

تشخیص پره‌اکلامپسی از طریق تعیین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار

دکتر فریده موحد* دکتر فریبا حیاتی**

Diagnosis of preeclampsia using urinary protein/creatinine ratio

F movahed☆ F hayati

دریافت: ۸۴/۶/۸ پذیرش: ۸۵/۵/۹

*Abstract

Background: Proteinuria is the most important factor in diagnosis and management of preeclamptic patients. The use of a method providing rapid diagnosis of preeclampsia is of prime importance and critical to immediate treatment.

Objective: To measure the protein content of a 24-hour urine samples by determining protein/creatinine ratio in a random urine sample obtained from a pregnant women suspected of preeclampsia.

Methods: This was a cross-sectional study carried out in Kosar hospital, Qazvin, Iran, during 2003-2004. The subjects were 50 pregnant women with gestational age ≥ 20 weeks and blood pressure $\geq 140/90$. Following admission, the protein content of a 24-hour urine sample was measured and later, a random urine sample collected for determination of protein/creatinine ratio. Correlation coefficient between 24-hour proteinuria and protein/creatinine ratio was further calculated.

Findings: Among 50 pregnant women, 12 cases had a proteinuria >300 mg/day and 38 with proteinuria <300 mg/day. Regarding the results of our study, a protein/creatinine ratio of ≤ 0.25 was compatible with 24-hour proteinuria <300 mg and similarly, a protein/creatinine ratio of >0.25 with 24-hour proteinuria >300 mg ($r=0.99$, $p<0.001$). Sensitivity, specificity, and the positive/negative predictive value for this ratio was 98% with an accuracy of 96%.

Conclusion: Determination of protein/creatinine ratio of a random urine sample could predict significant proteinuria (>300 mg/24h).

Keywords: Pre-eclampsia, Proteinuria, Creatinine

* چکیده

زمینه: دفع پروتئین در ادرار مهم‌ترین عامل تشخیص و اداره بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی است. استفاده از روشی که بتواند در اسرع وقت میزان پروتئین ادرار را نشان دهد، در تسریع روند درمان مؤثر است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته از طریق تعیین نسبت پروتئین به کراتینین یک نمونه تصادفی ادرار در زنان باردار مشکوک به پره‌اکلامپسی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی از مرداد ۱۳۸۲ تا اردیبهشت ۱۳۸۳ بر روی ۵۰ خانم باردار با سن حاملگی ۲۰ هفته یا بیشتر که با فشار خون مساوی یا بالاتر از $\frac{140}{90}$ به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان کوثر قزوین مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس

از بستری بیمار در بخش حاملگی‌های پر خطر، ابتدا ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین میزان پروتئین جمع‌آوری و سپس یک نمونه تصادفی ادرار جهت تعیین نسبت پروتئین به کراتینین گرفته شد. ضریب همبستگی بین دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین تعیین شد.

یافته‌ها: از ۵۰ زن باردار، ۱۲ نفر بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم و ۳۸ نفر کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته داشتند. نسبت پروتئین به کراتینین مساوی یا کم‌تر از ۰/۲۵ با دفع پروتئین کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم و نسبت پروتئین به کراتینین بیش‌تر از ۰/۲۵ با دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته تطابق داشت (ضریب همبستگی ۰/۹۹ و $P<0/001$). حساسیت، ویژگی و ارزش پیش‌گویی کننده مثبت و منفی این نسبت در پیش‌بینی مقدار دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته، ۹۸٪، ۹۶٪ و دقت آن ۹۶٪ بود.

نتیجه‌گیری: نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار می‌تواند دفع پروتئین قابل توجه در ادرار (بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) را پیش‌بینی کند.

کلیدواژه‌ها: پره‌اکلامپسی، پروتئینوری، کراتینین

**دستیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین
آدرس مکاتبه: قزوین، بیمارستان کوثر، تلفن ۲۲۳۰۶۳۶

* مقدمه :

