

Evaluation of chemical urine dipstick for detection of albuminuria

BA Jalali-Khanabadi*

* Associate professor of biochemistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

*Abstract

Background: Microalbuminuria is a marker for nephropathy in diabetic patients and recognition of albuminuria is an important step for early detection and evaluation of diabetes complications.

Objective: To assess the reliability of urine dipstick tests for detection of albuminuria.

Methods: The first morning urine samples from candidates for urinalysis were collected and the results of dipstick tests for protein on 200 selected samples recorded. Urine albumin concentration was determined by electroimmunoassay and the level of urine creatinine determined by Jaffe method. The albumin/creatinine ratio was further calculated as an index of urine albumin excretion rate. Comparing with reference method, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PV+), and negative predictive value (PV-) of dipstick test for detection of microalbuminuria were calculated.

Findings: Based on results obtained by dipstick test, 69 urine samples were negative for presence of protein, 51 trace (\pm), 22 (1+), 27 (2+), and 31 (3+). Detection limit of dipstick for urine albumin concentration ranged from 58 to 585 mg/L with a mean of 280 mg/L. When the reference method for detection of protein in urine samples was used, 35 urine specimens were negative for albuminuria, 85 with microalbuminuria, and 80 with macroalbuminuria. Dipstick test was found to produce false positive and negative results of 3 and 25%, respectively. The sensitivity, specificity, PV+, PV- of dipstick test for detection of microalbuminuria were calculated at 70, 86, 96, and 37.5%, respectively.

Conclusion: Chemical dipstick test is of poor sensitivity for detection of microalbuminuria. However, the severity of albuminuria among considerable numbers of diabetic patients is high enough to be detectable by urine dipsticks. While the positive predictive value of chemical urine dipstick tests are more or less at acceptable limit, the negative predictive values are controversial and need to be reevaluated by more sensitive and specific methods.

Keywords: Microalbuminuria, Dipstick, Specificity, Sensitivity

Corresponding Address: Biochemistry Dept. Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Email: bajalali@yahoo.com

Tel: +98 351-8247084

Received: 2007/11/13

Accepted: 2008/05/24

ارزیابی قابلیت‌های نوارهای ادراری شیمیایی برای تشخیص آلبومینوری

دکتر بهمنعلی جلالی خان آبادی*

* دانشیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

آدرس مکاتبه: یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی، تلفن ۰۹۱۳۱۵۳۸۰۶۶ Email: bajalali@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۳۰ تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۲۴

*چکیده

زمینه: میکروآلبومینوری نشانه‌ای از عوارض دیررس دیابت است و تشخیص آن در بیماران دیابتی اهمیت دارد.
هدف: مطالعه به منظور ارزیابی قابلیت‌های علمی نوارهای ادراری شیمیایی برای تشخیص آلبومینوری انجام شد.
مواد و روش‌ها: این مطالعه در سال ۱۳۸۴ بر روی مراجعین به آزمایشگاه بیمارستان شهید رهنمون یزد انجام شد. نمونه ادرار اول صبح بیماران با استفاده از نوار ادراری بررسی شدند. در هر نمونه ادرار غلظت آلبومین به روش الکتروایمونواسی و غلظت کراتینین به روش ژافه اندازه‌گیری شد. سپس نسبت آلبومین به کراتینین (برحسب میلی‌گرم به گرم) در هر نمونه ادرار به عنوان استاندارد طلایی (روش مرجع) سرعت دفع آلبومین محاسبه شد. در نهایت حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی نوارهای ادراری برای تشخیص آلبومینوری در مقایسه با روش مرجع بررسی شد.
یافته‌ها: از ۲۰۰ نمونه ادرار، نتایج آزمون نواری از نظر آلبومینوری در ۶۹ مورد (۳۴/۵٪) منفی، ۵۱ مورد مشکوک، ۲۲ مورد +۱، ۲۷ مورد +۲ و ۳۱ مورد +۳ بودند. میانگین حد تشخیص نوارها برای تعیین آلبومین ادرار ۲۸۰ میلی‌گرم بر لیتر (محدوده ۵۸ تا ۵۸۵) بود. بر اساس نتایج روش مرجع، ۳۵ نفر از نظر آلبومینوری منفی بودند، ۸۵ مورد میکروآلبومینوری و ۸۰ مورد ماکروآلبومینوری داشتند. آزمون نواری در تشخیص آلبومینوری ۳٪ مثبت کاذب و ۲۵٪ منفی کاذب داشت. نوارها برای تشخیص آلبومینوری دارای حساسیت ۷۰٪، ویژگی ۸۶٪، ارزش اخباری مثبت ۹۶٪ و ارزش اخباری منفی ۳۷/۵ درصد بودند.
نتیجه‌گیری: حساسیت نوارهای ادراری شیمیایی برای تشخیص میکروآلبومینوری کافی نیست. با این حال، شدت آلبومینوری در درصد قابل توجهی از بیماران دیابتی به حدی است که به کمک نوارهای ادراری قابل تشخیص است.

