

ارزیابی جمع آوری ادرار ۲ ساعته و نمونه تصادفی ادرار جهت تشخیص پروتئینوری در زنان باردار

دکتر سیده راضیه هاشمی^۱ دکتر سیده زهرا بخشوری^۲ دکتر مینو رجایی^۳ دکتر شهرام زارع^۳
^۱ دستیار گروه زنان و مامایی^۲ استادیار گروه زنان و مامایی^۳ استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان، سال نهم، شماره سوم، پاییز ۸۴، صفحات ۱۷۲ - ۱۶۷

چکیده

مقدمه: اختلالات بالا بودن فشارخون در حاملگی شایع هستند. ترکیب فشارخون بالا و پروتئینوری در حاملگی یا به عبارتی پره‌اکلامپسی، خطر مرگ و میر و عوارض پریناتال را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد. با این وجود ادرار ۲ ساعته همچنان استاندارد طلایی است. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط پروتئین ادرار ۲ ساعته و نمونه تصادفی ادرار با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته طراحی شده است.

روش کار: این مطالعه به تحلیلی - مقطعی بر روی ۳۲ خانم باردار مبتلا به فشارخون بالا با سن حاملگی بالای ۲۰ هفته که جهت بررسی پروتئینوری و رد پره‌اکلامپسی در بخش زنان بیمارستان دکتر علی شریعتی بندرعباس بستری شدند، انجام گردید. از هر بیمار سه نمونه شامل نمونه تصادفی ادرار، نمونه ادرار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته جمع آوری شد. پروتئین نمونه تصادفی به صورت کیفی و پروتئین نمونه ۲ و ۲۴ ساعته به صورت کمی محاسبه گردید. ضریب همبستگی پیرسون بین نمونه ۲ و ۲۴ ساعته و حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی نمونه تصادفی و نمونه ۲ ساعته محاسبه شد.

نتایج: ضریب همبستگی بین پروتئین ادرار ۲ و ۲۴ ساعته ۰/۵۹ محاسبه شد ($P < ۰/۰۰۰۱$). ادرار ۲ ساعته دارای حساسیت ۷۸٪، ویژگی ۶۶٪، ارزش اخباری مثبت ۶۴٪ و ارزش اخباری منفی ۸۰٪ در پیشگیری پروتئینوری قابل توجه بود. نمونه تصادفی ادرار حساسیت ۷۸٪، ویژگی ۷۷٪، ارزش اخباری مثبت ۷۳٪ و ارزش اخباری منفی ۸۲٪ داشت. همه افراد دارای پروتئینوری همزمان در نمونه تصادفی و ۲ ساعته بودند و پروتئینوری قابل توجه در ادرار ۲۴ ساعته داشتند.

نتیجه‌گیری: ارتباط متوسطی بین پروتئین ادرار ۲ و ۲۴ ساعته وجود دارد. نتیجه مثبت یا منفی همزمان از نظر پروتئینوری در آزمون ادرار ۲ ساعته و نمونه تصادفی ارزش قابل توجهی در اثبات وجود یا رد پروتئینوری قابل توجه در جمع‌آوری ۲۴ ساعته ادرار دارد.

کلیدواژه‌ها: پروتئینوری - پره‌اکلامپسی - حاملگی

نویسنده مسئول:
دکتر مینو رجایی
گروه زنان و زایمان،
بیمارستان شریعتی، دانشگاه
علوم پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن: +۹۸ ۷۶۱۳۳۳۲۲۴
فاکس: +۹۸ ۷۶۱۳۳۳۲۲۴
پست الکترونیکی:
rajaei_minoo@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۱۸ اصلاح نهایی: ۸۴/۴/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۴/۴/۱۵

مقدمه: پروتئینوری در حاملگی یا به عبارتی پره‌اکلامپسی، خطر مرگ و میر و عوارض حول و حوش زایمان را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد. روش استاندارد طلایی در بررسی پروتئینوری، جمع‌آوری ادرار به مدت ۲۴ ساعت است (۱، ۲، ۳).

