

## بررسی ارزش تشخیصی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در پیش‌بینی پروتئینوری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی

دکتر سیده هاجر شارمی\* - دکتر فرشته فکور\*\* - زهرا عطرکار روشن\*\*\* - مریم شکیبا\*\*\*\* - دکتر مینا هنربخش\*\*\*\*\*

\*دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری

\*\*استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری

\*\*\*کارشناس ارشد آمار، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\*\*\*کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\*\*\*\*دستیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۲۵

### چکیده

مقدمه: پره‌اکلامپسی شایع‌ترین عارضه طبی دوران بارداری و یکی از سه علت عمده مرگ مادران است. بنابراین یافتن روشی برای تشخیص سریع بیماری و به حداقل رساندن عوارض سوء آن بر مادر و جنین اهمیت ویژه‌ای دارد. هدف: تعیین رابطه بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به عنوان استاندارد طلایی در زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س). مواد و روش‌ها: ۶۰ زن باردار بالای ۲۰ هفته مشکوک به پره‌اکلامپسی به صورت آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. آزمایش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در تمام بیماران انجام شد. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون‌های t-test، ضریب همبستگی پیرسون و منحنی ROC استفاده شد. نتایج: ۳۵٪ افراد مورد مطالعه دارای پروتئینوری آشکار بودند. بین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی و پروتئین ادرار ۲۴ ساعت همبستگی خطی متوسط و معنی‌دار بدست آمد ( $p < 0.0001, R = 0.511$ ). سطح زیر منحنی ROC ۸۲٪ محاسبه شد ( $0.93 - 0.72, CI 0.95$ ) به علاوه بیشترین حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی نسبت پروتئین به کراتینین به عنوان روش جایگزین اندازه‌گیری ادرار ۲۴ ساعته زمانی است که این نسبت بزرگتر یا مساوی ۰/۲۲ باشد. نتیجه‌گیری: براساس نتایج پژوهش سنجش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار ۲۴ ساعت ارتباط و همبستگی عالی با آزمون استاندارد پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ندارد و نمی‌توان از آن به عنوان یک آزمون جایگزین در بیماران پره‌اکلامپسی استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: پروتئین در ادرار/ پره‌اکلامپسی/ کراتینین

### مقدمه

پره‌اکلامپسی در ۷-۵٪ زنان باردار تظاهر می‌کند. این بیماری یکی از سه علت عمده مرگ و میر مادران و همچنین از علل مهم عوارض عمده جنینی، نوزادی و مادری محسوب می‌شود (۱). خطرات ناشی از پره‌اکلامپسی که با علائم افزایش فشار خون و پروتئینوری مشخص می‌شود با تشخیص زودرس و درمان به موقع قابل پیشگیری است. افزایش دفع پروتئین از ادرار مهمترین معیار تشخیصی پره‌اکلامپسی است و هرچه میزان پروتئینوری بیشتر باشد تشخیص پره‌اکلامپسی قطعی‌تر و شدت بیماری

بیشتر است (۲). تشخیص پروتئینوری آشکار با وجود ۳۰۰ mg یا بیشتر پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته یا وجود پا بر جای ۳۰ mg/dl (نتیجه +۱ در تست نواری ادرار) در نمونه‌های تصادفی ادرار تعریف می‌شود (۲). سنجش پروتئینوری با تست نواری یک پیشگویی کننده ضعیف پروتئینوری آشکار است چون میزان پروتئین ادرار را در یک مقطع زمانی می‌سنجد در حالی که میزان ترشح پروتئین در ادرار در زمان‌های مختلف شبانه‌روز وابسته به وضعیت بیمار (بستری یا سرپایی) متفاوت

نسبت نتیجه دقیقی به همراه نداشته است (۱۰ و ۴). مطالعات انجام شده از نظر بسیاری عوامل دخیل در نتیجه با هم متفاوت بوده اند. در بعضی مطالعات جمعیت‌های مورد مطالعه به خوبی تعریف نشده اند، شیوع پروتئینوری آشکار بر اساس نتایج سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در جمعیت‌های مورد نظر با هم متفاوت بوده است. بعضی مطالعات روی جمعیت‌های بستری و بعضی روی بیماران سرپایی مطالعه کرده اند (میزان ترشح پروتئین ادرار بسته به وضعیت بیمار تغییر می‌کند) (۱ و ۴). در بعضی موارد نمونه تصادفی ادرار قبل از پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و در بعضی مطالعات بعد از پایان جمع‌آوری ۲۴ ساعته گرفته شده است (۱ و ۳). در بسیاری از مطالعات افراد مبتلا به بیماری زمینه‌ای مثل فشارخون مزمن و دیابت یا سابقه بیماری کلیوی که بر دفع پروتئین از ادرار موثرند حذف نشده اند (۳).

