

ارزش استفاده از نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی جهت تشخیص پروتئینوری در بیماران مشکوک به پراکلامپسی

نقیسه کاشانی زاده^۱، M.D.، محمد صادقی* M.D.

چکیده

هدف: در این مطالعه سعی شده که مقایسه‌ای بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی با روش استاندارد موجود جهت تشخیص پروتئینوری در خانمهای حامله مشکوک به پراکلامپسی صورت گیرد. **روش بررسی:** مطالعه حاضر از نوع Process research می‌باشد. این مطالعه در بیمارستان بقیه‌الله... الاعظم تهران در طی ۳ سال بر روی ۱۲۱ خانم باردار بالای ۲۴ هفته که با شک به پراکلامپسی انجام شد که در آن بیماران تحت هر دو آزمون سنجش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بعنوان روش استاندارد تشخیصی جهت پروتئینوری قرار گرفتند. میزان حساسیت و اختصاصیت این آزمون جهت تشخیص پروتئینوری قابل توجه در سطوح مختلف (Cut-off Points) محاسبه گردید.

یافته‌ها: از ۱۲۱ بیمار که تحت هر دو آزمون قرار گرفتند، ۵۰ درصد از افراد مورد مطالعه پروتئینوری واضح در ادرار ۲۴ ساعته داشتند و نتایج بدست آمده نشان داد که سطوح زیر ۰/۱۲ نسبت پروتئین به کراتینین، پروتئین اوری واضح را رد می‌کند و بهترین سطح جهت تشخیص پروتئینوری، مقادیر برابر یا بالاتر ۰/۱۹ بود که حساسیت ۹۰٪ و اختصاصیت ۷۰٪ داشت. تمامی موارد منفی کاذب میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته زیر ۴۰۰mg داشتند و ۱۵ نفر از ۱۸ مورد مثبت کاذب سطوح بین ۳۰۰-۲۵۰mg داشتند. ضریب همبستگی در مطالعه انجام شده ما ۰/۸۲ (p < ۰/۰۰۱) بدست آمد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه انجام شده ارتباط قوی بین جمع‌آوری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی وجود داشت و بهترین سطح جهت پیش‌بینی پروتئین اوری قابل توجه مقادیر بیشتر از ۰/۱۹ می‌باشد. به نظر می‌رسد با انجام مطالعات وسیع‌تر، اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی روشی سریعتر و آسانتر و جایگزین مناسبی برای روش جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته خواهد بود

واژه‌های کلیدی: نسبت پروتئین به کراتینین ادرار، پروتئین اوری، پره اکلامپسی.

مقدمه

که در موارد شدید می‌تواند همراه با سردرد، درد اپیگاستر، اختلالات بینایی، تشنج و ادم ریوی باشد. در این میان پروتئینوری از علائم مهم پراکلامپسی می‌باشد. به طوری که

پراکلامپسی یک سندرم اختصاصی دوران بارداری است و به وجود فشارخون بالا، ادم و پروتئین‌اوری در خانم حامله اطلاق می‌شود

دریافت مقاله: ۸۵/۲/۵، اصلاح مقاله: ۸۵/۱۱/۳۰، پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲

? استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران - ایران

* مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، پژوهشکده طب نظامی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

کراتینین ادرار تصادفی که به نسبت آزمونی ساده‌تر و سریعتر در تشخیص پروتئین اوری می‌باشد. ارزش این تست در پیشگویی پروتئین اوری در زنان مشکوک به پراکلامپسی، در جمعیتی بزرگتر بررسی گردد.