اختلالات فشارخون بالا در حاملگی شایع هستند و همراه با عفونت و خونریزی، مثلث مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهند که قسمت اعظم عوارض و مرگ و میر مرتبط با حاملگی را شامل می‌شوند. ترکیب فشارخون بالا و

یکی از معایب این روش، زمان طولانی آن می‌باشد. کوتاه شدن زمان اندازه‌گیری پروتئین ادار، امکان تصمیم‌گیری سریعتر را فراهم می‌کند و در کاهش عوارض این بیماری مؤثر است (۴، ۵ و ۶). مطالعات متعددی برای یافتن روشی که با صرف هزینه و وقت کمتر، هماهنگی مناسبی با پروتئین ادار ۲۴ ساعته داشته باشد، صورت گرفته است (۱۰ - ۷).

Adelberg و همکاران در مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۰۱، در ۶۵ خانم حامله مبتلا به فشارخون بالا پروتئین ادار جمع‌آوری شده در مدت ۸ و ۱۲ ساعت را با پروتئینوری ۲۴ ساعته مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که با بررسی پروتئین در نمونه‌های ذکر شده می‌توان عدم پروتئینوری خفیف و شدید را تشخیص داد (۷). مطالعه مشابهی نیز در سال ۱۳۸۱ - ۱۳۸۰ در بیمارستان میرزا کوچک خان تهران انجام شده است. در این مطالعه نمونه‌های ادار ۶ و ۱۲ ساعته به خصوص نمونه ۶ ساعت اول صبح ارزش قابل توجهی در تشخیص پروتئینوری در بیماران مبتلا به فشار خون بالا در حاملگی داشته است (۱۱).

هدف از طرح مطالعه حاضر این است که آیا پروتئین موجود در ادار جمع‌آوری شده به مدت ۲ ساعت می‌تواند پروتئینوری قابل توجه را در خانمهای باردار مبتلا به فشار خون بالا پیش بینی کند؟

روش کار:

مطالعه حاضر یک مطالعه تحلیلی آینده‌نگر از نوع مقطعی است. جمعیت هدف در این مطالعه کلیه خانمهای باردار با سن حاملگی بالای ۲۰ هفته هستند که از بهمن سال ۱۳۸۲ الی مهر ۱۳۸۳ با تشخیص فشار خون بالا مرتبط با بارداری، برای بررسی پروتئینوری واضح در بیمارستان دکتر علی شریعتی بندرعباس بستری شده‌اند. از مجموع ۵۱ خانم باردار که با این شرایط بستری شدند، ۳۲ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند. ابتدا اطلاعاتی شامل سن مادر، سن حاملگی، سرانجام حاملگی‌های قبلی، سابقه مراقبت پریناتال از کلیه بیماران ثبت شد. معیارهای

خروج از مطالعه شامل سابقه فشار خون بالا، قبل از حاملگی یا قبل از هفته بیستم حاملگی، ابتلا به بیماریهای مؤثر بر کلیه مانند دیابت، لوپوس و عفونت ادراری، داشتن معیارهای پره‌اکلامپسی شدید و سابقه نامعلوم پریناتال شامل نمونه تصادفی ادار بودند. از هر بیمار سه نمونه ادراری شامل نمونه تصادفی ادار برای بیماریابی، ادار جمع‌آوری شده در مدت ۲ ساعت و ادار جمع‌آوری شده در مدت ۲۴ ساعت گرفته شد. نمونه‌های تصادفی ادار توسط تکنسین آزمایشگاه بیمارستان از نظر پروتئینوری با روش اسیدسولفوسالیسیلیک بررسی شد و نتیجه به صورت کیفی با عنوانهای منفی، Trace، ۱+، ۲+، ۳+، ۴+ گزارش گردید. بررسی میکروسکوپی نمونه تصادفی ادار نیز انجام شد. مقدار پروتئین ادار جمع‌آوری شده در مدت ۲ و ۲۴ ساعت توسط تکنسین ثابت آزمایشگاه با روش بیوشیمیایی اسیدتری کلرواستیک محاسبه گردید. این روش از بهترین روشهای ارزیابی کمی پروتئین با دقت تشخیص بالا است و یک روش کدورت سنجی است. مقدار پروتئین بالای ۲۵ میلی‌گرم در نمونه ۲ ساعته معادل پروتئینوری واضح یا پروتئین بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در ادار ۲۴ ساعته در نظر گرفته شد.

