

استفاده از نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار جهت تشخیص پروتئینوری واضح در حاملگی

دکتر مژگان مختاری*، علیرضا داشی پور**، دکتر بی بی فهیمه ضیائیان***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های زنان و زایمان
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده بهداشت، کارشناس ارشد تغذیه
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، دستیار تخصصی بیماری‌های زنان و زایمان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۱۲/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: از آن جا که آزمایش استاندارد طلائی برای تشخیص پروتئینوری، بررسی مقادیر کمی پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته است نیاز به جایگزین کردن آزمایشی مناسب که نتیجه آن در زمان کوتاه‌تری مشخص شود احساس می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی ارزش نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار در تشخیص پروتئینوری واضح بوده است.

مواد و روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی در ۱۴۰ زن باردار مشکوک به پره اکلامپسی در زایشگاه قدس زاهدان در سال ۱۳۸۳ انجام شد. از هر فرد مورد مطالعه یک نمونه تصادفی ادرار برای تعیین نسبت پروتئین به کراتی نین و یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته به عنوان روش استاندارد طلائی جهت تعیین پروتئینوری واضح مورد آزمایش قرار گرفت. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار در نقاط برش مختلف تعیین شد. همچنین ارتباط بین دو روش آزمایش با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون تعیین گردید.

یافته‌ها: ضریب همبستگی بین دو روش آزمایش $r=0/807$ بوده که نشانه همبستگی بالا و هم جهت این دو روش بود ($P=0/005$). یافته‌ها نشان داد که بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار برای تعیین پروتئینوری واضح $0/21$ یا بیشتر می‌باشد. همچنین معلوم شد که حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی آن در این نقطه 100% است.

نتیجه گیری: این بررسی نشان داد که نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار می‌تواند به عنوان آزمایشی آسان‌تر و سریع‌تر جایگزین جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین پروتئینوری واضح شود. (مجله طبیب شرق، سال هفتم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۴، ص ۳۱۵ تا ۳۲۱)

کلواژه‌ها: پره اکلامپسی، نسبت پروتئین به کراتی نین ادرار، پروتئینوری واضح، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته

مقدمه

گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا مساوی یا بیشتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر (معادل +۱ در آزمون نواری) در نمونه تصادفی ادرار می‌باشد.^(۴) شدت پروتئینوری طی شبانه روز حتی در بیماران با پره اکلامپسی شدید متغیر بوده، بنابراین یک نمونه تصادفی ادرار ممکن است پروتئینوری واضح را نشان ندهد.^(۴) هم چنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند، پروتئینوری که با آزمون نواری تعیین شده باشد ارتباط ضعیفی با مقادیر پروتئینوری ادرار ۲۴

اختلالات پرفشاری خون در حاملگی عامل تعداد زیادی از موارد مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی هستند.^(۱) فشار خون بالا ۵ تا ۱۰ درصد از بارداری‌ها را عارضه دار می‌کند.^(۳) این اختلالات از علل مهم زایمان زودرس، عقب ماندگی رشد داخل رحمی و مرگ داخل رحمی جنین می‌باشند.^(۴) حداقل معیار برای تشخیص پره اکلامپسی فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ و پروتئینوری مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی

جیوه ای ریشتر ساخت آلمان استفاده شد. معیار فشار سیستول صدای اول کرو تکف و فشار دیاستول صدای پنجم کرو تکف در نظر گرفته شد.^(۴)

نمونه لازم برای تعیین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار قبل از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته و از نمونه ای که اولین ادرار صبحگاهی نبود جمع آوری گردید. به افراد مورد مطالعه توضیح داده شد که ابتدا ساعت ۸ صبح ادرار خود را کاملا تخلیه کنند و سپس ادرار را برای ۲۴ ساعت (تا ساعت ۸ صبح روز بعد) در یک ظرف به طور دقیق جمع آوری کنند. برای افزایش دقت به افراد توصیه شد که ساعت ۸ صبح روز دوم هم حتما مثانه خود را کاملا تخلیه کنند.