روش بررسی

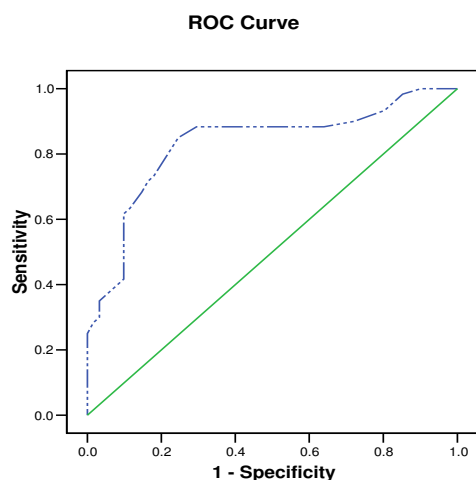
مطالعه حاضر از نوع بررسی فرایندها (Process Research) می‌باشد. این مطالعه در درمانگاه تخصصی بیمارستان بقیه‌ا... الاعظم در تاریخ ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ صورت گرفت و کلیه خانم‌های بارداری که بیش از ۲۴ هفته از سن حاملگی آنها می‌گذشت و براساس یافته‌های بالینی (فشارخونی که در حالت نشسته برابر یا بالاتر از ۹۰/۱۴۰ بوده و در فاصله حداقل ۴ ساعت تایید شده است) شک به پراکلامپسی در آنها وجود داشت تحت هر دو آزمون اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بعنوان استاندارد تشخیصی (Gold standard) و اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی قرار گرفتند.

زنان دارای سابقه فشارخون قبل از ۲۰ هفته حاملگی یا سابقه فشار خون قبل از بارداری و همچنین تشخیص همزمان دیابت ملیتوس، بیماریهای کلیوی و عفونت ادراری از مطالعه کنار گذاشته شدند. تمامی نمونه‌های ادرار تصادفی قبل از انجام آزمون جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته انجام گرفت و هیچ یک از نمونه‌ها اولین ادرار صبحگاهی نبودند. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته از ساعت ۶ الی ۱۲ صبح آغاز می‌شد و نمونه‌ای ارزشمند در نظر گرفته می‌شد که میزان کراتینین ادرار ۲۴ ساعته آن حداقل 10 mg/dl بود. در بیماران سرپایی، ادرار ۲۴ ساعته پس از جمع‌آوری در ظرفی به آزمایشگاه مرکزی تحویل داده می‌شد. پروتئینوری واضح با توجه به تعریف، مقادیر بیش از 300 mg در ادرار ۲۴ ساعته در نظر گرفته شد.

کلیه آزمایشات در آزمایشگاه مرکزی انجام شد و میزان پروتئین ادراری به روش سولفوسالسیلیک اسید و کراتینین به روش Joff اندازه‌گیری شد. با توجه به موارد فوق خانم‌های بارداری که هر دو آزمون اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته در آنها صورت گرفت ۱۲۱ نفر بودند

بدون وجود آن تشخیص پراکلامپسی زیر سوال می‌رود که تعریف آن عبارت از دفع ادراری 300 mg پروتئین یا بیشتر طی ۲۴ ساعت یا دفع ادراری پایدار پروتئین به میزان 30 mg/dl ($\oplus 1$ در dipstick ادراری) در نمونه‌های ادرار تصادفی می‌باشد. بنابراین اندازه‌گیری پروتئین ادرار بعنوان یکی از پایه‌های تشخیصی و نیز از شاخصهای شدت بیماری جهت تشخیص بموقع و جلوگیری از عوارض پراکلامپس در طول حاملگی بسیار مهم و الزامی می‌باشد (۲،۱).

جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته روش تشخیصی استاندارد و قطعی جهت تشخیص پروتئین اوری در پراکلامپسی است (۳-۱). ولی این روش مشکلاتی نیز دربردارد که از معایب آن وقت‌گیر بودن و مشکل بودن این تست و نامطمئن بودن آن در صورت ناکافی بودن نمونه است که باعث تأخیر در تشخیص می‌شود و دیگر آنکه جمع‌آوری صحیح ادرار در اکثر بیماران نیاز به بستری نمودن آنها دارد که هزینه زیادی را برای بیماران در پی دارد (۱، ۳، ۴). در نتیجه لزوم انجام تستی سریع، آسان و مطمئن جهت ارزیابی کمی پروتئین اوری در خانم‌های حامله که پزشک بتواند بر اساس آن تصمیم‌گیری نماید احساس می‌شود. مطالعات نشان دهنده آن است که dipstick ادراری پیشگوی ضعیفی برای تعیین سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته می‌باشد به طوری که بیش از ۶۰٪ بیماران با پروتئین کم یا منفی تشخیص داده شده با dipstick ادراری دارای پروتئین اوری واضح در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بوده‌اند (۵). نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی در مطالعات مختلف ارزشی معادل جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته داشته است (۸-۶) که در صورت اثبات این امر، جایگزین مناسبی جهت بررسی پروتئین اوری بوده، در موارد مشکوک به پراکلامپسی که جهت تایید، نیاز به جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته دارد می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه مطالعات انجام شده ارتباطی قوی بین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته نشان می‌دهد ولی اختلاف نظر در این زمینه نیز بسیار است (۱، ۳، ۶، ۷). از سوی دیگر نتایج این مطالعات با توجه به حجم کم نمونه و تعداد کم زنان با پروتئین اوری واضح، محدود می‌باشد. لذا در این مطالعه سعی شد تا با اندازه‌گیری نسبت پروتئین به



نمودار ۱ نشان داده شده است که بیانگر میزان همبستگی بالای ایندو باهم با ضریب همبستگی $0/82$ ($p < 0/001$) می باشد. منحنی ROC برای نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی در نمودار ۲ رسم شده است. سطح زیر منحنی که پیشگو کننده میزان پروتئین اوری است $0/83$ بدست آمد.

جدول ۱. حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی در نقاط مختلف.

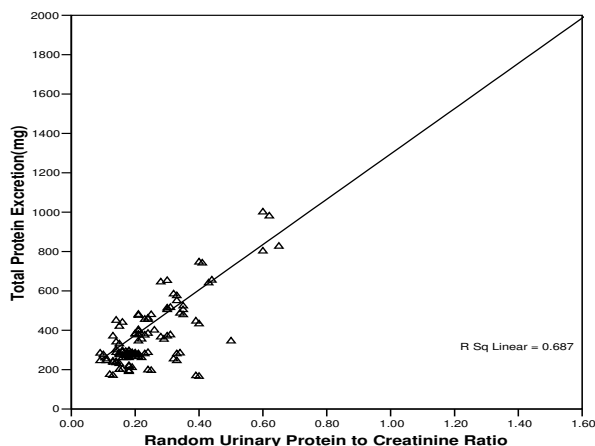
ارزش اخباری منفی	ارزش اخباری مثبت	اختصاصیت	حساسیت	نسبتهای مختلف
۱/۰۰	۰/۲۶	۰/۱۰	۱/۰۰	۰/۱۲
۰/۹۶	۰/۲۸	۰/۱۵	۰/۹۸	۰/۱۳
۰/۹۶	۰/۲۸	۰/۲۰	۰/۹۸	۰/۱۴
۰/۹۴	۰/۲۸	۰/۲۸	۰/۹۶	۰/۱۵
۰/۹۲	۰/۴۵	۰/۳۷	۰/۹۴	۰/۱۶
۰/۹۱	۰/۵۲	۰/۴۸	۰/۹۴	۰/۱۷
۰/۸۸	۰/۷۱	۰/۶۶	۰/۹۲	۰/۱۸
۰/۸۶	۰/۷۴	۰/۷۰	۰/۹۰	۰/۱۹
۰/۸۶	۰/۷۶	۰/۷۲	۰/۸۸	۰/۲۰

حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی در نقاط مختلف (cut-off)، در جدول زیر آورده شده است. مقادیر بالاتر و مساوی $0/19$ حساسیتی در حد 90% و اختصاصیت 70% دارند. همانطور که در جدول فوق مشاهده می شود مقادیر بزرگتر و مساوی $0/19$ دارای حساسیت 90% و اختصاصیت 70% می باشند