پروتئین ادار ۲ ساعته در عدد ۱۲ ضرب شد تا تخمینی از پروتئین ادار ۲۴ ساعته بدست آید.

داده‌ها پس از جمع‌آوری به کمک نرم‌افزار Minitab وارد رایانه شد و رابطه میان پروتئین ادار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون سنجیده شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی، تست دو ساعته و نمونه تصادفی نیز محاسبه شد. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شده است.

نتایج:

در مدت زمان انجام مطالعه ۵۱ خانم باردار، با سن حاملگی بالاتر از ۲۰ هفته و مبتلا به فشار خون بالا، جهت بررسی پروتئینوری در بخش زنان بیمارستان بستری

شدند که ۳۲ نفر (۶۲/۷٪) آنان وارد مطالعه شده و ۱۹ نفر (۳۷/۳٪) به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند:

سابقه نامعلوم فشار خون بالا قبل از هفته بیستم حاملگی (۵ نفر)، دیابت (۳ نفر)، شروع درد زایمان (۲ نفر)، عفونت ادراری (۲ نفر)، سابقه فشار خون بالا مزمن (۲ نفر)، لوپوس (۱ نفر)، ترومبوسیتوپنی (۱ نفر) و رضایت شخصی جهت ترخیص از بیمارستان (۳ نفر). میانگین سنی بیمارانی که وارد مطالعه شدند، $27/97 \pm 7/05$ سال و میانگین سن حاملگی آنها $34/07 \pm 3$ هفته بود. ۱۳ نفر (۴۰٪) از مادران اولزا و ۱۹ نفر (۶۰٪) چندزا بودند. متوسط حجم ادرار ۲۴ ساعته بیماران $1821 \pm 7/6$ سی سی و متوسط حجم ادرار ۲ ساعته بیماران $183 \pm 88/8$ سی سی بود (جدول شماره ۱). میانگین پروتئینوری در نمونه ۲۴ ساعته $303/8 \pm 212/6$ میلی گرم و میانگین پروتئینوری در نمونه ۲ ساعته که در عدد ۱۲ ضرب شده بود، $435/2 \pm 385/3$ میلی گرم بود. این دو میانگین از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند (جدول شماره ۱).

در بررسی ادار ۲۴ ساعته، ۱۴ نفر (۴۳٪) از بیماران پروتئینوری واضح معادل یا بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم داشتند که پروتئینوری ۲ نفر بالای ۲ گرم بود. در نمونه ادرار ۲ ساعته ۱۷ نفر (۵۳٪) پروتئینوری بالای ۲۵ میلی گرم در ادار ۲۴ ساعته در نظر گرفته شده بود و در مقایسه با ادار ۲۴ ساعته ۱۱ نفر از آنها مثبت واقعی و ۶ نفر مثبت کاذب بودند. ۱۵ نفر (۴۷٪) از بیماران پروتئین ادرار ۲ ساعته کمتر از ۲۵ میلی گرم داشتند که در مقایسه با ادار ۲۴ ساعته ۱۲ نفر منفی واقعی و ۳ نفر منفی کاذب بودند. نمونه دو ساعته ادراری حساسیت ۷۸٪، ویژگی ۶۶٪، ارزش اخباری مثبت ۶۴٪ و ارزش اخباری منفی ۶۰٪ داشت.

برای پاسخ به این سوال که پروتئین ادرار ۲ ساعته تا چه حد می تواند پروتئینوری واضح ادار ۲۴ ساعته را پیشگویی کند، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. ضریب همبستگی بین دو روش $r = 0/59$ ($P < 0/0001$) محاسبه شد که نشان دهنده رابطه مستقیم بین پروتئین ادرار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته است.