کلیدواژه‌ها: میکروآلبومینوری، دیابت شیرین، نوار ادراری، بیماران، ادرار

*مقدمه

تشخیص میکروآلبومینوری وجود دارد که از آن جمله می‌توان به تعیین میزان آلبومین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته یا تعیین سرعت دفع آلبومین از طریق ادرار اشاره نمود که مستلزم جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته یا زمان‌دار شبانه است.^(۴) از جمله نقاط ضعف این روش بروز خطا در جمع‌آوری ادرار به وسیله بیمار است. یکی از روش‌های نسبتاً ساده و قابل اعتماد برای تشخیص میکروآلبومینوری، تعیین نسبت آلبومین به کراتینین در نمونه ادرار اول صبح است.^(۵) روش‌های دیگر، استفاده از نوارهای ایمونوشیمیایی (Micral test) و دستگاه Clinitek-100 هستند.^(۶،۷) که استفاده روزانه آنها

آلبومینوری در بیماران دیابتی نشانه‌ای از شروع اختلال‌های کلیوی است. بیماران دیابتی که دچار میکروآلبومینوری هستند، در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به عوارض دیررس این بیماری هستند.^(۱،۲) دفع آلبومین در ادرار با سرعت ۲۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در دقیقه یا ۳۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز (به‌طور متوسط ۱۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) میکروآلبومینوری و دفع آلبومین بیش‌تر از این مقدار ماکروآلبومینوری نام دارد.^(۳) با تشخیص میکروآلبومینوری و حتی ماکروآلبومینوری در افراد دیابتی می‌توان از عوارض کلیوی پیشگیری نمود یا آن را به تأخیر انداخت.^(۴،۵) روش‌های مختلفی برای

نهایت با مرجع قرار دادن نسبت فوق، قابلیت‌های نوارهای ادراری شامل حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی ارزیابی شدند.

* یافته‌ها:

از ۲۰۰ نمونه ادرار با روش نوارهای ادراری، ۶۹ مورد (۳۴/۵ درصد) از نظر پروتئین منفی بودند و در بقیه درجه‌هایی از پروتئینوری نشان داده شد (جدول شماره ۱).

جدول ۱- نتایج تشخیص پروتئین به وسیله نوار ادراری در افراد مورد مطالعه

نتیجه	تعداد	درصد
منفی	۶۹	۳۴/۵
مشکوک	۵۱	۲۵/۵
۱+	۲۲	۱۱
۲+	۲۷	۱۳/۵
۳+	۳۱	۱۵/۵
مجموع	۲۰۰	۱۰۰

نتیجه آزمون نواری مشکوک نشانگر کم‌ترین غلظت پروتئین قابل تشخیص به کمک نوار بود. محدوده غلظت آلبومین در این نمونه‌ها ۵۸ تا ۵۸۴ میلی‌گرم بر لیتر با میانگین ۲۷۹ میلی‌گرم بر لیتر بود.

بدین ترتیب حد تشخیص آلبومین به وسیله نوارهای ادراری، به عنوان یک روش نیمه کمی برای تشخیص پروتئین، به طور متوسط حدود ۲۸۰ میلی‌گرم بر لیتر بود. بر اساس نتایج روش مرجع از ۲۰۰ نمونه ادرار، ۳۵ مورد (۱۷/۵ درصد) منفی و ۱۶۵ مورد (۸۲/۵ درصد) مثبت شدند. از بین موارد مثبت، ۸۵ نمونه (۵۱/۵ درصد) میکروآلبومینوری داشتند و بقیه (۴۸/۵ درصد) ماکروآلبومینوری بود. با توجه به نسبت آلبومین به کراتینین به دست آمده با روش مرجع، نوارهای ادراری ۶ مورد (۱۲ درصد) منفی کاذب و ۵۰ مورد (۲۵ درصد) مثبت کاذب داشتند.