برای اندازه گیری پروتئین ادرار با استفاده از اسید سولفوسالیسیلیک آزمایش Acid precipitation انجام و سپس اسپکتروفتومتری انجام شد. جهت بررسی صحت جمع آوری ادرار، کراتینین ادرار ۲۴ ساعته نیز اندازه گیری شد. محدوده طبیعی برای کراتینین در ادرار ۲۴ ساعته از ۱ تا ۱/۶ گرم در ۲۴ ساعت در نظر گرفته شد. برای اندازه گیری کراتینین از روش Jaffe و کیت شرکت Mann استفاده و سپس اسپکتروفتومتری انجام شد. براساس مطالعه سال ۲۰۰۱ آمریکا نسبت پروتئین به کراتینین بیشتر یا مساوی ۰/۱۹ به عنوان جواب آزمایش مثبت تلقی شد.^(۱۲)

هم چنین در آزمایش های انجام شده در صورتی که میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته مساوی یا بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم بود آزمایش مثبت تلقی شد.^(۴) سپس نتایج حاصل در جدول مادر ثبت شد. جهت بررسی وجود ارتباط بین دو روش آزمایش تعیین پروتئینوری واضح، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. همچنین با استفاده از نتایج جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته به عنوان آزمایش استاندارد طلایی، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار برای تعیین پروتئینوری واضح در نقاط برش مختلف تعیین

ساعته دارد.^(۶،۷) آزمایش استاندارد طلایی برای تشخیص پروتئینوری، بررسی مقادیر کمی پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته است.^(۷) هرچند این آزمایش استاندارد طلایی فرض می شود ولی می تواند به علت جمع آوری ناکامل ادرار دقیق نباشد^(۹،۸) و بنابراین انجام این آزمایش نیاز به دقت فراوان بیمار و کارکنان بهداشتی در جمع آوری دقیق ادرار داشته و روشی وقت گیر می باشد.

بسیاری از مطالعات در خانم های غیر حامله نشان داده اند که نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه تصادفی ادرار می تواند با دقت زیاد برای اندازه گیری میزان پروتئینوری به کار رود.^(۱۱،۱۰) یافته های مطالعه ای دیگر نشان داد نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه تصادفی ادرار در زنان باردار با میزان پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته ارتباطی قوی دارد.^(۱۲)

نیاز به جایگزین کردن آزمایشی مناسب که نتیجه آن در زمان کوتاه تری مشخص شود و بوسیله آن بتوان اقدامات درمانی را سریع تر آغاز کرد حس می شود. این مطالعه با هدف بررسی ارزش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار در تعیین بهترین نقطه برش در تشخیص پروتئینوری واضح در زنان باردار مشکوک به پره اکلآمپسی انجام گردید.

روش کار

این مطالعه توصیفی تحلیلی بر روی ۱۴۰ زن مشکوک به پره اکلآمپسی از مراجعین به بیمارستان و زایشگاه قدس زاهدان در سال ۱۳۸۳ انجام شد. تمامی این زنان سن حاملگی مساوی یا بیشتر از ۲۰ هفته داشتند و فشار خون آن ها در بدو مراجعه مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ و پروتئین نمونه تصادفی ادرار آن ها trace بود. در صورت شدید بودن پره اکلآمپسی، وجود سابقه فشار خون مزمن، بیماری کلیوی یا مدرکی از عفونت ادراری در آزمایش ادرار، فرد از مطالعه حذف شد. فشار خون بیمار در وضعیت نشسته در حالی که بازوی راست وی در سطح قلبش بود اندازه گیری شد.^(۲) برای اندازه گیری فشار خون از فشارسنج

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد براساس اندازه گیری مقدار پروتئین و کراتی نین در نمونه های تصادفی ادرار می توان قضاوتی نسبتاً دقیق در خصوص مقدار دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته داشت و با دقت نسبتاً بالایی روی وجود یا عدم وجود پروتئینوری واضح قضاوت نمود. مناسب ترین نقطه برش نسبت «پروتئین به کراتی نین»، در نمونه تصادفی ادرار در این مطالعه ۰/۲۱ تعیین شد که بدون شک برای کاربردی شدن این روش تشخیصی لازم است در مطالعات جامع تر و با حجم نمونه بالاتری از بیماران مورد آزمون و بررسی مجدد قرار گیرد. امروزه روش های ساده تر مثل آزمون نواری ادرار و نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار مورد بحث می باشند. زیرا این آزمایش ها غلظت پروتئین ادرار را در یک نقطه از زمان اندازه گیری می کنند. از آن جایی که دفع پروتئین در زمان های مختلف شبانه روز و وضعیت های مختلف بدن متفاوت است یک اندازه گیری منفرد ممکن است دفع پروتئین کلی را نشان ندهد. در پره اکلامپسی که با انقباض عروق کلیوی مشخص می شود این مسئله ممکن است واضح تر باشد.^(۱۳) برای بررسی پره اکلامپسی آزمون نواری ادرار یک پیش گویی کننده ضعیف از پروتئینوری واضح است. در یک بررسی نشان داده شد که دو سوم افراد مورد بررسی با پروتئینوری منفی یا جزئی (trace) در آزمایش ادرار ۲۴ ساعته دارای پروتئینوری واضح بودند.^(۱۴) در افراد حامله با فشار خون طبیعی یا بالا نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار ارتباط تنگاتنگی با دفع پروتئین ۲۴ ساعته دارد.^(۱۵) ضریب همبستگی از ۰/۹۲۸ تا ۰/۹۹۵ گزارش شده و میزان ارتباط به سن حاملگی ارتباط ندارد.^(۱۶) در یک مطالعه نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار، به عنوان پیشگویی کننده پروتئینوری واضح در حاملگی بررسی شده است. اگر چه ارتباط خطی قوی وجود