در بررسی نمونه تصادفی ادار ۱۵ نفر (۴۷٪) نتیجه مثبت داشتند که در مقایسه با ادار ۲۴ ساعته ۱۱ نفر مثبت واقعی و ۴ نفر مثبت کاذب بودند. نتیجه نمونه تصادفی ادار در ۱۷ نفر (۵۳٪) منفی گزارش شد که ۱۴ نفر منفی واقعی و ۳ نفر کاذب بودند.

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران تحت مطالعه

| پارامتر | میانگین \pm انحراف معیار | دامنه | فاصله اطمینان (۹۵٪) |
|---|----------------------------|------------|---------------------|
| سن (سال) | $27/97 \pm 7/15$ | (۱۷-۴۲) | ۱۳/۹۶ - ۴۱/۹۲ |
| سن حاملگی (هفته) | $34/07 \pm 3$ | (۲۹-۳۹) | ۲۸/۶۹ - ۴۰/۶۳ |
| پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم) | $303/8 \pm 212/6$ | (۸۹-۲۲۸۰) | ۲۳۴/۴ - ۳۸۳/۲ |
| پروتئین ادرار ۲ ساعته ضربدر ۱۲ (میلی گرم) | $435/2 \pm 385/3$ | (۱۲۰-۱۵۱۲) | ۲۹۱/۳۵ - ۵۷۹/۱ |
| حجم ادرار ۲۴ ساعته (سی سی) | 1821 ± 706 | (۸۰۰-۳۴۰۰) | ۴۳۷/۲۴ - ۳۲۰۴/۸۶ |
| حجم ادرار ۲ ساعته (سی سی) | $183/8 \pm 88/8$ | (۷۰-۴۰۰) | ۹/۳۵ - ۳۵۷/۴۵ |
| کراتینین سرم (میلی گرم درسی لیتر) | $0/71 \pm 0/07$ | (۰/۵-۰/۸) | ۰/۴۷ - ۰/۵۹ |

در این مطالعه نمونه تصادفی ادار، حساسیت ۷۸٪، ویژگی ۷۷٪، ارزش اخباری مثبت ۷۳٪ و ارزش اخباری منفی ۸۲٪ داشت. از ۳۲ بیمار بررسی شده، ۹ بیمار هم در بررسی نمونه تصادفی و هم در جمع آوری ۲ ساعته پروتئینوری داشتند و همه این ۹ بیمار در جمع آوری ۲۴ ساعته هم پروتئینوری بالای ۳۰۰ میلی گرم داشتند. ۸ نفر از بیماران پروتئینوری منفی همزمان در نمونه تصادفی و ۲ ساعته داشتند که از این تعداد فقط یک نفر از آنان پروتئینوری ۳۳۰ میلی گرم در ادار ۲۴ ساعته داشت. ۱۵ نفر از بیماران فقط در یکی از تستهای نمونه تصادفی یا ۲ ساعته، پروتئینوری داشتند.

جدول شماره ۲- مقایسه نمونه تصادفی و جمع‌آوری ۲

ساعته ادار با ادار ۲۴ ساعته

| نمونه تصادفی ادار | جمع‌آوری ۲ ساعته ادار | |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|
| ۱۵ (٪۴۷) | ۱۷ (٪۵۳) | افراد دارای پروتئینوری (٪) |
| ۱۱ | ۱۱ | مثبت واقعی |
| ۴ | ۶ | مثبت کاذب |
| ۱۷ (٪۵۳) | ۱۵ (٪۴۷) | افراد فاقد پروتئینوری (٪) |
| ۱۴ | ۱۲ | منفی واقعی |
| ۳ | ۳ | منفی کاذب |
| ٪۷۸ | ٪۷۸ | حساسیت |
| ٪۷۷ | ٪۶۶ | ویژگی |
| ٪۷۳ | ٪۶۴ | ارزش اخباری مثبت |
| ٪۸۲ | ٪۸۰ | ارزش اخبار منفی |

بحث و نتیجه‌گیری:

اختلالات پرفشاری خون از جمله پره اکلامپسی، یکی از سه ضلع مثلث مرگ‌آور در حاملگی هستند. یکی از معیارهای اصلی در تشخیص پره‌اکلامپسی، پروتئینوری مساوی یا بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت است.

