

ارزش تشخیصی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی در بیماران مشکوک به پره اکلامپسی

دکتر بهناز مولایی^۱، دکتر فرناز محمدیان^۲، دکتر مریم افتخار^۳، دکتر مریم السادات دیارجانی^۱، دکتر حمیدرضا قافله باشی^۴

نویسنده‌ی مسؤل: گروه زنان و زایمان، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان mohamadian@zums.ac.ir

دریافت: ۹۴/۴/۴ پذیرش: ۹۴/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: پره اکلامپسی از جدی‌ترین بیماری‌های بارداری پرخطر است که سلامت زنان و جنین شان را تحت تاثیر قرار می‌دهد و می‌تواند با مشکلات شدید مادری - جنینی و حتی مرگ همراه باشد. از علائم این بیماری، وجود پروتئینوری و فشارخون بالا است. تشخیص سریع‌تر این بیماری، می‌تواند اهمیت ویژه‌ای در پیشگیری و یا به حداقل رساندن اثرات آن بر مادر و جنین داشته باشد. این مطالعه جهت تعیین رابطه پروتئینوری ۲۴ ساعته ادراری با نسبت پروتئین به کراتینین در ادرار زنان مبتلا به پره اکلامپسی انجام گردید.

روش بررسی: از ۳۰۰ زن مشکوک به پره اکلامپسی بستری در بیمارستان آیت اله موسوی شهر زنجان، ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین میزان پروتئین دفع شده و یک نمونه‌ی تصادفی ادرار برای تعیین نسبت پروتئین به کراتینین دفع شده تهیه و به آزمایشگاه ارسال شد. نتایج آزمایشات همراه با یافته‌های دموگرافیک در پرسشنامه‌ی ثبت گردید. برای آنالیز یافته‌ها، از نرم‌افزار آماری SPSS، و آزمون‌های ضریب همبستگی پیرسون و نمودار ROC استفاده گردید.

یافته‌ها: نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه‌ی ادرار تصادفی با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته دارای ارتباط قابل توجهی بود ($r=0/76, P<0/001$)، حساسیت و اختصاصیت نسبت پروتئین به کراتینین برای پیش بینی پروتئینوری به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم و ۲۰۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت به ترتیب ۰/۳۸ درصد و ۱/۶۴ درصد به دست آمد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، تست نسبت پروتئین به کراتینین می‌تواند جایگزین مناسبی برای تست سنجش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته باشد.

واژگان کلیدی: نسبت پروتئین به کراتینین، پره اکلامپسی، فشارخون بالا، پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته

مقدمه

پره اکلامپسی بیماری است که با افزایش فشارخون و
دفع ادراری پروتئین پس از هفته‌ی بیست حاملگی
مشخص می‌گردد (۱). افزایش فشارخون یعنی فشار خون
مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه در دو کنترل

۱- متخصص زنان زایمان، استادیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- متخصص زنان زایمان و فلوشیپ نازایی، استادیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- متخصص زنان زایمان و فلوشیپ نازایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد

۴- متخصص داخلی، استادیار گروه داخلی، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

ثابت است و چون حذف کراتینین در جریان خون توسط کلیه‌ها صورت می‌گیرد، بنابراین اندازه‌گیری میزان کراتینین در سرم خون می‌تواند نشان دهنده‌ی عملکرد کلیه‌ها باشد و از طرفی در بیماری پره‌اکلامپسی، فشار خون بالا بر عملکرد کلیه‌ها در تصفیه‌ی درست کراتینین اثر گذاشته و در ادرار سطح کراتینین افزایش می‌یابد (۱۷ و ۱۸). در مطالعات بسیاری تست نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی به‌عنوان شیوه‌ای با حساسیت و ویژگی مناسب در ارزیابی پروتئینوری در زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی معرفی شده است ولی در جمعیت زنان باردار نقطه‌ی برش یکسانی برای آن تعریف نشده است (۲۰ و ۱۹). باتوجه به این که انجام این تست، ساده و سریع می‌باشد، در این مطالعه نتایج نسبت پروتئین به کراتینین و نتایج جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته در تشخیص پره‌اکلامپسی با هم مقایسه می‌شوند تا در صورت وجود ارتباط بین این دو تست، روش نسبت پروتئین به کراتینین به‌عنوان جایگزینی مناسب جهت بررسی پروتئینوری در زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی استفاده شود.

