

بررسی کارآیی تشخیص پروتئینوری توسط نوار ادراری در نمونه ادرار تصادفی و مقایسه آن با نمونه ادرار ۲۴ ساعته در پرفشاری بارداری

دکتر نیره خادم، دکتر لیلی حفیظی*

* گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

چکیده

سابقه و هدف: پروتئینوری یکی از علائم بارز برای تشخیص پره‌اکلامپسی و همچنین تعیین شدت اختلالات ناشی از افزایش فشارخون در حاملگی است. هدف ما از این مطالعه بررسی کارآیی آزمایش ادرار تصادفی در تشخیص پروتئینوری در این بیماران بود. **روش بررسی:** در این مطالعه گزارش میزان پروتئینوری در نمونه‌های اتفاقی با مقدار دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته به روش استاندارد در ۸۲ خانم مبتلا به افزایش فشار خون حاملگی بستری در بخش زنان و مامایی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ مقایسه شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که میزان پروتئین گزارش شده در نمونه اتفاقی ادرار به مقدار $+1 \geq$ ارزش اخباری و پیشگویی‌کننده مثبت نسبتاً بالا (حدود ۸۵٪) برای نشان دادن پروتئینوری (پروتئین < 300 میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته) دارد. در مقابل مقادیر گزارش شده منفی (جزئی تا $+1$) نمی‌توانند برای رد کردن پروتئینوری بکار روند، چرا که ارزش پیشگویی‌کننده منفی آن در بیماران فشارخونی فقط ۲۸٪ می‌باشد. به علاوه صرفاً، مقادیر $+3$ تا $+4$ نباید برای تشخیص پره‌اکلامپسی شدید بکار روند، چرا که ارزش اخباری مثبت آنها تنها ۲۶٪ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: یک نمونه ادراری اتفاقی همیشه نمی‌تواند پروتئینوری و به خصوص شدت آنرا نشان دهد و این مطالعه اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته را به‌ویژه در بیماران خاصی که نیاز به ختم حاملگی دارند، پیشنهاد می‌کند. **واژگان کلیدی:** فشارخون در بارداری، پروتئینوری، تجزیه ادرار اتفاقی، تجزیه ادرار ۲۴ ساعته، نوار ادراری.

مقدمه

در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی، پروتئینوری یکی از معیارهای مهم تشخیصی است (۴، ۵). همچنین جهت تعیین شدت بیماری از میزان پروتئینوری به عنوان یکی از نشانه‌های با ارزش استفاده می‌شود. بالا بودن فشارخون، به تنهایی همواره نشانه شدت بیماری نیست، درحالی که همراه بودن آن با پروتئینوری به‌خصوص از نوع شدید و مداوم، تهدیدی جدی برای مادر و جنین محسوب می‌گردد و معمولاً نیاز به ختم حاملگی را سبب می‌شود (۳، ۵).

استفاده از نمونه‌های اتفاقی ادراری مثل روش‌های نواری جهت تعیین میزان پروتئینوری از منفی تا $+4$ به علت سرعت عمل آن از شایع‌ترین روش‌های آزمایشگاهی مورد استفاده است. هر چند روش‌های سریع دیگری مانند اندازه‌گیری پروتئین ادرار

اختلالات فشارخون شایع‌ترین عارضه طبی در حاملگی با شیوع ۱۰-۵ درصد می‌باشند (۱) که سبب افزایش مرگ و میر و ایجاد عوارض برای جنین، نوزاد و مادر می‌گردند (۲). این اختلالات که یکی از سه علت عمده مرگ و میر مادران را تشکیل می‌دهند و هنوز هم جزو مهمترین مشکلات حل نشده در مامایی می‌باشند، شامل پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، فشارخون حاملگی گذرا و مزمن می‌باشند (۳).

آدرس نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش زنان، دفتر گروه زنان و مامایی، دکتر نیره خادم (email: khademn@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۲/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۲۹