در بعضی مطالعات یک ارتباط قوی و خطی بین سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در زنان باردار را نشان داده اند اما نتایج آنها به علت محدودیت‌هایی مانند حجم کم نمونه و درصد پایین بیمارانی که پروتئینوری آشکار داشته اند زیر سوال قرار دارد (۳ و ۱۱). به علاوه تاکنون هیچ cut-off مشخصی برای تعیین این آزمون به عنوان یک آزمون بیماریابی خوب برای تشخیص پروتئینوری آشکار تعیین نشده است (۹ و ۱۲). بنابراین ارزش تشخیصی این آزمون در بیماران باردار مشکوک به پره‌اکلامپسی همچنان مورد تردید است و به طور روتین در بارداری استفاده نمی‌شود. به علاوه در بسیاری از مطالعات نقش متغیرهای زمینه‌ای مانند سن، سن بارداری، شاخص توده بدن و پاریتی، بر نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و ارتباط آن با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بررسی نشده است.

بوده و یک اندازه‌گیری منفرد نمی‌تواند بیانگر میزان واقعی دفع پروتئین در ادرار باشد (۳ و ۴).

به طوری که در بعضی مطالعات نشان داده شده دو سوم بیماران با پروتئینوری منفی یا Trace در تست نواری در آزمایش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، پروتئینوری آشکار داشته اند (۱ و ۵).

سالتها است که روش استاندارد طلایی برای تشخیص پروتئینوری آشکار، اندازه‌گیری میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته است. اما اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کاری است پر زحمت و نیاز به تحمل و پذیرش خوب بیمار دارد، چون جمع‌آوری ناقص ادرار به خصوص در بیماران سرپایی ممکن است باعث خطا شود و اکثر بیماران برای اطمینان از جمع‌آوری درست ادرار بستری می‌شوند. بعلاوه این روش به مدت ۲۴ ساعت زمان تشخیص بیماری و تصمیم‌گیری برای درمان بیمار را که ممکن است حیاتی باشد به تاخیر می‌اندازد. بنابراین ضرورت یافتن یک روش سریع برای تشخیص پروتئینوری آشکار به تشخیص سریع پزشک و تصمیم برای ختم بارداری یا ادامه آن کمک می‌کند.

استفاده از سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار برای ارزیابی پروتئینوری در بیماران غیرباردار در مطالعات مختلف تأیید شده است. این نسبت اگر کمتر از ۰/۲ باشد طبیعی در نظر گرفته شده و بیشتر از ۳/۵ با سندرم نفروتیک همراه است (۶ و ۷). در سال‌های اخیر سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در زنان باردار مشکوک به پره‌اکلامپسی در چند مطالعه به عنوان شیوه‌ای جایگزین برای اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در ارزیابی پروتئینوری آشکار انجام شده و نتایج متناقضی ارائه شده است. در بعضی مطالعات این سنجش‌ها برای پیشگویی نتایج ۲۴ ساعته مطلوب گزارش شده (۱، ۳، ۸ و ۹) در حالی که در مطالعات دیگر سنجش این

انتخاب شدند.

سنجش پروتئین ادرار به روش chem - Enzyme که در آن از معرف pyrogallol استفاده می‌شود انجام گرفت این معرف در شرایط اسیدی با پروتئین‌ها ایجاد کمپلکس رنگی می‌کند که در طول موج ۶۰۰ نانومتر قابل اندازه‌گیری است. اندازه‌گیری کراتینین ادرار طبق واکنش ژافه تعدیل شده با معرف اسید پیکریک در محیط قلیایی ایجاد کمپلکس نارنجی رنگی می‌کند که شدت رنگ حاصل با مقدار کراتینین نسبت مستقیم دارد و در طول موج ۴۹۲ نانومتر در حرارت ۳۷ درجه قابل اندازه‌گیری است. پروتئین ادرار ۲۴ ساعته نیز به روش کدورت‌سنجی با استفاده از معرف تری کلرواستیک اندازه‌گیری شد. کلیه آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س) رشت انجام گرفت.