روش استاندارد طلایی در تشخیص پروتئینوری قابل توجه با جمع‌آوری ادار ۲۴ ساعته است (۲). تلاشهایی برای یافتن روشی که با صرف هزینه و زمان کمتر هماهنگی مناسبی با پروتئین ادار ۲۴ ساعته داشته باشد، صورت گرفته است. در بیماران مشکوک به پره‌اکلامپسی، کوتاه شدن زمان اندازه‌گیری پروتئین ادار، امکان تصمیم‌گیری سریعتر را فراهم می‌کند و در کاهش عوارض این بیماری مؤثر است.

روش تست نوار کاغذی، روش سریعی در بررسی پروتئین ادار است. اما این روش فقط آلبومین ادار را می‌سنجد و در صورت تغییر PH و غلظت ادار و یا آلودگی ادار به خون نتایج کاذب ایجاد می‌کند (۱).

علاوه بر این، خطای مشاهده‌گر نیز بر نتیجه پروتئینوری بدست آمده از تست نواری تأثیر می‌گذارد (۴).

Meyer و همکاران ارزش اخباری منفی تست نواری را ۳۴٪ و ارزش اخباری مثبت آن را ۹۲٪ گزارش کردند (۱۲).

در مطالعه Somanathan حساسیت تست نواری ۵۰٪ گزارش شده است (۱۳).

در مطالعاتی که از نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه تصادفی ادار استفاده شده، در موارد پروتئینوری کمتر از یک گرم در ۲۴ ساعت، ارتباط خوبی بین این نسبت و پروتئین ادار ۲۴ ساعته وجود داشته است (۱۴)؛ اما Boler و همکاران نشان دادند که در پروتئینوری بالاتر از ۲ گرم این ارتباط ضعیف می‌شود (۵). تصور می‌شود که جمع‌آوری ادار در مدت زمان کمتر از ۲۴ ساعت، به دلیل تغییرات شبانه‌روزی در پروتئین ادار غیردقیق هستند.

در مطالعه Adelberg و همکاران پروتئین ادار جمع‌آوری شده در مدت ۸ و ۱۲ ساعت، ارتباط قوی با پروتئین ادار ۲۴ ساعته در خانمهای مبتلا به فشار خون بالا داشته است (۷). خانم دکتر رحیمی و همکاران نیز در بیمارستان میرزا کوچک‌خان تهران گزارش کردند که پروتئین ادار جمع‌آوری شده در مدت ۶ و ۱۲ ساعت و خصوصاً نمونه ۶ ساعت اول صبح، ارزش قابل توجهی در تشخیص پروتئینوری در بیماران مبتلا به فشار خون بالا حاملگی دارد (۱۱).

هدف از مطالعه حاضر این است که آیا با کوتاهتر کردن زمان جمع‌آوری در حد ۲ ساعت نیز ارتباط مناسبی بین پروتئین ادار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته وجود دارد یا نه؟ در این مطالعه ضریب همبستگی بین پروتئین ادار ۲ و ۲۴ ساعته، ۰/۵۹ بدست آمد. ضریب همبستگی که به ارتباط دو متغیر می‌پردازد، عددی بین -۱ و +۱ است؛ که هر چه عدد بدست آمده به +۱ نزدیکتر باشد، ارتباط بین دو متغیر قوی‌تر است. با توجه به اطلاعات آماری، عدد ۰/۵۹ در این مطالعه، نشان‌گر ارتباط متوسط بین پروتئین ادار ۲ ساعته و پروتئین ادار ۲۴ ساعته است.

در مطالعه مشابهی که توسط Somanathan انجام شده نیز ارتباط متوسطی بین پروتئین ادار ۲ و ۲۴ ساعته گزارش شده است (۱۲).