روش بررسی

مطالعه‌ی حاضر از نوع طراحی و بررسی روایی و پایایی ابزارها و تست‌ها است. این مطالعه بر روی خانم‌های باردار با سن حاملگی بیش از ۲۰ هفته بارداری که در دو نوبت اندازه‌گیری، فشارخون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ داشتند و بیماری کلیوی، دیابت و عفونت ادراری و مصرف داروهای ایجادکننده‌ی پروتئینوری مانند NSAID، طلا، پنی‌سیل‌امین، پروبنسید، پانیدرونات، آنالژزیک‌ها را نداشتند و در بیمارستان آیت اله موسوی شهر زنجان بستری بودند انجام شد. مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه شامل سن مادر، سن حاملگی، گراویدیت و پاریته، فشارخون حین بستری، سابقه‌ی پره‌اکلامپسی در حاملگی‌های قبلی و فشارخون مزمن در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. پس از بستری شدن بیمار،

تصادفی به فاصله ۶ ساعت یا بیشتر و منظور از پروتئینوری دفع پروتئین به‌میزان ۳۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر در ادرار ۲۴ ساعته یا بیش از یک مثبت (۳۰ میلی‌گرم) در آزمون نواری ادرار است (۲). این بیماری روی ۲ تا ۸ درصد همه‌ی حاملگی‌ها تاثیر می‌گذارد (۳ و ۱). و به‌طور کلی ۱۰ تا ۱۵ درصد از مرگ و میر مادری در جهان به‌طور مستقیم با پره‌اکلامپسی در ارتباط است (۴). بیماری پره‌اکلامپسی هم دارای عوارض مادری و هم جنینی است (۵). از جمله‌ی این عوارض در مادر اختلال عملکرد کلیه، کبد، مغز و اختلالات انعقادی و در برخی از موارد مرگ یا ضایعات غیر قابل برگشت است و از عوارض جنینی نیز می‌توان به تاخیر رشد داخل رحمی، کاهش حجم مایع آمنیوتیک، وزن کم هنگام تولد و افزایش مرگ و میر جنین اشاره کرد (۸-۶). دلیل یا دلایل پره‌اکلامپسی به‌طور کامل شناخته نشده است اما تشخیص زودرس آن سبب کاهش مرگ و میر مادر و جنین می‌شود، بنابراین یافتن روشی که تشخیص سریع‌تر را امکان‌پذیر کند می‌تواند از عوارض این بیماری در مادر و جنین بکاهد (۹ و ۱۰). یکی از معیارهای تشخیص این بیماری دفع پروتئین در ادرار بیمار است (۱۱). جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، تست استاندارد طلایی جهت تشخیص دفع پروتئین از ادرار در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی است (۱۱). اما این روش دارای معایبی همچون وقت‌گیر بودن و عدم اطمینان از نتیجه‌ی آن در صورت ناکافی بودن نمونه‌ی ادرار بیمار است که لزوم یافتن روشی سریع‌تر و ساده‌تر در تشخیص پروتئینوری در این بیماران را نشان می‌دهد (۱۲) سنجش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار روش دیگری است که می‌تواند جایگزین جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته باشد (۱۳ و ۱۴). مطالعات مختلف نسبت پروتئین به کراتینین را ارزیابی کرده‌اند ولی نقطه‌ی برش پیشنهادی آن‌ها برای پروتئینوری واضح، متفاوت است (۱۵ و ۱۶). کراتینین، پروتئینی است که توسط عضلات تولید و وارد جریان خون می‌شود و میزان آن در هر فردی تقریباً

جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته روز بعد از پذیرش بیمار انجام شد، در این افراد ادرار به مدت ۲۴ ساعت جمع‌آوری شد (روش استاندارد طلایی برای تشخیص پروتئینوری) و پس از اتمام جمع‌آوری ادرار به مدت ۲۴ ساعت، یک نمونه ادرار تصادفی جهت بررسی نسبت پروتئین به کراتینین گرفته شد. در بیمارانی که در حین جمع‌آوری ادرار دچار علائم پره‌اکلامپسی شدید شدند که نیاز به ختم حاملگی به صورت اورژانس بود جمع‌آوری ادرار در زمان ختم حاملگی قطع گردید و میزان پروتئین به دست آمده در این مدت به صورت نسبی برای ۲۴ ساعت محاسبه شد و نیز نمونه‌ی ادرار تصادفی جهت بررسی نسبت پروتئین به کراتینین قبل از ختم حاملگی گرفته شد.