که وارد مطالعه شدند. برای تحلیل و تفسیر اطلاعات بدست آمده از برنامه نرم افزاری SPSS و آزمونهای حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی و ضریب همبستگی پیرسون و منحنی ROC (Receiver operator characteristic) استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۱۲۱ خانم باردار با سن حاملگی بیش از ۲۴ هفته و مشکوک به پراکلامپسی، تحت هر دو آزمون جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته و اندازه گیری نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $28 \pm 1/2$ سال (در محدوده ۱۷ تا ۴۱ سال) و متوسط سن حاملگی در آنها 32 ± 4 هفته بود. در این مطالعه 48% از افراد نولی پار بودند.



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

توجه: ۷ بیمار با پروتئین اوری بیش از 2000 میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعته و ۵ بیمار با نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی بیش از $1/6$ در نمودار آورده نشده اند هر چند در رگسیون خطی بدست آمده، منظور شده اند.

میانگین سطح پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته 545 mg (در محدوده $500-165$ mg) و میانگین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی $0/34$ (در محدوده $3/6-0/09$) بود. 60 نفر از بیماران ($49/5\%$) پروتئین اوری واضح (بیش از 300 mg) در نمونه ادرار ۲۴ ساعته داشتند. ارتباط و همبستگی بین نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی و میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در نمودار ۲. منحنی ROC (جهت پیشگویی Cut-off نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی در پروتئین اوری قابل توجه)

پراکلامپسی وجود ندارد. تا به امروز مطالعات بسیار اندکی منحنی ROC را بعنوان یک پیشگو کننده میزان پروتئین اوری در خانمهای مشکوک به پراکلامپسی مورد ارزیابی قرار داده‌اند (۷۶) هرچند این مطالعات ارتباط خطی قوی را نشان داده بود ولی بعلت حجم کم نمونه، منحنی ROC نقطه قابل اعتمادی را نشان نمی‌داد. بعلاوه در بعضی از این مطالعات نمونه ادرار تصادفی بلافاصله پس از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته گرفته شده بود که بعلت اینکه بیمار در طول مدت نمونه‌گیری ممکن بود در استراحت کامل بوده باشد نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار می‌داد (۱۴) لذا در این مطالعه ما نمونه را قبل از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته گرفتیم تا به شرایط معمول و روزمره نزدیکتر باشد.

مطالعه ما نشان داد که نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی تستی برجسته در افتراق میزان پروتئینوری قابل توجه از پروتئینوری خفیف (زیر ۳۰۰ mg) می‌باشد، بطوری که سطح زیر منحنی آن ۰/۸۳ بدست آمد. در تعیین بهترین نقطه تشخیصی (Cut-off)، ما بر این عقیده بودیم که این نقطه باید از حداکثر حساسیت برخوردار بوده تا تعداد موارد پراکلامپسی که از تشخیص دور می‌مانند در کمترین حد ممکن باشد. موارد زیر ۰/۱۲ پروتئینوری واضح را رد می‌کرد ولی از طرف دیگر میزان اختصاصیت آنها فقط در حد ۱۰٪ بود. جهت افزایش میزان اختصاصیت در حالیکه میزان حساسیت ما بالای ۹۰٪ حفظ شود ما معیار مثبت شدن آزمون خود را موارد بزرگتر و مساوی ۰/۱۹ قرار دادیم. این معیار حساسیت ۹۰٪ و اختصاصیت ۷۰٪ با ارزش اخباری منفی ۸۶٪ دارد (در حالیکه میزان شیوع پروتئینوری واضح در جمعیت مورد مطالعه ما ۵۰٪ بود). اکثر موارد منفی کاذب مثبت کاذب نتایج آزمون در محدوده ۵۰ mg از حد تشخیصی (Cut-off) ۳۰۰ mg برای ادرار ۲۴ ساعته قرار دارند که نشان دهنده نزدیکی تشخیصی زیاد این دو تست نسبت به هم می‌باشد. دغدغه اصلی در اینگونه مطالعات همواره تعداد موارد منفی کاذب هستند زیرا اینها بیماران واقعی هستند که تشخیص داده نمی‌شوند. در مطالعه ما همه موارد منفی کاذب در آزمون در مرز (border line) پروتئینوری خفیف بودند به طوری که ۵ نفر از ۷ نفر سطوح بین ۳۰۰ تا ۳۵۰ داشتند و هیچ بیماری وجود نداشت