در مطالعه حاضر، برای بیماریابی از روش اسیدسولفوسالیسیلیک برای تعیین پروتئین در نمونه تصادفی ادار استفاده شده است. این تست به صورت کیفی، آلبومین و سایر پروتئینهای دفع شده در ادار را

پروتئینوری به مرز ۳۰۰ میلی‌گرم در تعریف پروتئینوری و در نتیجه نادیده گرفته شدن آن باشد. بنابراین به نظر می‌رسد پروتئینوری همزمان با منفی بودن همزمان پروتئینوری در نمونه تصادفی و ۲ ساعته، ارزش قابل توجهی در اثبات یا رد پروتئینوری قابل توجه در ادرار ۲۴ ساعته دارد و شاید بتوان پس از انجام تست بیماریابی به عنوان قدم دوم از تست ۲ ساعته برای بررسی بیماران حامله مشکوک به پره‌اکلامپسی استفاده کرد.

از مزایای این آزمون، قابلیت انجام آن به صورت سرپایی با صرفه هزینه و وقت کمتر است. البته برای اثبات دقیق این موضوع و ارائه پیشنهاد استفاده از تست ۲ ساعته در کنار تست نواری یا نمونه تصادفی ادرار، باید بررسی‌های بیشتری با حجم نمونه بالاتر صورت گیرد.

می‌سنجد. به همین دلیل حساسیت نمونه تصادفی ادرار (۷۸٪) از حساسیت آزمون بیماریابی در مطالعه Somanathan (۵۰٪) که از تست نواری استفاده کرده است، بالاتر بدست آمده است (۱۳).

در این مطالعه همه ۹ بیماری که هم در بررسی نمونه تصادفی و هم در بررسی ادرار ۲ ساعته، پروتئینوری آنان به اثبات رسیده بود. بررسی ادرار ۲۴ ساعته نیز پروتئینوری همزمان در نمونه تصادفی و ادرار ۲ ساعته، در اثبات پروتئینوری واضح در ادرار ۲۴ ساعته، ارزشمند است. از طرفی از ۸ بیماری که در نمونه تصادفی ادرار و ادرار ۲ ساعته پروتئینوری نداشتند، فقط یک نفر از آنان در ادرار ۲۴ ساعته پروتئین بالایی ۳۳۰ میلی‌گرم داشت که مقدار پروتئینوری در این بیمار ۳۳۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بود. شاید دلیل منفی شدن پروتئینوری در نمونه تصادفی و ۲ ساعته در این بیمار نزدیک بودن مقدار

References

منابع

1. Brawnwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill;2001.
2. Cuningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K, eds. Williams obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill;2001.
3. 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(4):984-988.
4. Bell SC, Halligan AW, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, Lambert PC, et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol.*1999;106:1177-1180.
5. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *J Obstet Gynecol.*1987;70(1):99-100.
6. Halligan AW, Bell SC, Taylor DJ. Dipstick proteinuria caveat emptor. *Br J Obstet Gynaecol.*1999;106(11):1113-1115.
7. Adelberg AM, Miller J, Doerzbucher M. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*2001;185:804-807.
8. Evans W, Lensmeyer J, Kirby RS, Malnory ME, Broekhuizen FF. Two-hour urine collection for evaluating renal function correlates with 24-hour urine collection in pregnant patients. *J Matern Fetal Med.*2000;9(4):233-237.
9. Jaschevatzyk 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(4):604-606.
10. Lopez-Espinoza I, Dhar H, .Humphreys S, Redman CW. Urinary albumin excretion in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.*1986;93(2):176-181.
۱۱. رحیمی، شعراف. خلیلیان، سبیده. ارزیابی جمع آوری ادار ۶ و ۱۲ ساعته جهت تشخیص پروتئینوری در پره‌اکلامپسی. مجله دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۸۲. شماره ۴۰۰. ص ۴۰۵ - ۴۰۴.
12. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *J Am Obstet Gynecol.* 1994;170(1pt1):137-141.
13. Somanathan N, Farrell T, Galimberti A. A comparison between 24-hour and 2-hour urine collection for the determination of proteinuria. *J Obstet Gynaecol.*2003;23(4):378-380.
14. Rodriguez - Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*2001;185(4):808-811.