در آزمون نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی نیز، میزان پروتئین با روش فتومتریک و مقدار کراتینین با روش آنزیمی سنجیده شد کالریمتری بدون حذف پروتئین‌ها بر اساس روش AFPE اندازه‌گیری شد. در این آزمایش کراتینین با آلکالن پیکرات تشکیل یک کمپلکس رنگی می‌دهد، شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار کراتینین در نمونه است، دقیقاً ۶۰ ثانیه پس از مخلوط نمودن جذب نوری اولیه را قرائت نموده و سپس ۲ دقیقه انکوبه نموده، جذب نوری ثانویه را اندازه‌گیری می‌کنند.

اطلاعات به دست آمده از آزمایشات شامل میزان هموگلوبین، پلاکت و آنزیم‌های کبدی و کراتینین و LDH و بروز علائم پره‌اکلامپسی شدید (سردرد، تاری دید، درد اپیگاستر، ترومبوسیتوپنی، کراتینین بیشتر از ۱/۲، ادم ریه، اختلال آنزیم‌های کبدی و IUGR) در طی بستری بیمار و نسبت پروتئین به کراتینین و میزان پروتئین و کراتینین و حجم ادرار ۲۴ ساعته و در صورت جمع‌آوری ادرار کمتر از ۲۴ ساعت، مدت زمان جمع‌آوری، در پرسشنامه‌ای که برای هر بیمار آماده شده بود، ثبت گردید. داده‌های به دست آمده در پرسشنامه‌ها، وارد نرم افزار SPSS شد. با استفاده از جداول

توزیع فراوانی، میانگین سن مادران و سن حاملگی و میزان نولی پاریتی و سابقه‌ی پره‌اکلامپسی در حاملگی‌های قبلی و فشارخون مزمن و وجود علائم پره‌اکلامپسی شدید در کلیه افراد مورد مطالعه و به تفکیک در افراد با دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بالاتر و پایین‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم، محاسبه شد و اطلاعات این دو گروه با آزمون‌های T-test و Mann-whitney test با هم مقایسه شدند. با استفاده از آزمون‌های آماری ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون، نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه‌ی ادرار تصادفی و پروتئین ادرار در واحد زمان (استاندارد طلایی) با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفت که ضریب همبستگی مشخص شد. همچنین به منظور تعیین نقطه‌ی برش و ارزیابی حساسیت و ویژگی اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین با نقطه‌ی برش به دست آمده از آزمون Roc curve استفاده شد و سطح زیر منحنی نمودار محاسبه شد و نقطه‌ی برش مناسب با بیشترین حساسیت و ویژگی برای تشخیص پروتئینوری واضح (۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته) و پروتئینوری شدید (۲ گرم در ۲۴ ساعت) تعیین گردید و در تمامی مراحل تجزیه و تحلیل سطح معنی‌دار ۰/۰۵ ملاک قضاوت‌های آماری بود.

یافته‌ها

میانگین سن افراد مورد مطالعه ۳۰/۲۹ سال (در محدوده ۱۶ تا ۴۴ سال)، متوسط سن حاملگی در آن‌ها ۳۳/۶ هفته (در محدوده‌ی ۲۲ تا ۴۰ هفته) بود و ۱۴۳ نفر (۴۷/۷ درصد) نولی پار بودند، ۲۸ نفر (۹/۳ درصد) سابقه‌ی پره‌اکلامپسی در حاملگی‌های قبلی و ۷۴ نفر (۲۴/۷ درصد) فشارخون مزمن و ۳۸ نفر (۱۲/۶ درصد) علائم پره‌اکلامپسی شدید در این حاملگی داشتند. میانگین سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ۱۰۲۱±۶۲۷/۰۵۳ میلی‌گرم در محدوده‌ی (۹ تا ۷۷۰۰ میلی‌گرم) و میانگین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار

تصادفی $1/55 \pm 0/186$ ، در محدوده‌ی (۰/۳ تا ۷/۷۵) بود. ۳۰۰ میلی‌گرم و ۳۲ نفر (۱۰/۷ درصد) پروتئینوری بیش از ۱۴۴ نفر (۴۸ درصد) از بیماران پروتئینوری واضح بیش از ۲۰۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته داشتند (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه‌ی سن مادران، سن حاملگی، نولی پاریتی، سابقه پره اکلامپسی و فشارخون مزمن و علائم پره اکلامپسی شدید در افراد با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بالاتر و پائین‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم

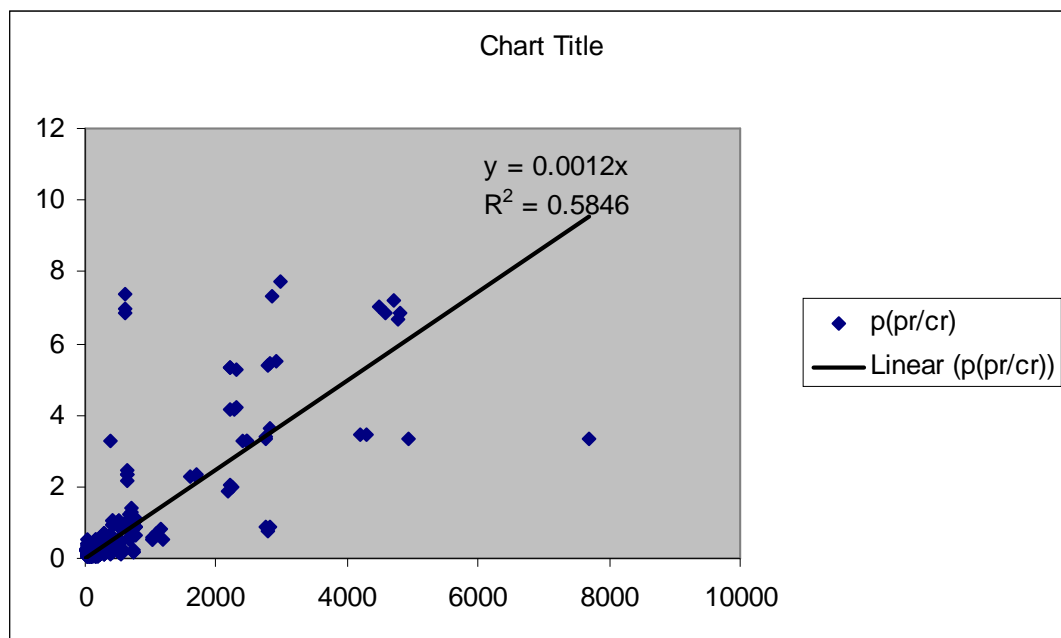
P value	افراد با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	افراد با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	
	پائین‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم (تعداد کل: ۱۵۶)	بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم (تعداد کل: ۱۴۴)	
۰/۸۸۳	۶/۵۱ \pm ۳۰/۳۵ (سال)	۶/۳۶ \pm ۳۰/۲۴ (سال)	سن مادر (میانگین \pm انحراف معیار)
۰/۹۶۵	۳/۲۹ \pm ۳۳/۴۶ (هفته)	۳/۲ \pm ۳۳/۷۶ (هفته)	سن حاملگی (میانگین \pm انحراف معیار)
۰/۷۷	۷۷(۴۹/۴)	۶۶(۴۵/۸)	نولی پاریتی (%تعداد)
۰/۰۰۱	۸(%۵/۱)	۲۰(%۱۳/۹)	سابقه پره اکلامپسی (%تعداد)
۰/۵۰۷	۴۱(%۲۶/۳)	۳۳(%۲۲/۹)	فشارخون مزمن (%تعداد)
۰/۰۰۱	۴(%۲/۵۶)	۳۴(%۲۳/۶)	علائم پره اکلامپسی شدید (%تعداد)