تشخیص فشار خون گذرا بر اساس بالا بودن فشارخون بدون پروتئینوری (کمتر از ۳۰۰ میلی گرم پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته) و فشار خون مزمن بر اساس شرح حال بیماران مبنی بر ابتلاء قبل از حاملگی یا قبل از هفته ۲۰ حاملگی گذاشته شد. جهت تعیین میزان پروتئینوری برای تمام بیمارانی که با تشخیص افزایش فشارخون حاملگی بستری می‌گردیدند، ابتدا آزمایش ادرار به صورت اتفاقی (Random) انجام می‌گرفت. سپس ادرار بیماران طی ۲۴ ساعت آینده جمع‌آوری می‌گردید و از نظر غلظت تام پروتئین مورد بررسی قرار می‌گرفت. تمامی آزمایشات در آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) انجام شد. آزمایشات اتفاقی که به صورت پروتئین منفی تا +۴ گزارش می‌شدند با روش کیفی نواری (dipstick) با استفاده از تست نواری (نوار Med-Test Combi) انجام شد و حساسیت آن ۱۰ mg/dl بود. نوارهای تست با Reflectrophotometry بررسی می‌شدند که نتایج آن بهتر از روش‌هایی است که با چشم ارزیابی می‌شوند. اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به روش کمی و دقیق کدورت سنجی (روش استاندارد) (۱۳) توسط همکاران محترم آزمایشگاه انجام می‌گردید.

در این پژوهش، ادرار ۲۴ ساعته تمام بیماران بستری قبل از زایمان جمع‌آوری می‌گردید و در صورت وضع حمل (سزارین یا زایمان واژینال) قبل از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته افراد مذکور از مطالعه خارج می‌شدند.

در بیماران باقیمانده، نتایج گزارش شده میزان پروتئین در نمونه‌های اتفاقی و نمونه‌های ادرار ۲۴ ساعته ثبت گردیده و داده‌ها با آزمون آماری کای‌دو مقایسه شد. ارزش اخباری مثبت (PPV) یعنی تعداد مثبت‌های واقعی از کل نتایج مثبت آزمون و ارزش اخباری منفی (NPV) یعنی تعداد منفی‌های واقعی از کل نتایج منفی آزمون مربوط به آزمایش اتفاقی ادراری محاسبه شد. میزان حساسیت یا تعداد مثبت‌های واقعی از کل موارد بیماری و ویژگی (اختصاصی بودن) یا تعداد منفی‌های واقعی از کل موارد سالم با استفاده از آنالیز Receiver operator characteristic (ROC) به دست آمد.

یافته‌ها

۸۲ بیماری که با تشخیص افزایش فشارخون در بارداری در مدت یکسال بستری شدند، مورد مطالعه قرار گرفتند. طیف سنی بیماران از ۱۹ تا ۲۸ سال (میانگین ۲۵/۵ سال) بود. ۴۸ نفر (۵۹٪) نولی پار و ۳۴ نفر (۴۱٪) مساوی یا بیشتر از یک زایمان داشتند. میانگین سن حاملگی آنها در زمان

از ۲ تا ۱۲ ساعته (۷-۴) و یا نسبت پروتئین به کراتینین ادرار (۸-۱۰) جهت جایگزینی پروتئین ادرار ۲۴ ساعته مطرح شده است. ولی با توجه به اینکه ترشح پروتئین ادرار به خصوص در این بیماران به علت وازواسپاسم در ساعات مختلف شبانه‌روز کاملاً متغیر است (۳)، هنوز اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته روش استاندارد طلایی برای تعیین پروتئینوری می‌باشد (۴، ۶، ۷).

اما با توجه به شیوع استفاده از نمونه‌های اتفاقی ادراری جهت تعیین میزان پروتئینوری و تشخیص و شدت بیماری، و با علم به اینکه نظرات ضد و نقیضی در مورد صحت استفاده از نمونه‌های اتفاقی برای تعیین میزان پروتئینوری گزارش شده است (۱۲، ۱۱) می‌توان با نگاهی به کارایی آزمایش اتفاقی ادرار، ارزش این تست را که هنوز به طور شایع استفاده می‌شود، مورد بررسی قرار داد. هدف از این مطالعه یافتن پاسخی برای این سؤال بود که آیا نتایج گزارش شده میزان پروتئین در نمونه‌های اتفاقی ادراری با روش نواری تا چه حد می‌تواند به عنوان یکی از نشانه‌های با ارزش جهت تشخیص و تعیین میزان واقعی پروتئینوری در بیماران با فشارخون حاملگی در نظر گرفته شود.