متغیرهای سن مادر، پارتیتی، سن بارداری، وزن قبل از بارداری (براساس اظهار بیمار)، قد و شاخص توده بدنی به همراه نتایج بدست آمده از آزمایش‌ها در فرم جمع‌آوری داده‌ها ثبت شد.

پروتئینوری آشکار با میزان بیشتر از ۳۰۰ mg دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته تعریف شد. نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در بیماران اندازه‌گیری شد، با استفاده از نتایج جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته به عنوان استاندارد طلایی، ارتباط بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته با آزمون همبستگی پیرسون بررسی شد و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در مقادیر مختلف cut-off برای پیشگویی پروتئینوری آشکار تعیین شد.

متغیرهای زمینه‌ای در ارتباط با سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و سنجش پروتئین

مطالعه ما با هدف تعیین ارزش تشخیصی سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در تشخیص پروتئینوری آشکار در زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی خفیف با در نظر گرفتن و رفع بسیاری از نقایص مطرح و انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

این بررسی یک مطالعه مقطعی - تحلیلی است که طی سالهای ۸۵ - ۱۳۸۴ در زنان باردار مشکوک به پره اکلامپسی مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) رشت انجام شده است.

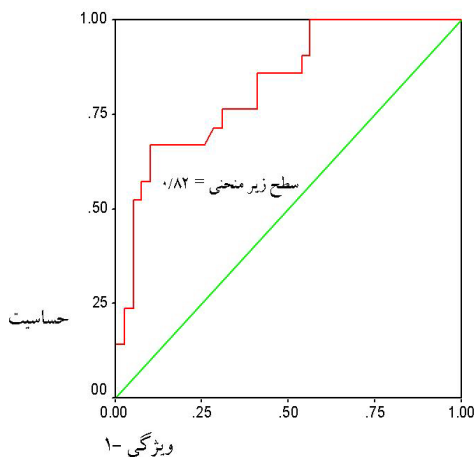
شرایط ورود به مطالعه: سن بارداری بالای ۲۰ هفته (تائید شده به وسیله LMP دقیق و سیکل‌های منظم یا سونوگرافی زیر ۲۰ هفته)، فشارخون دیاستولی mmHg ۹۰، پاسخ trace تا ۲+ در تست نواری ادراری، فقدان علائم بالینی یا آزمایشگاهی عفونت ادراری، فقدان بیماری زمینه‌ای کلیوی، دیابت و فشار خون مزمن (براساس سوابق بیمار و آزمایش‌های انجام شده در بخش)، عدم وجود معیارهای پره‌اکلامپسی شدید که نیازمند ختم فوری بارداری باشند شامل: فشارخون بیشتر از ۱۶۰/۱۰۰ mm/hg، پروتئینوری ۲+ پایدار، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی و BUN,cr و علائم IUGR. شرایط خروج از مطالعه: جمع‌آوری ناقص ادرار ۲۴ ساعته، خاتمه بارداری به هر علت قبل از تکمیل جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بیماران هم به صورت بستری و هم بیماران سرپایی وارد مطالعه شدند ولی در بیماران بستری به خاطر حذف اثر استراحت در کاهش دفع پروتئین از ادرار نمونه تصادفی ادرار برای تعیین نسبت پروتئین به کراتینین قبل از بستری شدن بیمار گرفته شد.

براساس  $F=0/4$  (۱۰) حجم نمونه ۶۰ نفر تعیین شد که این تعداد با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج

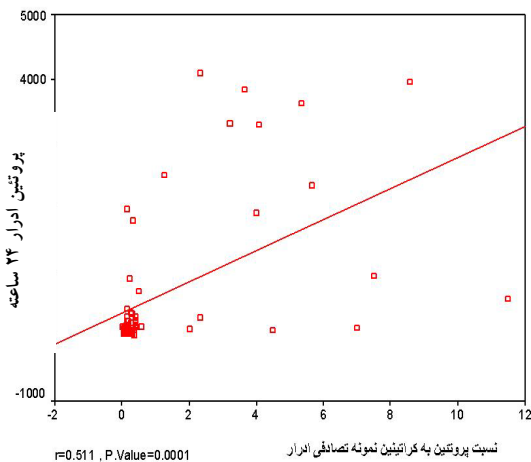
داشتند ( $2/95 \pm 3/2$ ) به طور معنی‌داری بیشتر از بیمارانی بود که فاقد پروتئینوری آشکار بودند ( $0/54 \pm 1/3$ ) ( $p < 0.05$ ).

آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که بین سنجش نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط متوسط و معنی‌دار وجود دارد ( $r = 0.511$  و  $p < 0.0001$ ).

سطح زیر منحنی ROC  $0/82$  است ( $0/93 - 0/72$  CI  $95\%$ ) (شکل ۱). در نمودار پراکنش ترسیم شده همبستگی خطی از نوع مستقیم است (شکل ۲).



شکل ۱: منحنی ROC برای مقادیر cutoff نسبت پروتئین به کراتینین برای تشخیص پروتئینوری



شکل ۲: نمودار پراکنش و خط رگرسیون نسبت پروتئین به کراتینین سرم و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته

ادرار ۲۴ ساعته با آزمون آماری t-test بررسی شدند. سپس منحنی خاصه محرکه گیرنده Roc operator (Receiver characteristics) ترسیم شد و سطح زیر منحنی با  $95\%$  ضریب اطمینان تخمین زده شد و سطح معنی‌داری کمتر از  $5\%$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

در این مطالعه ۶۰ زن مشکوک به پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن افراد مورد مطالعه  $28/2$  سال بود.  $90\%$  افراد مورد پژوهش در سه ماهه سوم بارداری بودند. میانگین سن بارداری  $33$  هفته و  $57\%$  آنان نولی‌پار بودند. میانگین شاخص توده بدنی بیماران  $31/6$  بود. سه مورد حاملگی دوقلویی و ۳ مورد اختلال رشد داخل رحمی داشتند، در تست نواری انجام شده  $76/6\%$  دارای پروتئینوری Trace یا  $1+$  و  $23/4\%$  دارای پروتئینوری  $2+$  بودند. ویژگی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

بررسی میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته نشان داد که  $35\%$  افراد مورد مطالعه ( $n=21$ ) دارای پروتئینوری آشکار بودند. از نظر میانگین سن، پاریتی و شاخص توده بدنی اختلافی آماری معنی‌داری بین دو گروه به دست نیامد. ولی میانگین سن بارداری در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت. از آنجایی که میانگین سن حاملگی هر دو گروه بیشتر از  $30$  هفته بوده و در تریمستر سوم حاملگی قرار دارند و نیز میانگین سن بارداری در گروهی که پروتئینوری آشکار داشتند به نسبت گروه دیگر کمتر بود، اختلاف آماری معنی‌دار از نظر بالینی حائز اهمیت نیست. میانگین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در جمعیت مورد مطالعه  $1/3$  بود.  $21$  بیمار دچار پروتئینوری آشکار و ۸ مورد دچار پروتئینوری شدید (بیشتر از  $2g$ ) در ادرار ۲۴ ساعته بودند. میانگین سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در کسانی که پروتئینوری آشکار

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای مقادیر مختلف cut-off در جدول شماره ۲ آمده است. مناسبترین cut-off تعیین شده ۰/۲۲ با حساسیت ۰/۸۸، ویژگی ۰/۵۹ است که در این cut-off ارزش اخباری مثبت ۰/۵۳ و ارزش اخباری منفی ۰/۸۸ به دست آمد.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک افراد تحت مطالعه

گروه	تعداد	سن مادر میانگین ± انحراف معیار	تعداد حاملگی میانگین ± انحراف معیار	باریتی میانگین ± انحراف معیار	سن حاملگی میانگین ± انحراف معیار	BMI میانگین ± انحراف معیار
پروتئینوری < ۳۰۰ mg	۳۹	۲۸/۸۷ ± ۵/۱۹	۱/۹۷ ± ۱/۳۷	۰/۷۷ ± ۱/۱۶	۳۴/۲۳ ± ۳/۷۱	۳۱/۷۰ ± ۲/۸۵
پروتئینوری ≥ ۳۰۰ mg	۲۱	۲۸/۹۵ ± ۴/۷۴	۲ ± ۱/۴۸	۰/۶۷ ± ۱/۰۲	۳۱/۹۰ ± ۳/۴۹	۳۱/۴۳ ± ۴/۹۳
P-value		N.S	N.S	N.S	۰/۰۲	N.S
کل	۶۰	۲۸/۲۵ ± ۲/۰۵	۱/۹۸ ± ۱/۴۰	۱/۱۰۳ ± ۰/۷۳	۳۳/۴۴ ± ۳/۷۸	۳۱/۶۰ ± ۳/۶۷