در حاملگی‌های قبلی و ۳۳ نفر (۲۲/۹ درصد) فشارخون مزمن و در نتیجه پره‌اکلامپسی افزوده شده بر روی فشار خون مزمن و ۳۴ نفر (۲۳/۶ درصد) علائم پره‌اکلامپسی شدید در این حاملگی داشتند. در بین افرادی که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم داشتند میانگین سن بیماران ۳۰/۳۵ سال، میانگین سن حاملگی ۳۳/۴۶ هفته بود و ۷۷ نفر (۴۹/۴ درصد) نولی پار بودند، ۸ نفر (۵/۱ درصد) سابقه‌ی پره اکلامپسی در حاملگی‌های قبلی و ۴۱ نفر (۲۶/۳ درصد)

در بین افرادی که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم داشتند (برای آن‌ها تشخیص پره‌اکلامپسی تایید گردید)، میانگین سن بیماران ۳۰/۲۴ سال و میانگین سن حاملگی ۳۳/۷۶ هفته بود. ۶۶ نفر (۴۵/۸ درصد) نولی پار بودند و میانگین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در این گروه ۱۱۷۹/۴۳ میلی‌گرم در محدوده‌ی (۳۰۰ تا ۷۷۰۰) و میانگین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی ۱/۶۶ بود. در بین این افراد، ۲۰ نفر (۱۳/۹ درصد) سابقه‌ی پره‌اکلامپسی

رسم شده است. سطح زیر منحنی که پیشگویی کننده‌ی میزان پروتئینوری است برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت ۰/۹۴۶ و برای پروتئین ۲۰۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت ۰/۹۷۴ به دست آمد. حساسیت و ویژگی در نقاط برش مختلف پروتئین به کراتینین برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم و ۲۰۰۰ میلی‌گرم به دست آمد. بیشترین حساسیت و ویژگی آزمون اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین به منظور پیش‌گویی پروتئینوری ۲۴ ساعته بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم، ۸۲/۶ درصد و ۹۵/۵ درصد می‌باشد و این زمانی است که نسبت پروتئین به کراتینین بزرگتر یا مساوی ۰/۳۸ باشد و برای پروتئینوری ۲۴ ساعته بالاتر از ۲۰۰۰ میلی‌گرم، ۹۰/۶ درصد و ۹۵/۹ درصد می‌باشد و این زمانی است که نسبت پروتئین به کراتینین بزرگتر یا مساوی ۱/۶۴ باشد.

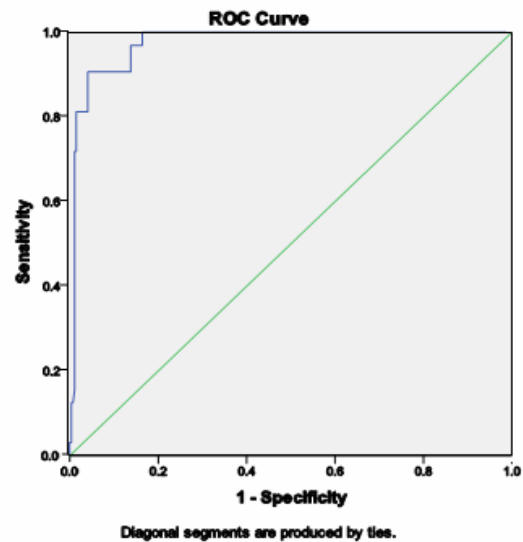
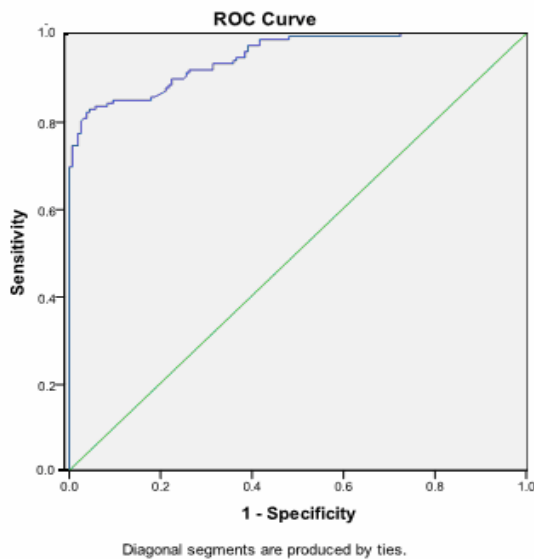
فشارخون مزمن و ۴ نفر (۲/۵۶ درصد) علائم پره‌اکلامپسی شدید در این حاملگی داشتند. در مقایسه بین میانگین سن بیماران، سن حاملگی بین دو گروه با دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته زیر ۳۰۰ میلی‌گرم و بالای ۳۰۰ میلی‌گرم، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد، ولی در مقایسه بین وجود یا عدم وجود سابقه‌ی پره‌اکلامپسی در حاملگی‌های قبلی و بروز علائم پره‌اکلامپسی شدید در این حاملگی بین دو گروه مذکور اختلاف معنی‌دار دیده شد ($P < 0.001$). ارتباط و همبستگی بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در نمودار ۱ نشان داده شده است که بیانگر میزان همبستگی بالای این دو با هم، با ضریب همبستگی ($r = 0.764$) می‌باشد. منحنی ROC برای نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی جهت پیش‌گویی میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در نمودارهای ۲ (الف و ب)