مقرون به صرفه نیست. با این اوصاف به کارگیری روش‌های قابل اعتماد، قابل اجرا و کم‌هزینه در این خصوص حائز اهمیت است. لذا، این مطالعه جهت مقایسه نتایج آزمون نوارهای ادراری شیمیایی با تعیین نسبت آلبومین به کراتینین به عنوان یک روش مرجع در تعیین میکروآلبومینوری انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه علوم پزشکی یزد انجام و از افرادی که به منظور آزمایش کامل ادرار به آزمایشگاه بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه کرده بودند، نمونه ادرار اول صبح تهیه شد. به منظور اندازه‌گیری آلبومین از هر نمونه یک میلی‌لیتر در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد و حداکثر به مدت شش ماه نگهداری شد. غلظت کراتینین ادرار در روز تهیه نمونه اندازه‌گیری شد. حداکثر یک ساعت پس از تهیه نمونه، آزمایش کامل ادرار و آزمون نواری انجام شد. نوارهای ادراری مورد استفاده از نوع یوری یاب-۸ (ساخت شرکت باختر بیوشیمی - کرمانشاه - ایران) بود. نمونه‌های ادراری که بر اساس دو آزمون فوق‌علایمی دال بر وجود خون یا عفونت ادراری (وجود گلبول‌های سفید در رسوب ادرار) داشتند، از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۲۰۰ نمونه ادرار انتخاب و بررسی شدند.

اندازه‌گیری کراتینین ادرار به روش ژافه (کیت شرکت من) و به صورت کینتیکی با استفاده از اسپکتروفوتومتر دو پرتوی UV/VIS کلمن مدل 505S (Perkin-Elmer) انجام شد. سنجش آلبومین به روش الکتروایمونودیفیوژن^(۱۰) و با استفاده از آلبومین خالص انسانی (تهیه شده از شرکت فلوکا) به عنوان استاندارد انجام شد. نسبت آلبومین به کراتینین در هر نمونه ادرار محاسبه و به عنوان شاخصی برای تعیین میزان دفع آلبومین از ادرار (آلبومینوری) استفاده شد. میکروآلبومینوری به صورت دفع ادراری آلبومین بین ۳۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت تعریف شد.^(۱۱) در

حساسیت ضعیف نوارها در تشخیص آلومینوری است. و نتایج منفی نوارها چندان قابل اطمینان نیستند. گیلبرت و همکاران توانایی نوارهای ادراری میکرال را در تشخیص میکروآلومینوری با روش رادیوایمونواسی مقایسه کردند و ویژگی و حساسیت ۹۳ درصد و ارزش اخباری مثبت ۸۹ درصد را به دست آوردند. نتایج مثبت و منفی کاذب نیز در مطالعه آنها ۷ درصد بود.^(۸) آنها در مطالعه‌ای قابلیت تشخیصی نوارهای میکرال را با جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و تعیین سرعت دفع آلومین مقایسه کرده و پیشنهاد نمودند نتایج مثبت این نوارها مجدداً به وسیله یک روش مطمئن‌تر بررسی شود.^(۱۳) جنسن و همکاران مشکل اصلی نوارهای میکرال را نتایج مثبت نسبتاً بالای آنها اعلام نمودند.^(۷) دریک مطالعه جامع نتایج حداقل ۱۰ مورد تحقیق بر روی قابلیت نوارهای میکرال بررسی شد و حساسیت و ویژگی این نوارها در شرایط مختلف به ترتیب ۸۳ و ۹۳ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی نیز به ترتیب ۹۸ و ۵۸ درصد برآورد شد.^(۱۴) تفاوت اصلی نوارهای فوق با نوارهای شیمیایی مورد مطالعه در این تحقیق نیاز به بررسی مجدد جواب‌های مثبت نوارهای میکرال و نتایج منفی در نوارهای شیمیایی است.

مایر و همکاران ارتباط نتایج مثبت نوارهای ادراری شیمیایی (نوارهای Chemstrip 10UA از شرکت Boehringer) را با نسبت آلومین به کراتینین بررسی نمودند و حساسیت نوارها را ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر لیتر برآورد کردند. در آن مطالعه برای تعیین غلظت آلومین از روش ایمونوفلومتري استفاده شده بود. آنها ارزش اخباری مثبت را برای نتایج +۱ یا بالاتر نوارها معادل ۹۱ درصد به دست آوردند. که اندکی کم‌تر از مطالعه حاضر (۹۶ درصد) است.^(۱۵)

در مجموع اگرچه نوارهای شیمیایی ادراری برای تشخیص میکروآلومینوری حساسیت کافی ندارند، ولی از آنجا که بخش قابل توجهی از بیماران دیابتی دارای درجه‌های نسبتاً شدیدی از میکروآلومینوری و حتی

نوارهای ادراری مورد مطالعه برای تشخیص آلومینوری دارای حساسیت ۷۰ درصد، ویژگی ۸۶ درصد، ارزش اخباری مثبت ۹۶ درصد و ارزش اخباری منفی ۳۷/۵ درصد بودند (جدول شماره ۲).