پره‌اکلامپسی یکی از سه علت مهم و شایع مرگ و میر مادران باردار است و تأخیر در تشخیص می‌تواند صدمه‌های جبران‌ناپذیری برای مادر و جنین ایجاد کند.^(۱) در حال حاضر تشخیص پره‌اکلامپسی بر اساس سنجش میزان پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته است. از آن‌جا که این فاصله زمانی ۲۴ ساعته برای جمع‌آوری ادرار ممکن است سبب تشخیص دیررس و طولانی شدن مدت بستری بیمار در بیمارستان شود، لذا کاهش این زمان نه تنها از ایجاد صدمه‌های جدی مادر و جنین بلکه از هزینه‌های درمانی اضافی نیز می‌کاهد. تا به حال هیچ روش مطمئنی برای سنجش میزان پروتئین ادرار در زمان کم‌تر از ۲۴ ساعت به کتب مرجع راه نیافته است. آزمون dipstick نیز در افتراق بیماران با دفع شدید پروتئین در ادرار از بیماران بدون دفع پروتئین در ادرار عاجز بوده است. نیتورت و همکاران در سال ۲۰۰۰ در ۳۰ بیماری که به علت شک به پره‌اکلامپسی در بیمارستان بستری بودند، جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین میزان پروتئین و نیز یک نمونه تصادفی ادرار برای تعیین نسبت پروتئین به کراتی‌نین را انجام دادند. آنها در این تحقیق بین دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتی‌نین ضریب همبستگی ۰/۸۹ ($p < ۰/۰۰۱$) را پیدا کردند.^(۲) در مطالعه مشابه دیگری در سال ۲۰۰۳، یاماسمیت نشان داد که ضریب همبستگی بین دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتی‌نین ۰/۹ ($p < ۰/۰۰۱$) است و نسبت پروتئین به کراتی‌نین می‌تواند دفع پروتئین قابل توجه در ادرار (بیش تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) را پیش‌بینی کند.^(۳) با توجه به ارزش تشخیص صحیح و سریع پره‌اکلامپسی در اداره بیماران، این مطالعه با هدف تعیین حساسیت و ویژگی ارزیابی نسبت پروتئین به کراتی‌نین در تأیید تشخیص پره‌اکلامپسی به جای دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته انجام شد.

* مواد و روش‌ها :

در این مطالعه تحلیلی خانم‌های باردار با سن حاملگی ۲۰ هفته یا بیش‌تر که از مرداد ۱۳۸۲ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۳ به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان کوثر قزوین مراجعه کرده بودند و فشار خون $\frac{۱۴۰}{۹۰}$ میلی‌متر جیوه یا بالاتر داشتند، جهت بررسی پره‌اکلامپسی در بخش حاملگی‌های پر خطر بستری شدند. در صورت وجود دیابت، بیماری کلیوی، بیماری زمینه‌ای نظیر لوپوس، پارگی کیسه آب، خون‌ریزی واژینال، شروع دردهای زایمانی بیماران از مطالعه حذف شدند. در مجموع ۵۰ نفر وارد مطالعه شدند. برای تمام زنان مورد مطالعه آزمایش‌های Hb، Hct، PT، PTT، Bun، Cr، SGOT، SGPT، U/A جهت آزمون dipstick در زمان بستری گرفته شد. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته از ساعت ۸ صبح لغایت ۸ صبح روز بعد انجام شد و بلافاصله پس از آن یک نمونه تصادفی ادرار جهت تعیین نسبت پروتئین به کراتی‌نین گرفته شد. تمام آزمایش‌ها در آزمایشگاه بیمارستان کوثر انجام شد و اندازه‌گیری پروتئین به روش اسیدسولفوسالسیلیک بود. توزین روزانه بیماران در بخش انجام شد و از نظر سردرد، درد اپی‌گاستر، تاری دید (علائم پره‌اکلامپسی شدید) و افزایش ناگهانی فشار خون تحت نظر بودند. فشار خون هر سه ساعت یک بار (به جز نیمه شب) اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. بیماران بر اساس میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته به دو گروه تقسیم شدند:

- ۱ - دفع پروتئین کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار
 - ۲ - دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار
- نسبت پروتئین به کراتی‌نین نمونه‌های تصادفی ادرار با این میزان دفع پروتئین در ادرار مقایسه و ضریب همبستگی تعیین شد.

* یافته‌ها :

متوسط سن بیماران ۲۸/۴ سال (دامنه ۱۸ تا ۴۰ سال) بود. متوسط سن حاملگی ۳۳/۱۲ هفته (دامنه ۲۰ تا ۳۰ هفته) بود. ۲۴ نفر از افراد مورد مطالعه (۴۸ درصد) بارداری اول و بقیه بارداری دوم به بعد بودند. ۳۸ نفر (۷۶ درصد) فشار سیستولیک بین ۱۴۰ تا ۱۵۹ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولیک بین ۹۰ تا ۹۹ میلی‌متر جیوه و ۱۲ نفر (۲۴ درصد) فشار سیستولیک بیش‌تر از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک بیش‌تر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه داشتند (محدوده فشار سیستولیک بین ۱۶۰ تا ۲۱۰ و فشار دیاستولیک بین ۱۰۰ تا ۱۲۰ میلی‌متر جیوه بود). ۱۶ نفر (۳۲ درصد) دفع پروتئین +۲ یا بیش‌تر در نمونه تصادفی ادرار داشتند (جدول شماره ۱).