نمودار ۱. همبستگی بین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی و میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته

محور عمودی: نسبت پروتئین به کراتینین در ادرار تصادفی

محور افقی: پروتئین ادرار ۲۴ ساعته



نمودار ۲. منحنی ROC نسبت پروتئین به کراتینین برای پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (الف) ۳۰۰ میلی‌گرم و (ب) ۲۰۰۰ میلی‌گرم

بحث

پروتئین به کراتینین بزرگتر یا مساوی ۰/۳۸ باشد. همچنین بیشترین حساسیت و ویژگی آزمون اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین به منظور پیش‌گویی پروتئینوری ۲۴ ساعته بالاتر از ۲۰۰۰ میلی‌گرم ۹۰/۶ درصد و ۹۵/۹ درصد به ترتیب می‌باشد و این زمانی است که نسبت پروتئین به کراتینین بزرگتر یا مساوی ۱/۶۴ باشد. در مطالعه‌ای که توسط کایاتاس و همکاران انجام گرفت ارتباط قابل توجهی میان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین ($r = ۰/۸۲۸$) مشاهده گردید و نقطه برش ۰/۲۸ با حساسیت ۶۰/۴ درصد و ویژگی ۷۷/۹ درصد برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم به دست آمد، از طرفی در این مطالعه نقطه برش ۰/۷۷ با حساسیت ۹۶/۸ درصد و ویژگی ۹۸/۶ درصد برای پروتئین ۲۰۰۰ میلی‌گرم گزارش گردید و این طور نتیجه‌گیری گردید که نسبت پروتئین به کراتینین پیش‌گویی کننده‌ی ضعیفی برای پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ۳۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم است ولی می‌تواند برای پیش‌بینی پروتئینوری بیش از ۲۰۰۰ میلی‌گرم تست مناسبی باشد (۲۲). در مطالعه‌ی ما حساسیت و ویژگی

پره‌اکلامپسی بیماری است که با افزایش فشارخون همزمان با دفع ادراری پروتئین پس از هفته‌ی بیست حاملگی مشخص می‌گردد (۱). پروتئینوری از علایم مهم جهت تشخیص پره‌اکلامپسی است، به طوری که بدون وجود آن تشخیص پره‌اکلامپسی زیر سوال می‌رود. روش استاندارد که امروزه جهت تشخیص پروتئینوری به کار برده می‌شود، جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته است (۲۱). نتایج مطالعه‌ی ما نشان دهنده‌ی وجود ارتباط قوی بین نسبت پروتئین به کراتینین با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بود (ضریب همبستگی $r = ۰/۷۶۴$). در نمودار رسم شده ROC سطح زیر منحنی که پیش‌گویی کننده‌ی میزان پروتئینوری در نسبت پروتئین به کراتینین است برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم ۰/۹۴۶ و برای پروتئین ۲۰۰۰ میلی‌گرم ۰/۹۷۴ به دست آمد. به ترتیب بیشترین حساسیت و ویژگی آزمون اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین به منظور پیش‌گویی پروتئینوری ۲۴ ساعته بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم ۸۲/۶ درصد و ۹۵/۵ درصد می‌باشد و این زمانی است که نسبت