داشت ولی منحنی ROC^(۱) یک نقطه برش قابل اعتماد را نشان نداد. هرچند تعداد نمونه ها در این بررسی محدود بود و به علاوه تعدادی از نمونه های آنها بعد از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته انتخاب شده بودند^(۱۸) که خود سبب احتمال تغییر نتایج در صورتی که بیمار در زمان جمع آوری ادرار استراحت مطلق داشت می شد.^(۱۹)

در یک مطالعه دیگر که روی ۱۳۸ زن حامله انجام شد نمونه تصادفی ادرار جهت تعیین نسبت پروتئین به کراتی نین، قبل از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته گرفته شد. با این کار هم از تغییرات احتمالی ناشی از استراحت در بستر جلوگیری شد و هم بیشترین مشابهت را با شرایط مورد نیاز بالینی داشت. با ترسیم منحنی ROC ضریب همبستگی بین دو آزمایش معادل ۰/۸ به دست آمد. بهترین مرز برای آزمایش تعیین نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار مساوی یا بیشتر از ۰/۱۹ تعیین شد که حساسیتی معادل ۹۰ درصد و ویژگی معادل ۷۰ درصد داشت.

لذا این مطالعه پیشنهاد کرد که این نسبت یک روش عالی برای افتراق بین پروتئینوری واضح و غیر واضح است.^(۱۲)

مطالعه دیگری نشان داد ضریب پیش گویی کننده بین نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته $r^2 = 0/41$ می باشد و ویژگی و حساسیت آن به ترتیب ۵۵/۸ و ۸۱ درصد می باشد. این مطالعه تاکید کرد که آزمایش تعیین نسبت پروتئین به کراتی نین نمونه تصادفی ادرار جهت تائید پروتئینوری واقعی آزمایش مناسبی نمی باشد.^(۲۰)

مطالعه ما نشان داد که در نقطه برش کمتر از ۰/۱۵ پروتئینوری واضح رد می شود و در نقطه برش ۰/۲۱ حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی نسبت پروتئین به کراتی نین ۱۰۰ درصد می باشد. لذا این مطالعه نیز مانند چند مطالعه دیگر^(۲۱) نشان داد که نسبت پروتئین به

1- Receiver Operator Curve (ROC)

کراتی نین نمونه تصادفی ادرار در زمان حاملگی ارتباط تنگاتنگی با دفع پروتئین ۲۴ ساعته دارد.

مشخص نیست که چه تعدادی از نتایج مثبت کاذب در حقیقت نشان‌گر مثبت‌های واقعی هستند، زیرا در روش اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته احتمال دارد جمع آوری ادرار ناکامل باشد و دفع پروتئین کمتر از حد واقعی تخمین زده شود.

از آنجا که در این مطالعه هر دو نمونه از یک فرد گرفته شد، لذا از نظر همسان بودن نمونه‌های مورد و شاهد عامل مخدوش‌کننده وجود ندارد، ولی چون جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته مشکل بوده و ممکن است به صورت ناکامل انجام شود و نگاه داری نمونه تا زمان تکمیل نیاز به شرایط خاص دارد لذا ممکن است از این حیث در جواب آزمایش‌ها اشکالاتی به وجود آمده باشد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی روی افراد بستری و جمع آوری ادرار توسط سوند فولی انجام شود.