Not significant: N.S

جدول ۲: حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای Cutoffهای مختلف نسب پروتئین به کراتینین در تشخیص پروتئینوری

Cut-off	حساسیت	ویژگی	PPV*	NPV**
٪۱۵	٪۱۰۰	٪۴۱	٪۴۸	٪۱۰۰
٪۱۶	٪۹۰	٪۴۳	٪۴۶	٪۸۹
٪۱۷	٪۸۶	٪۴۶	٪۴۷	٪۹۰
٪۱۸	٪۸۶	٪۴۹	٪۴۷	٪۸۶
٪۱۹	٪۸۶	٪۵۱	٪۴۹	٪۸۷
٪۲۰	٪۸۶	٪۵۱	٪۴۹	٪۸۷
٪۲۱	٪۸۶	٪۵۶	٪۵۱	٪۸۸
٪۲۲	٪۸۶	٪۵۹	٪۵۳	٪۸۸
٪۲۳	٪۸۶	٪۵۹	٪۵۳	٪۸۸
٪۲۴	٪۸۶	٪۵۹	٪۵۳	٪۸۸

\*Negative Predictive Value

\*\*Positive Predictive Value

### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه Durnwald (۱۰) همبستگی بدست آمده ضعیف ( $r=0/41$  و  $p<0/001$ ) و در مطالعه Ragip (۴) همبستگی متوسط گزارش شده است ( $r=0/56$  و  $p<0/01$ ). تفاوت در نتایج فوق می‌تواند به علت تفاوت در روش‌های مطالعه، روش‌های جمع‌آوری نمونه، خصوصیات جمعیت مورد مطالعه، حجم نمونه، میزان شیوع پروتئینوری آشکار در واحدهای مورد پژوهش، معیارهای ورود و خروج مطالعه و عوامل تاثیرگذار دیگر باشد. در بعضی مطالعات بیماران دارای بیماری‌های مزمن موثر بر عملکرد کلیه و دفع پروتئین

این مطالعه ضریب همبستگی معنی‌دار متوسطی را بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در زنان مبتلا به پره اکلامپسی خفیف نشان داد ( $r=0/511$  و  $p<0/0001$ ) نقطه cut-off با حساسیت ۰/۸۶ و ویژگی ۰/۵۹ و ارزش اخباری منفی ۰/۸۸ بعنوان بهترین cut-off به دست آمد. ضریب همبستگی گزارش شده در مطالعه Rodrigues و همکاران (۳) بالا ( $r=0/8$  و  $p<0/001$ )، در مطالعه Neithardet (۱) عالی گزارش شده ( $r=0/93$  و  $p<0/001$ ).

۸۶٪ با ویژگی قابل قبول ۵۹٪ را دارد. در این cut-off ارزش پیش‌گویی کننده خوب (۸۸٪) ولی ارزش پیش‌گویی کننده پائین و در ۵۳٪ به دست آمد در حالی که شیوع پروتئینوری آشکار در مطالعه ما ۳۵٪ بود که این میزان مشابه بعضی مطالعات دیگر است (۳، ۴ و ۱۰).

در مطالعه Durnwald و همکاران با تعیین cut-off ۰/۳ حساسیت ۸۱٪، ویژگی ۵۵٪ ارزش پیش‌گویی کننده مثبت ۸۵/۵٪ و ارزش پیش‌گویی کننده منفی ۴۷/۵٪ به دست آمده (۱۰) در cut-off تعیین شده توسط Rodrigues که ۰/۱۹ است حساسیت ۹۰٪، ویژگی ۷۰٪، ارزش پیش‌گویی کننده مثبت ۸۷٪ و ارزش پیش‌گویی کننده منفی ۷۵٪ به دست آمد (۳) بنابراین پایین بودن ارزش پیش‌گویی کننده از به کارگیری این تست به عنوان یک تست جایگزین برای استاندارد طلایی حمایت نمی‌کند.

لازم به ذکر است که همه موارد منفی کاذب مطالعه ما پروتئینوری آشکار نداشتند و فقط تعداد معدودی از آنان میزان پروتئینوری بین ۳۵۰-۳۰۰ mg در ادرار ۲۴ ساعته داشتند و همه بیماران با پروتئینوری بیشتر از ۳۸۰ mg تشخیص داده نشد.