جدول ۲- قابلیت های نوار برای تشخیص آلومینوری و میکرو آلومینوری

ارزش اخباری منفی	ارزش اخباری مثبت	ویژگی	حساسیت	قابلیت آزمون
۳۷٪	۹۶٪	۸۶٪	۷۰٪	آلومینوری
۳۷٪	۸۷٪	۸۶٪	۵۴٪	میکروآلومینوری

*بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه حد تشخیص نوارهای ادراری شیمیایی برای تعیین آلومین ۲۸۰ میلی‌گرم بر لیتر به دست آمد. حد تشخیص این نوارها در مورد پروتئین‌ها در حد ۳۰۰ میلی‌گرم بر لیتر اعلام شده است، که اندکی بالاتر از میزان به دست آمده در این مطالعه است.^(۸)

با توجه به این که میانگین حجم ادرار ۲۴ ساعته به طور معمول در حدود ۱/۵ لیتر است، غلظت آلومین در ادرار مبتلایان به میکروآلومینوری کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر لیتر (پایین تر از حد تشخیص نوارها) بوده و امکان تشخیص این شرایط به کمک نوارهای ادراری ضعیف است. نوارهایی که به طور معمول در آزمایش کامل ادرار استفاده می‌شوند، برای تشخیص پروتئین وابسته به اصول خطای شناساگر(به طور عمد بر موفنول بلو) هستند و نوارهای شیمیایی نامیده می‌شوند. این نوارها نسبت به تشخیص آلومین اختصاصی نیستند و حساسیت آنها ممکن است تا حد تشخیص ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر برسد.^(۱۲)

در مطالعه حاضر جواب‌های مثبت کاذب نوارها در تشخیص آلومینوری در مقایسه با روش مرجع نسبتاً ناچیز (۳درصد)، ولی جواب‌های منفی کاذب قابل توجه (۲۵درصد) بود. این نتایج حاکی از ویژگی نسبتاً خوب و

5. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non- insulin - dependent diabetes mellitus. A 7 year follow-up study. Arch Intern Med 1996 Feb12; 156(3): 286-9
6. Ross SA, Fick GH, Alima L. Factors influencing the estimation of the albumin excretion rate in subjects with diabetes mellitus. Clin Invest Med 1997 Jun; 20(3): 152-61
7. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, et al. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 Suppl 2: 6-9
8. Gilbert RE, Akdeniz A, Jerums G. Semi-quantitative determination of microalbuminuria by urinary dipstick. Aust N Z J Med 1992 Aug; 22(4): 334-7
9. Suzuki M. Present status and tasks for future of point of care testing. Rinsho Byori 2002 Oct; 50(10): 953-7
10. Pascucci MW, Grisley DW Jr, Rand RN. Electroimmunoassay of albumin in human serum: accuracy and long-term precision. Clin Chem 1993 Oct; 29(10): 1787-90
11. Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004 Nov; 6(11Suppl 3): 2-7
12. Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van de Hoogen HJ, et al. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetic patients: the evaluation of a dipstick test in general practice. Diabet Med 1995 Aug; 12(8): 657-63
13. Gilbert RE, Akdeniz A, Jerums G. Detection of microalbuminuria in diabetic patients by urinary dipstick. Diabetes Res Clin Pract 1997 Feb; 35(1): 57-60

ماکروآلبومینوری هستند، استفاده از این نوارها می‌تواند برای برآورد عوارض دیررس بیماری در آنها کارساز باشد. لذا پیشنهاد می‌شود تمام بیماران دیابتی از نظر میکروآلبومینوری با استفاده از نوارهای معمول ادراری مورد بررسی قرار گیرند. با توجه به ویژگی قابل قبول و ارزش اخباری مثبت بالای این آزمون، نتایج مثبت آن برای آلبومینوری قابل اطمینان است. البته بهتر است موارد منفی با روش‌های حساس‌تر بررسی شوند تا با به کارگیری این آزمون در هزینه و زمان صرفه‌جویی شود.

*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد جهت تأمین هزینه‌های این طرح تحقیقاتی و همکاری آقای عزیزالله صادقی قدردانی می‌شود.

*مراجع:

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982 Jun 26; 1(8287): 1430-2
2. Beilin J, Stanton KG, McCann VJ, et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. Aust N Z J Med 1996 Aug; 26(4): 519-25
3. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? J Clin Hypertens (Greenwich) 2001Mar-Apr; 3(2): 99 – 102
4. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. BMJ 1995 Oct 14; 311(7011): 973-7

14. Jensen JE, Nielsen SH, Foged L, et al. The MICRAL test for diabetic microalbuminuria: predictive values as a function of prevalence. *Scand J Clin Lab Invest* 1996 Apr; 56(2): 117-22

15. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and Albumin: creatinine ratios. *J Diabetes Complications* 1999 Jan-Feb; 13(1): 52-5