بررسی حاضر پیشنهاد کننده این است که این روش جایگزین مناسبی برای جمع آوری ۲۴ ساعته جهت تشخیص پروتئینوری واضح می‌باشد. پی آمد بالینی و ارزش اقتصادی پروتکل درمانی‌ای که از این آزمایش به عنوان روش تشخیص پروتئینوری واضح استفاده می‌کند باید در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از اعضای محترم شورای پژوهش دانشکده پزشکی و حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که با تصویب و حمایت مالی امکان انجام طرح را فراهم کردند، هم چنین از خانم‌ها توکلی، ریگی و احمدزاده جهت همکاری صمیمانه ایشان سپاسگزاریم.

References

- Hallak M. Hypertension in pregnancy. In: James DK, Stear PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy management options. 2nd ed. London: W.B. Saunders; 2000.PP. 639.
- Desai P, Patel P. Medical disorders in pregnancy. 1st ed. New Delhi: Jaypee brothers' medical Publishers; 2001.PP.276-7.
- Abramovici D, Mattar F, Sibai BM. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Ransom SB, Dombrouski MP, Mc Neeley SG, Moghissi KS. Practical strategies in obstetric and gynecology. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.PP. 380.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Williams's Obstetrics. 21st ed. New York: Mc-Graw Hill Medical Publishing Division; 2001. PP.568-9.
- Kuo VS, Koumantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 723- 8.
- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 137- 41.
- Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics normal and problem pregnancies. 4th ed. Philadelphia: A Harcourt Health Sciences Company; 2000.PP. 380.
- Bennett W, Cutler R. Clinical evaluation of genitourinary disorders. In: The Merck manual of diagnosis and therapy. 8th ed. England: Merck Research Laboratories; 1999.PP. 546.

9. Fisehbaeh F. A manual of laboratory and diagnostic tests. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1998.PP. 124.
10. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:137-41.
11. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147:943-4.
12. Rodriguez Thompson D, Lieberman SL. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:808-11.
13. Chesley IC, Markowitz I, Wetcheler BB. Proteinuria following momentary vascular constriction. *J Clin Inves* 1999; 18: 51-8.
14. Recce EA, hobbins J. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia: Raven Publisher; 1999.PP. 565.
15. Robert M, Sepanly F, Laston RM. Random protein creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 803-5.
16. Quadri KH, Bernardini J. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio. *Am J Kidney Dis* 1991; 21: 116-20.
17. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JI. Urinary protein creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 920-3.
18. Young RI, 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; 12:385-9.
19. Wallaeh J. *Interpretation of diagnostic test*. Philadelphia: Williams and Willkins; 1998. PP. 124-36.
20. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/ creatinine ratio versus 24- hour urine protein in women suspected pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 9: 848-52.
21. Jascheratky OE, Rosenberg RP. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 4: 604-6.
22. Yamasmith M, Wong KK. Correlation between random urinary protein-to-creatinine ratio and quantitation of 24 – hour proteinuria in pre-eclampsia. *J Med Assoc* 2003; 1: 69-73.

Use of random urinary protein-to-creatinine ratio for diagnosis of significant proteinuria during pregnancy

Mokhtari M., MD*; Dashi poor A., MSc**; Ziaecian F., MD***

Background: *Since the gold standard test used for making the diagnosis of significant proteinuria in 24-hours urine collection is cumbersome and time-consuming. It is necessity to substitute it with a rapid method.*

Methods and Materials: *In this descriptive- analytic study 140 were selected for evaluation of pre-eclampsia in Zahedan Qods hospital in year 2003. A random urine samples was taken from each for the determination of protein-to-creatinine ratio and a 24-hour urine sample was sent to the laboratory as the gold standard method for the determination of clear proteinuria, the sensitivity, specificity and the positive and negative predictive value of the random protein-to-creatinine ratio was determined with a range of cut offs. The association between two methods was determined with Pearson correlation coefficient.*

Results: *The correlation coefficient between the two methods was $r=0.807$, which showed high correlation of them. The data suggest that the best cutoff of ≥ 0.21 is a good predictor of significant proteinuria. This cutoff yields sensitivity, specificity and also the negative and positive predictive value of 100%.*

Conclusions: *This study showed, the random urinary protein-to-creatinine ratio could replace the 24-hour urine collection as a simpler, faster, more useful method for the diagnosis of significant proteinuria.*

KEY WORDS: *Pre-eclampsia, Urine protein-to-creatinine ratio, significant proteinuria, 24-hour urine collection, cut off point*

*Obstetric and Gynecology Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

**Nutrition Dept, Faculty of Health, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

***Assistant of Gynecology Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.