مشخص نیست که آیا این موارد منفی کاذب که بیماری در آنها خفیف است می‌تواند به طور برجسته‌ای روی نتایج و سیر بیماری تاثیر بگذارد یا نه؟ از موارد مثبت کاذب نیز مشخص نیست که چه تعداد آنها موارد مثبت حقیقی هستند چون نتایج سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته اکثراً به علت جمع‌آوری ناقص ادرار کمتر از حد محاسبه می‌شود. به علاوه مقادیر ارزش پیش‌گویی کننده مثبت و منفی ممکن است در جمعیت‌های مختلف متفاوت باشد چون شیوع پروتئینوری آشکار متفاوت است.

مهم است بیاد داشته باشیم که تفسیر بالینی یک تست تشخیصی به حدس بالینی یا pretest probability و شیوع بیماری در جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد پس

از ادرار مثل دیابت، فشارخون مزمن، نفروپاتی و عفونت ادراری را از مطالعه خارج نکرده‌اند (۳)؛ این بیماری‌ها می‌تواند به عنوان عوامل مخدوش کننده بر میزان دفع پروتئین از ادرار و نتایج حاصل تاثیرگذار باشند. برخی مطالعات نمونه تصادفی ادرار را بعد از جمع‌آوری پروتئین ادرار ۲۴ ساعت تهیه کرده‌اند (۸ و ۹).

از مزایای مطالعه ما حذف بیماران دارای بیماری زمینه‌ای موثر بر دفع پروتئین از ادرار است به علاوه در تمامی بیماران نمونه تصادفی ادرار قبل از شروع جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و به صورت سرپایی گرفته شد چون این مدل شبیه حالتی است که آزمایش سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار عملاً در تجربیات بالینی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. به علاوه عامل مخدوش کننده استراحت در بستر که باعث تغییر میزان ترشح پروتئین در ادرار می‌شود حذف می‌شود و نیز از افزایش کاذب سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار که به علت پیشرفت بیماری در اثر گذشت زمان است جلوگیری می‌کند.

علیرغم اثبات وجود یک همبستگی خطی متوسط تا بالا، بین سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار و سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در بسیاری از مطالعات انجام شده، هنوز یک cut-off مشخص در بارداری تعیین نشده است. برای تعیین بهترین cut-off بالا بودن حساسیت تست اهمیت زیادی دارد چون باعث کم شدن موارد منفی کاذب و عدم تشخیص بیماران می‌شود. از طرفی باید ویژگی در حدی باشد که موارد مثبت کاذب افزایش زیادی نداشته باشد. Cut-off ۰/۱۵ پروتئینوری اختصاصی را رد می‌کند ولی ویژگی آن ۴۱٪ است برای افزایش ویژگی به طوری که یک حساسیت قابل قبول داشته باشیم ما cut-off ۰/۲۲ را انتخاب کردیم که حساسیت

نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار از تست نواری ارزش بیشتری در تشخیص پروتئینوری آشکار دارد ولی ارتباط و همبستگی عالی با تست استاندارد سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ندارد و نمی‌توان به عنوان یک تست جایگزین آن در بیماران پره‌اکلامپسی شود بلکه با توجه به پیچیده بودن تصمیم‌گیری در مورد بیماران پره‌اکلامپسی استفاده از این تست باید محدود به بیمارانی باشد که علائم دیگر پره‌اکلامپسی شدید را ندارند و در مورد بیمارانی که براساس شواهد بالینی به احتمال قوی بیماری شدید وجود دارد، از تست استاندارد اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته استفاده می‌کنیم.

برای بیماران با احتمال بالای بیماری و یک سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار کمتر از cut-off تعیین شده، تکرار تست یا سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته یک انتخاب معقول است. اگر منفی کاذب تست زیاد باشد، پزشک ممکن است در مواردی که واقعا پره‌اکلامپسی باشد دخالت نکند و برعکس اگر مثبت کاذب تست زیاد باشد منجر به مداخلات غیرضروری می‌شود.