به دست آمده برای نسبت پروتئین به کراتینین جهت پیشگویی پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بالاتر از مقدار محاسبه شده در این مطالعه است. نتایج مطالعه‌ی سانچز راموس و همکاران نشان دهنده‌ی حساسیت ۹۱ درصد و ویژگی ۸۶/۳ درصد برای نسبت پروتئین به کراتینین بود و این که نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی می‌تواند با نقطه‌ی برش ۰/۳ گرم بر گرم با بیشترین دقت، وجود پروتئینوری واضح را رد کند (۱۶) که نتیجه‌ی مطالعه‌ی ما با نتایج به دست آمده از این مطالعه همخوانی دارد. در مطالعه دیگری که توسط هونگ پارک و همکاران انجام گرفت، نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی با پروتئین ۲۴ ساعته دارای ارتباط قوی ($r=0/823$) بود. در این مطالعه بهترین نقطه‌ی برش نسبت پروتئین به کراتینین برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم، ۰/۶۳، با حساسیت ۸۷ درصد، ویژگی ۱۰۰ درصد، ۱۰۰ درصد ارزش اخباری مثبت و ۵۸/۳ درصد ارزش اخباری منفی به دست آمد که نشان داد: اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی، تست قابل اعتمادی جهت تعیین پروتئینوری واضح است. نقطه‌ی برش این مطالعه، تفاوت زیادی با مطالعات دیگر و مطالعه‌ی ما دارد که ممکن است ناشی از تفاوت‌های جغرافیایی یا آزمایشگاهی در این مطالعه باشد (۲۳). در مطالعه‌ی ما در تست نواری ادرار میزان پروتئین +۱ و بالاتر حساسیت ۵۶/۵ درصد داشته و با وجود آن نمی‌توان پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته را تایید کرد، ولی نسبت پروتئین به کراتینین ۰/۳۸ و بالاتر حساسیت ۸۲ درصد و ویژگی ۹۵/۵ درصد جهت پیشگویی پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت دارد. نتایج مطالعه‌ی ویلر و همکاران نشان دهنده‌ی این بود که تعیین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه‌ی ادرار تصادفی نمی‌تواند جایگزین مناسبی برای تست جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته باشد و بهترین نقطه‌ی برش برای پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته ۰/۲۱ است که مقادیر کمتر

از آن ارزش اخباری منفی ۸۳/۳ درصد دارند (۲۴). طبق مطالعه‌ای که اخیراً توسط نیسچینتها و همکاران انجام گردید ارتباط متوسط میان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین ادرار وجود دارد که از نظر آماری معنی‌دار بود ($r=0/373$) ($P<0/001$) و نقطه‌ی برش اپتیموم به دست آمده در این مطالعه برای نسبت پروتئین به کراتینین در پروتئینوری واضح $>0/6$ با حساسیت ۷۳/۵۳ درصد و اختصاصیت ۶۵/۸۵ درصد بود (۲۵). چندین مطالعه دیگر روی زنان مشکوک به پره‌اکلامپسی انجام گرفت که نشان دهنده‌ی ارتباط قوی ($r=0/92$) میان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین ادرار بود (۲۸-۲۶). اگرچه مطالعاتی نیز انجام گرفته که اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین را جایگزین مناسبی برای تست اندازه‌گیری پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته جهت تشخیص پره‌اکلامپسی نمی‌دانند (۳۱-۲۹). در حالی که در مطالعه‌ی ما حساسیت و ویژگی آزمون نسبت پروتئین به کراتینین برای پیش‌گویی پروتئین ۲۰۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت به ترتیب ۹۰/۶ درصد و ۹۵/۹ درصد به دست آمد که این تست را جایگزینی مناسب در مواردی که نیاز به تشخیص فوری پروتئینوری جهت تایید پره‌اکلامپسی شدید دارد، معرفی می‌کند.

نتیجه گیری

با توجه به اهمیت زمان تشخیص پره‌اکلامپسی در پیشگیری از عوارض جدی این عارضه و با توجه به یافته‌های پژوهش، می‌توان نتیجه گرفت که آزمون نسبت پروتئین به کراتینین به‌عنوان جایگزینی مناسب برای تست جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته جهت تشخیص پره‌اکلامپسی و شدت آن است. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با تعداد نمونه‌ی بیشتر با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۲۰۰۰ میلی‌گرم جهت تایید نقطه‌ی برش به دست آمده انجام شود.

