	۰/۰۶
$HCO_3$ -	meq/L	۲۹/۷۱	۶/۳
$PCO_2$	میلی متر جیوه	۴۴/۷۶	۱۰/۷۹
$PO_2$	میلی متر جیوه	۵۱/۲۷	۲۳/۸۷
نسبت آلبومین به کراتینین ادرار	گرم/میلیگرم	۱۲۰/۶۲	۷۲/۰۲



**نمودار ۱-** ارتباط نسبت آلبومین به کراتینین ادرار (گرم/میلی گرم) با  $PO_2$  شریانی (میلی متر جیوه)

میکروآلبومینوری در شرایط حاد به علت افزایش نفوذپذیری کلیوی و عروقی به میانجی‌های التهابی مانند عامل نکرزتوموری باشد (۱۵).

این مطالعه یک بررسی مقطعی بود که کلیه آزمایشات در یک نوبت گرفته شده بود و کنترل تمام عواملی را که بر نسبت آلبومین به کراتینین ادرار تاثیر داشتند تا حدی مشکل کرده بود، بنابراین مطالعات بیشتر جهت تایید نتایج ضروری است.

داروهای متعددی در درمان COPD استفاده می‌شود و این خیلی مشکل است که اثر آنها بر میکروآلبومینوری اندازه‌گیری شود. همه بیماران بتا دو آگونیست، کورتیکو استروئید استنشاقی و توفیلین خوراکی حین پذیرش استفاده می‌کنند و تقریباً همه آنها طی مدت بستری تحت درمان با آنتی بیوتیک، اسپکتروانت، بتا دو آگونیست و کورتون قرار گرفته‌اند و این ممکن نیست که اثر هر یک از داروها و تداخلات آنها در میکروآلبومینوری اندازه‌گیری شود.

تا کنون هیچ دسته یا ترکیب دارویی خاصی که منجر به دفع آلبومین از کلیه شود شناخته نشده است.

### نتیجه‌گیری

میکروآلبومینوری در ۳۸٪ از بیماران مطالعه حاضر که دفع پروتئین نداشته‌اند مشاهده شده است. در این مطالعه ارتباط معنی‌دار و معکوسی بین نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با  $PO_2$  شریانی مشاهده شد ولی با  $PCO_2$  و  $PH$  ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه شماره ۶۶۷۷ جهت اخذ درجه دکتری و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۸۸۶۶۳ بوده است و با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است که موجب تشکر و سپاسگزاری است.

معنی‌داری بین پروتئین‌های ادرار و فشار اکسیژن یافتند (۷). به طور مشابه پروتئینوری موقت در بیماران با سندروم آپنه خواب گزارش شده است که با درمان اکسیژن برگشت می‌کند (۱۰). نشت پروتئین به افزایش سرعت تراوش گلومرولی نسبت داده می‌شود که در نتیجه هیپوکسی بافتی می‌باشد (۸). مطالعات دیگری نیز وجود دارد که از این فرضیه حمایت می‌کند که ارتباط هیپوکسی و میکروآلبومینوری یک ارتباط ساده بین دو فونم تشدید است (۱۱). میکروآلبومینوری در ۳۸٪ از بیماران مطالعه حاضر که دفع پروتئین نداشته‌اند مشاهده شده است.

ویلیکینسون<sup>۱</sup> و همکارانش گزارش کرده‌اند که میکروآلبومینوری در ۵۰٪ از یک گروه بیماران COPD بستری که دفع پروتئین نداشته‌اند وجود داشته است. این مطالعه همچنین ارتباط معنی‌داری بین میکروآلبومینوری، فشار اکسیژن و فشار  $CO_2$  پیدا کرده است (۱۲). کومورگکلو<sup>۲</sup> و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ میزان میکروآلبومینوری را در ۲۵ بیمار COPD در شروع بستری و در هنگام ترخیص اندازه‌گیری کردند که نسبت آلبومین به کراتینین در زمان پذیرش به طور معنی‌داری از زمان ترخیص بالاتر بود (۱۳). در این مطالعه بین نسبت آلبومین به کراتینین و  $PO_2$  ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ولی با  $PCO_2$ ,  $PH$  و متغیرهای اسپرومتریک ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. به طور مشابه ممکن است که رابطه هیپوکسی و میکروآلبومینوری در بیماران COPD حین دوره‌های حمله افزایش یافته و در رمیشن کاهش یابد. نتیجه مطالعه آنها نشان داده که درصد  $FVC$ ,  $FEV_1$  و نسبت پیشگویی شده این دو به هم در بیماران COPD که در شرایط پایدار قرار داشته‌اند هیچ ارتباطی با میکروآلبومینوری ندارند. این یافته‌ها نشان داد که میکروآلبومینوری به میزان انسداد راه‌هوائی ارتباطی ندارد. در مطالعات مشابه دیگر نیز نتایج یکسانی به دست آمده است (۱۴). میکروآلبومینوری همچنین ممکن است یک واکنشگر فازحاد غیراختصاصی محسوب شود که منعکس‌کننده شدت ناخوشی حاد و پاسخ به درمان است. به نظر می‌رسد

<sup>1</sup>Wilkinson

<sup>2</sup>comorcuglo

<sup>3</sup>Forced Vital Capacity

**References:**

1. Rand Sutherland E, Cherniack M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350:2689-2697.
2. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116:2992 – 3005.
3. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* 2000; 64-67.
4. Crijs HJ, Van Gilst WH, Zeeuw D, Jong PE. PREVEND - Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease - study group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249.
5. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium: increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest* 1990; 85:1090-1098.
6. Barbera JA, Bakris GL. Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens* 2001; 3:99-102.
7. Cogo A, Ciaccia A, Legorini C, Grimaldi A, Milani G. Proteinuria in COPD patients with and without respiratory failure. *Chest* 2003; 123:652-663.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, *et al.* PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782.
9. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
10. Sklar AH, Chaudhery BA. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 87-89.
11. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicierioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26:97-102. Epub 2007 Jul 10.
12. Wilkinson R, Milledge JS, Landon MJ. Microalbuminuria in chronic obstructive lung disease. *BMJ* 1993; 307:239.
13. Komurcuoglu A, Kalenci S, Kalenci D. Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 84:269-272.
14. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, Aguirre-Jaime A, Toledo P, Cordoba E, *et al.* Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1004-10010.
15. Mc Carthy ET, Sharma R, Sharma M, Li JZ, Ge XL, Dileepan KN, *et al.* TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:433-438.