در این پژوهش سطح زیر منحنی ROC ۸۲٪ بدست آمد که براساس تقسیم‌بندی سطوح زیر منحنی به عنوان یک تست خوب و نه عالی در نظر گرفته می‌شود. براساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که اگر چه سنجش

#### منابع

1. Neithardt B, Dooly S, Borensztajn J. Prediction of 24 Hour Protein Excretion in Pregnancy with a single Voided Urine Protein to Creatinine Ratio. *Am J Obstetric and Gynecology* 2002; 186(5):883-6.
2. Cunningham FG, Levco KJ, Bloom SL. Williams Obstetric, 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; WB Saunders, 2005: 119-5.
3. Rodrigues-Thompson DR, Liebeman E. Use of a Random Urinary Protein to Creatinine Ratio for the Diagnosis of Significant Proteinuria During Pregnancy. *Am J Obstetric and Gynecology*. 2001; 185(4):808-11.
4. Ragip A, Baykal C, Karacay O, Geyik P, Altun S, Dolen I. Random Urine Protein Creatinine Ratio to Predict Proteinuria in New Onset Mild Hypertension in Late Pregnancy. *Obstetric and Gynecology* 2004; 104(2):367-70.
- 5- مبشری، الهام؛ آذرهوش، رامین؛ خدام، حمیرا: مقایسه میزان دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین در یک نمونه ادرار تصادفی در زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان* ۱۳۸۴، شماره ۱۴، صص: ۹۷-۱۰۲.
6. Ginsberg JM, Chang BS, Matrrese RA, Garella S. Use of a Single Voided Urine Samples to Estimate Quantitative Proteinuria. *N Eng J Med*. 1983; 309(25):1543-6.
7. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of Quantitative Proteinuria by Using Protein Creatinine Ratio in Random Urine Samples. *Am J Nephrol*. 1988;8(3):198-203.
- 8- نصیری، رویا؛ سرافراز، یزدی محمد: بررسی ارزش تشخیصی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در پیش‌بینی پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیماران مبتلا به مسمومیت حاملگی. *مجله زنان و مامایی ایران*، سال ۹ شماره ۱، صص: ۶۷-۷۴.
9. Robert M, Sepanj F, Liston R, Dooley K. Random Protein Creatinine Ratio for the Quantitation of Proteinuria in Pregnancy. *Obstetric and Gynecology* 1997; 90(6); 893-5.
10. Durnwald C, Mercer B. A Prospective Comparison of Total Protein/ Creatinine Ratio Versus 24-Hour Protein in Women with Suspected Preeclampsia. *Am J Obstetric and Gynecology*. 2003; 189(3):848-52.
11. Young RA, Buchanan RJ, Kinch RA. Use of the Protein/Creatinine Ratio of a Single Voided Urine Specimen in the Evaluation of Suspected Pregnancy Induced Hypertension. *J Fam Pract* 1996; 42:385-9.
12. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Siaba BM. Urinary Dipstick Protein: a Poor Predictor of Absent or Severe Proteinuria. *Am J Obstetric and Gynecol* 1994; 170:137-41.

# Survey the Ratio of Random Urine Protein to Creatinine and 24 Hours Urine Protein as a Alternative Method for Diagnosis of Preeclampsia

Sharami S.H.(MD), Fakour F.(MD), Atrkar Roshan Z.(Ms), Shakiba M.(Ms), Honarbakhsh M.(MD)

## Abstract

**Introduction:** Preeclampsia is the most common complication of pregnancies and one of the three major causes of maternal mortality. So diagnosis of disease and minimizing the complications on mother and newborn is very important.

**Objective:** Determine the association between the ratio of random urine protein to creatinine and 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia who referred to Alzahra hospital.

**Materials and Methods:** Sixty women with suspected preeclampsia at >20 weeks of gestation were studied prospectively. The ratio of protein to creatinine and 24-hour urine protein was obtained. Data were analyzed by t-test, Pearson correlation and ROC curve.

**Results:** Thirty five percent of the studied population had significant proteinuria. There was a significant moderate correlation between the ratio of protein to creatinine and 24-hour total protein ( $r=0.511$ ,  $p\text{-value}<0.0001$ ). The area under the curve was 82% (95% CI, 0.72-0.93). The data suggest that a cut-off equal or more than 0.22 has the most sensitivity, specificity, and predictive value.

**Conclusion:** According to the results, the ratio of random protein to creatinine was not moderately correlated with the standard test of 24-hour urine protein and can not be performed as the alternative method for diagnosis of preeclampsia.

**Key words:** Creatinine/ Preeclampsia/ Proteinuria