References

- 1- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-99.
- 2- Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia-a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 70
- 3- Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 2006; 332: 463-8.
- 4- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 130-7.
- 5- Norwitz ER, Hsu C-D, Repke JT. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45: 308-29.
- 6- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 800-9.
- 7- Lin S, Leonard D, Co MA, et al. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Transl Res*. 2015; 165:449-63.
- 8- Liu J. Clinical analysis of 126 cases of severe precocious preeclampsia complicated with fetal growth retardation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014; 94: 2945-7.
- 9- Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet*. 2012; 379: 1686-7.
- 10- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from pre eclampsia/eclampsia. *Seminars in perinatology*; 2012: Elsevier.
- 11- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in pre eclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 135-44.
- 12- Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16: 275-9.
- 13- Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med*. 2009; 7: 10.
- 14- Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2008; 2: 127-31.
- 15- Morris R, Riley R, Doug M, Deeks J, Kilby M. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345-50.
- 16- Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2013; 43: 211-20.
- 17- 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.
- 18- Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation

- of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 893-5.
- 19- Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2012; 52: 179-82.
- 20- 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: 808-11.
- 21- Lotfalizadeh M, Deldar K, Salehi M, Ghomian N. Diagnostic value of the test of protein to creatinine ratio in random urine in pregnant women with hypertension for diagnosis of preeclampsia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2014; 17: 1-6.
- 22- Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan SA, Dayıcioglu VE. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170: 368-71.
- 23- Park J-H, Chung D, Cho H-Y, et al. Random urine protein/creatinine ratio readily predicts proteinuria in pre eclampsia. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 56: 8-14.
- 24- Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 465. e1- e4.
- 25- Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in pre eclamptic women. *J Nat Sci Biol Med.* 2014; 5: 255-60.
- 26- Lamontagne A, Cote AM, Rey E. The urinary protein-to-creatinine ratio in Canadian women at risk of pre eclampsia: does the time of day of testing matter? *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36: 303-8.
- 27- Zadehmodarres S, Razzaghi MR, Habibi G, et al. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46: 501-4.
- 28- Côté A-M, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 2008; 336: 1003-6.
- 29- Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected pre eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 848-52.
- 30- Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 367-71.
- 31- Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli H. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med.* 2008; 10: 98.

Diagnostic Value of Urine Protein to Creatinine Ratio in Patients with Suspected Pre-eclampsia

Molaei B¹, Mohammadian F¹, Eftekhar M², Diarjani M¹, Ghafelehbasshi HR³

¹Dept. of Obstetrics and Gynecology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Obstetrics and Gynecology, Shahid Sadougi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

³Dept. of Internal Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Author: Mohammadian F, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

E-mail: mohamadian@zums.ac.ir

Received: 25 Jun 2015 **Accepted:** 10 Feb 2016

Background and Objective: Pre-eclampsia is the most serious disease in high-risk pregnancies affecting women and their fetus which may be associated with severe maternal-fetal problems and even death. The symptoms of this disease are high blood pressure and proteinuria. Prompt diagnosis of the disease can be particularly important in preventing or minimizing the effects on the mother and the fetus. This study aimed to determine the relationship between 24- hour urine protein and urine protein to creatinine ratio (Up/Uc) in the urine of women with pre-eclampsia

Materials and Methods: The urine samples were collected from 300 women with suspected pre-eclampsia admitted to Ayatollah Mousavi Hospital in Zanjan. To determine the amount of protein excreted in the urine, a random sample was prepared to determine the ratio of protein to creatinine excretion. The results and the demographic findings were recorded in the relevant questionnaire. The data were fed to SPSS software via which Pearson correlation and ROC curve were implemented.

Results: The random urine protein to creatinine ratio and the 24 hour urine protein excretion showed a significant correlation ($r=0.76$, $p<0.001$). The highest sensitivity (0.38%) and specificity (1.64%) were obtained concerning protein to creatinine ratio to predict protein of more than 300 mg and 2,000 mg in 24 hours.

Conclusion: According to the findings of this study, the protein to creatinine ratio is a proper alternative for 24- hour urine protein test in diagnosing pre-eclampsia.

Keywords: Protein to creatinine ratio, Preeclampsia, Hypertension, 24- hour urine protein