مواد و روشها

این کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی بر روی ۸۲ مادر بارداری که با تشخیص افزایش فشار خون حاملگی در طی یکسال از خرداد ۱۳۸۰ تا تیر ۱۳۸۱ در بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) بستری شده بودند، صورت گرفت. نمونه‌گیری مبتنی بر هدف و شامل کلیه بیماران حامله بستری در بخش با فشار خون ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر بود. انواع مختلف فشارخون در این بیماران شامل افزایش فشارخون گذرا (Transient)، پره‌اکلامپسی خفیف و شدید، اکلامپسی و فشارخون مزمن بوده است. تشخیص نهایی و تقسیم‌بندی بیماران در گروه‌های نامبرده بر اساس شرح حال و معاینه آنها صورت گرفت. افزایش فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ بارداری همراه با پروتئینوری مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم و کمتر از ۴ گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا دفع پروتئین در ادرار بیشتر از +۱ در تست نواری برای پره‌اکلامپسی خفیف و پروتئینوری دائم +۲ یا بیشتر یا ترشح بیشتر از ۴ گرم پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته و فشار خون بیشتر از ۱۶۰/۱۱۰ برای پره اکلامپسی شدید معیار تشخیصی بود (۱).

مقادیر $+1 <$ ، ۰.۸۵ / بود. ارزش پیشگویی‌کننده مثبت مقادیر $+3 \geq$ در تعیین پروتئینوری شدید (بیشتر از ۴ گرم در روز) ۰.۲۶ / بود.

جدول ۲ - ارزش میزان پروتئینوری در آزمایش ادراری اتفاقی برای پیشگویی میزان واقعی پروتئینوری در فشار خون حاملگی

آزمایش ادراری اتفاقی	پروتئین ادراری ۲۴ ساعته	حساسیت (%)	ویژگی (%)	PPV*	NPV§
$\geq 1+$	$\geq 300^{\ddagger}$	۶۰	۵۹	۸۵	۲۸
$\geq 3+$	≥ 4000	۸۶	۷۷	۲۶	۹۸

*: ارزش اخباری مثبت، §: ارزش اخباری منفی، †: بر حسب میلی گرم

بحث

در این تحقیق، با مقایسه پروتئینوری در نمونه‌های اتفاقی ادراری که به صورت منفی تا $+4$ گزارش شده بود با میزان پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته، مشاهده شد که با افزایش دفع میزان پروتئین ادراری در نمونه‌های اتفاقی، میانگین پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته نیز افزایش می‌یابد. اما علیرغم افزایش میانگین پروتئینوری واقعی در ادرار ۲۴ ساعته همگام با زیاد شدن پروتئینوری در نمونه‌های اتفاقی ادرار، ارتباط دقیق و مشخصی بین مقادیر گزارش شده دو آزمایش مشاهده نگردید. با وجود معنی‌دار بودن این ارتباط در 26 نفر از 65 بیماری که پروتئینوری مساوی یا بیشتر از 300 میلی‌گرم در روز داشتند، نتایج منفی و جزئی نیز گزارش شده بود (منفی کاذب).

در این مطالعه هم‌چنین مقادیر پیشگویی‌کننده مثبت (PPV) و منفی (NPV)، میزان حساسیت و اختصاصی بودن نمونه‌های اتفاقی ادراری (با مقادیر گزارش شده $+1 \geq$ و $+3 \geq$) در تعیین پروتئینوری واضح (< 300 میلی‌گرم در روز) و شدید (> 4 گرم در روز) بررسی شد. مقادیر گزارش شده $+1 \geq$ برای نشان دادن پروتئینوری بیشتر از 300 میلی‌گرم حساسیت 60% داشتند. به‌دلیل آن که ارزش پیشگویی‌کننده منفی در مقادیر $+1 >$ پایین و فقط 28% می‌باشد، بنابراین با مقادیر گزارش شده منفی و جزئی (یعنی مقادیر کمتر از $+1$) نمی‌توان وجود پروتئینوری بیشتر از 300 میلی‌گرم در روز را رد کرد. اما از آنجا که ارزش پیشگویی‌کننده مثبت مقادیر $+1 >$ بالا بوده است (85%)، نمونه‌های اتفاقی ادراری با گزارش پروتئینوری مفید و با ارزش می‌باشند.

زایمان $37/8$ هفته (۳۲ تا ۴۰ هفته) و میانگین وزن نوزادان متولد شده حدود 3030 گرم (2500 تا 3400 گرم) بود.

پره‌اکلامپسی خفیف با 32 مورد ($39/1\%$) بیشترین نوع فشار خون را در زنان باردار تشکیل می‌داد و پس از آن پره‌اکلامپسی شدید، فشار خون گذرا و فشار خون مزمن به ترتیب با 21 ($25/6\%$)، 12 ($14/6\%$)، 11 ($13/4\%$) و 6 ($7/3\%$) مورد در رتبه‌های بعدی قرار داشتند. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است ارتباط بین پروتئینوری گزارش شده در آزمایش اتفاقی ادراری با میزان واقعی پروتئینوری معنی‌دار بوده است ($P < 0.001$).