جدول ۱- فراوانی دفع پروتئین در ادرار افراد مورد مطالعه بر حسب آزمون نواری

نتیجه آزمون	فراوانی	درصد
منفی و trace	۲۲	۴۴
+ ۱	۱۲	۲۴
+ ۲	۱۰	۲۰
+ ۳ و بیش‌تر	۶	۱۲
کل	۵۰	۱۰۰

۳۸ نفر از بیماران (۷۶ درصد) دفع پروتئین کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته داشتند و میزان دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته در ۱۲ نفر از بیماران (۲۴ درصد) مشاهده شد. متوسط دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته ۲۱۱/۱۴ میلی‌گرم و متوسط پروتئین به کراتینین ۰/۱۷ بود. براساس اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین یک نمونه تصادفی ادرار و تطبیق آن با دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته، نسبت ۰/۲۵ و بیش‌تر معادل دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته بود. ضریب همبستگی بین نسبت پروتئین به کراتینین و دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته ۰/۹۹ ($p < 0.001$) بود و

ارتباط خطی بین این دو وجود داشت. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این نسبت در پیش‌بینی مقدار دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته ۹۸ درصد و دقت آن ۹۶ درصد بود (جدول شماره ۲).

جدول ۲- ماتریس ضریب همبستگی بین نسبت پروتئین به کراتینین و دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته با سن حاملگی و سن مادر

پروتئین به کراتینین	سن مادر	سن حاملگی	پروتئین ۲۴ ساعته
-	۰/۱	۰/۲	۰/۹۹
-	-	۰/۱	۰
-	-	-	۰/۲۵
-	-	-	-

* بحث و نتیجه‌گیری :

این مطالعه نشان داد که ارتباط نزدیک بین نسبت پروتئین به کراتینین یک نمونه تصادفی ادرار و میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته وجود دارد. به طوری که نسبت کمتر از ۰/۲۵، دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته را رد می‌کرد ($I=0.99$) و ($p < 0.001$). این ارتباط به سن حاملگی و سن مادر بستگی نداشت.

در مطالعه‌ای که در شیکاگو در سال ۲۰۰۰ انجام شد نسبت پروتئین به کراتینین کم‌تر از ۰/۲ توانست دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته را رد کند ($I=0.89$ و $p < 0.001$)^(۲).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۱ بر روی ۱۳۶ زن باردار مشکوک به پره‌اکلامپسی انجام شد، نمونه تصادفی ادرار قبل از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته کنار گذاشته شد. دفع پروتئین ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته استاندارد طلایی بود. ۵۰ درصد این افراد دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار داشتند که با نسبت پروتئین به کراتینین کم‌تر یا مساوی ۰/۱۹ دفع

- 12th ed, New York, MC Graw Hill, 2001, 267-319
2. Neithardt AB. Prediction of 24 hours protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein to creatinine ratio. Am J Obstet Gynecol 2002 May; 186(5): 883-6
 3. Yamasmit W, Wongkitisophon K. Correlation between random urinary protein to creatinine ratio and quantitation of 24h proteinuria in preeclampsia. J Med Assoc 2003 Jan; 86(1): 69-73
 4. Rodriguez D. Use of a random urinary protein to creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001 Oct; 185(4): 808-12
 5. Robert M. Random protein/creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol 1997 Dec; 90(6): 893-5
 6. Yer RS. Quantitation of proteinuria using protein-creatinine ratio in random urine samples. Ind Pediatr 1991 May; 28:463-7

شدید پروتئین در ادرار رد می‌شد.^(۴) در تحقیق انجام شده توسط رابرت و همکاران نیز ضریب همبستگی ۰/۹۴ به دست آمد.^(۵) در مطالعه شایلی نسبت پروتئین به کراتینین بیش‌تر از ۰/۲، دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار را نشان داد (I=۰/۹).^(۶) در مطالعه حاضر اگر نسبت پروتئین به کراتینین کمتر از ۰/۲۵ باشد، دفع پروتئین بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته در هیچ یک از بیماران وجود ندارد. البته در این مطالعه در مقایسه با مطالعه‌های مشابه تعداد بیماران کم‌تر بود و بیماران پره‌اکلامپسی خالص بودند و فشار خون مزمن نداشتند. به طور حتم بیش‌تر بودن نمونه‌ها اعتبار بیش‌تری به این مطالعه می‌بخشید. از آن‌جا که دفع پروتئین در ادرار اساس و پایه مهم تشخیص صحیح پره‌اکلامپسی است، لذا برای جایگزین شدن نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه تصادفی ادرار به جای اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، انجام مطالعه‌های بیش‌تر با نمونه‌های فراوان‌تر لازم است تا با اطمینان بتوان با کم‌ترین اتلاف وقت بهترین تصمیم‌گیری را در اداره بیماران انجام داد.

* مراجع :

1. Cunningham FG, Grant NF, Leven KJ, Gilstrap LC, Hanth JC. Williams obstetrics.