جدول ۱ - میزان پروتئینوری گزارش شده در آزمایش راندوم ادراری با میزان واقعی پروتئینوری

آزمایش ادراری راندوم*						
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی‌گرم)						
منفی	جزئی	$1+$	$2+$	$3+$	$4+$	
۷	۳	۰	۴	۲	۱	< 300
۱۸	۸	۸	۱۰	۱۰	۴	$300 - 3999$
۰	۰	۰	۱	۱	۵	> 4000

* $p < 0.0009$

از 82 بیمار مورد بررسی، در 36 بیمار مقادیر پروتئین منفی تا جزئی در نمونه ادرار اتفاقی آنها گزارش شده بود که از این تعداد 26 نفر (72%) پروتئینوری واضح یعنی مساوی یا بیشتر از 300 میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته و 10 نفر (28%) پروتئین ادرار طبیعی یعنی کمتر از 300 میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته داشتند. در 23 بیمار مقادیر $1+$ تا $2+$ در نمونه‌های اتفاقی گزارش شده بود که از این تعداد 19 بیمار (83%) پروتئینوری واضح و 4 بیمار (17%) ادرار طبیعی داشتند. هم‌چنین در 23 بیمار پروتئینوری $3+$ تا $4+$ در نمونه ادراری یافت شد که از این تعداد 6 بیمار (26%) پروتئینوری بیشتر از 4 گرم در ادرار ۲۴ ساعته داشتند و در 3 بیمار (13%) پروتئین ادرار طبیعی و بقیه پروتئین ادرار $3999 - 300$ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته داشتند.

جدول ۲ مقادیر پیشگویی‌کننده مثبت و منفی و میزان حساسیت و اختصاصی بودن نمونه‌های اتفاقی ادرار را در تعیین میزان واقعی پروتئینوری نشان می‌دهد. مقادیر گزارش شده $+1 \geq$ برای نشان دادن پروتئینوری بیشتر از 300 میلی‌گرم حساسیت 60% داشتند. ارزش پیشگویی‌کننده منفی در مقادیر $+1 <$ ، 28% بود، اما ارزش پیشگویی‌کننده مثبت

پروتئین دارند) نمی‌باشد، چرا که وازواسپاسم در این بیماران می‌تواند سبب تغییر نشت پروتئین از لحظه‌ای به لحظه دیگر شود (۱۵) و شیوع و میزان پروتئینوری پایه در آنها کاملاً متفاوت باشد.

در پایان لازم به ذکر است بررسی نمونه ادراری به صورت اتفاقی، درجه وازواسپاسم و نشت پروتئین حاصله را در همان لحظه نمونه‌گیری نشان می‌دهد. به علاوه بررسی نمونه ادراری که به صورت منفی تا +۴ گزارش می‌شود، روشی کیفی و وابسته به دقت فرد آزمایش‌کننده می‌باشد. بنابراین نمی‌توان آزمایش ادراری اتفاقی را در تعیین دقیق وجود یا عدم وجود و شدت پروتئینوری در اختلالات فشار خون حاملگی به کار برد و استفاده از نتایج منفی و جزئی در نمونه‌های اتفاقی ادراری برای رد کردن پروتئینوری در این بیماران توصیه نمی‌گردد. ولی با استفاده از گزارش پروتئینوری +۱ در نمونه‌های اتفاقی می‌توان تا ۸۵٪ احتمال پروتئینوری (بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) و پره‌اکلامپسی را برای بیمار مطرح کرد. در حالی که نمی‌توان با گزارشات +۳ و +۴ بطور قطع بیمار را جزء گروه پره‌اکلامپسی شدید محسوب کرد. در نتیجه توصیه می‌شود که برای هرگونه تقسیم بندی بیماری‌های فشارخون حاملگی بر پایه وجود و شدت پروتئینوری، به خصوص زمانی که تصمیم‌گیری برای ختم حاملگی بر اساس آن لازم می‌شود، از بررسی ادرار ۲۴ ساعته با روشهای استاندارد به جای بررسی نمونه‌های اتفاقی ادراری استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران، رزیدنتها و پرسنل محترم بخش زنان و مامایی بیمارستان امام رضا (ع)، همکاران و پرسنل محترم آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان امام رضا (ع) و جناب آقای مظلوم به خاطر همکاری خوب ایشان در جهت تجزیه و تحلیل آماری صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

برعکس برای بررسی شدت پروتئینوری مقادیر $\geq 3+$ نمی‌توانند نشانه پروتئینوری شدید (بیشتر از ۴ گرم در روز) باشند، چرا که ارزش پیشگویی‌کننده مثبت در این گروه تنها ۲۶٪ می‌باشد. نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر، در تأیید نتایج مطالعات انجام شده قبلی می‌باشند. Harrison و همکاران در سال ۱۹۸۹ نشان دادند که در ۸۸٪ بیمارانی که پروتئینوری +۱ در نمونه اتفاقی ادرار داشتند، پروتئینوری واضح وجود داشته‌است (۱۴). kuo و همکاران (۱۹۹۲) نتایج مثبت و منفی کاذب بالایی را در استفاده از نمونه ادراری اتفاقی برای تعیین میزان پروتئینوری اعلام کردند (۱۱). Rodriguez و Sibai (۱۹۹۲) نیز نشان دادند که مقادیر گزارش شده $>3+$ در نمونه‌های اتفاقی ادراری برای تشخیص پره‌اکلامپسی شدید مناسب نیستند (PPV=۳۴٪) (۱۵). Norman-meyer و همکاران (۱۹۹۴) نیز گزارش کرده‌اند که به دلیل ارزش پیشگویی‌کننده منفی پایین (۳۴٪) برای مقادیر پروتئینوری +۱ در نمونه‌های اتفاقی ادراری، نمی‌توان با مشاهده گزارشات منفی و جزئی، پروتئینوری واضح را در بیماران با فشارخون حاملگی رد کرد. اما به دلیل ارزش پیشگویی‌کننده مثبت بالا (۹۲٪) برای پروتئینوری +۱ می‌توان گفت که بیماران با نتایج مساوی یا بالاتر از +۱، پروتئینوری واضح (بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) دارند. همین‌طور بنا به اظهار این محققین مقادیر +۳ تا +۴ به دلیل PPV پایین (۳۶٪) نباید برای تشخیص پره‌اکلامپسی شدید مورد استفاده قرار گیرند (۴). اخیراً Kieler و همکاران (۲۰۰۳) نیز گزارش کردند که به دلیل تغییرات شبانه‌روزی پروتئین ادراری آزمایش نمونه اتفاقی ادرار برای تعیین پروتئینوری در بیماران فشارخون بارداری دقیق نیست و نمی‌تواند جایگزین آزمایش استاندارد طلایی ۲۴ ساعته شود (۱۲).

از آنجا که این مطالعه تنها در بیماران مبتلا به افزایش فشارخون حاملگی انجام گرفته است، نتایج حاصله قابل تعمیم به افراد یا بیماری‌های دیگر کلیوی (که دفع

REFERENCES

- Gabee SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 4th ed. USA: Churchill Livingstone; 2002: 945.
- Dulcy L. Maternal mortality with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America, and the Caribbean. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 547.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: Mcgraw – Hill; 2005: 761-4.

4. Norman-Meyer B, Friedman SA, Sobai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 1: 137-41.
5. Somanathan N, Farrel T, Galimberti A. A comparison between 24-hour and 2-hour urine collection for the determination of proteinuria. *J Obstet gynecol* 2003; 23: 378-80.
6. Chestley LC, Markowitz I, Wechler BB. Proteinuria following momentary vascular constriction. *J Clin Invest.* 1989;18:51-8.
7. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hours urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 804-7.
8. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, shalit A, zonder HB, Grunstein S. protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 604-6.
9. Durnwald C, Mecer B. A comparison of total protein/creatinine ratio versus 24 hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J obstet Gynecol* 2004; 191: 1049-50.
10. Rodriguez-Thompson D. Use of a random urinary protein to creatinine ratio for the diagnosis significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 808-11.
11. Kuo VS, Kovmantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive Pregnancy. *Am J Ob Gyn* 1992; 167: 723- 8.
12. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in preeclamptic women: which sample to use? *BJOG* 2003; 110: 12-7.
13. Henry J. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 18th ed. W.B. Saunders; 1991.
14. Harrison NA. Proteinuria: What Value is the dipstick? *Br J Urol* 1989; 63: 202-8.
15. Sibai BM, Rodriguez JJ. preeclampsia: diagnosis and management. In: Gleicher N. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 2nd ed; Appleton & Lang; 1992: 202-8.