که با در نظر گرفتن این حد (Cut-off)، بعنوان معیار تشخیصی ۷ مورد (۵/۷٪)، نتایج منفی کاذب و ۱۸ مورد (۱۴/۸٪)، نتایج مثبت کاذب، ۵۳ نفر (۴۳٪)، مثبت حقیقی و ۴۳ نفر (۳۵/۵٪)، نتایج منفی حقیقی داشتند. تمامی موارد منفی کاذب میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته زیر ۴۰۰ mg داشتند و ۱۵ نفر از ۱۸ مورد مثبت کاذب سطوح بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ mg داشتند.

بحث

وجه افتراق اساسی پراکلامپسی از هیپرتانسیون وجود پروتئینوری قابل توجه در ادرار می‌باشد. روش استاندارد که امروزه جهت تشخیص پروتئینوری بکار برده می‌شود، جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته است (۲،۱). هرچند که این روش در عین وقت گیر بودن، مشکل و در صورت جمع‌آوری غیر صحیح نمونه ادراری نامطمئن نیز است (۹،۲). روش‌های ساده‌تر از قبیل استفاده از dipstick ادراری و اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی مورد بحث فراوان هستند زیرا اندازه‌گیری غلظت پروتئین در این روشها فقط یک مرتبه صورت می‌گیرد، در حالی که میزان دفع ادراری پروتئین در طول شبانه‌روز و در وضعیتهای مختلف، متغیر است و یک مرتبه اندازه‌گیری پروتئین نمی‌تواند بازگو کننده میزان دفع پروتئین باشد (۱۰) و این در حالی است که در پراکلامپسی بعلت اسپاسم عروق کلیه این تغییرات چشمگیرتر است (۱۱).

مطالعات نشان داده است که dipstick ادراری پیشگوی ضعیفی جهت ارزیابی میزان پروتئینوری در پراکلامپسی می‌باشد. بطوری که دو سوم افرادی که dipstick ادراری آنها منفی یا در حد کم گزارش شده بود پروتئین اوری قابل توجه در ادرار ۲۴ ساعته داشته‌اند (۵). از طرف دیگر نشان داده شده است که نسبت پروتئین به کراتینین ادراری با میزان پروتئین اوری ادرار ۲۴ ساعته در خانمهای با فشارخون نرمال و همچنین با فشارخون بالا ارتباط قوی دارد (۱۲، ۱۳). میزان ضریب همبستگی گزارش شده در این مطالعات از حدود ۰/۸۰ تا ۰/۹۹ بوده است (۳، ۶، ۱۲، ۱۳) در حالی که در مطالعه ما ۰/۸۲ بود. ولی علی‌رغم این میزان بالای همبستگی هنوز اتفاق نظر واحدی بر روی بهترین حد (cut off) تشخیصی پروتئین اوری واضح در خانمهای مشکوک به

References

1. Gary F, Cuntincham F, Gont Kenneth J, Ilevno Larry C. Gist rap III John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom Williams. *Obstetrics* 2001; 1394-8.
 2. Reece EA, Hobbins JC. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia Lippincott- Raven 1999.
 3. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a Single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 883-6.
 4. Burrow GN, Duffy TP. *Medical complications during pregnancy*. Philadelphia Saunders 1999.
 5. 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.
 6. Young RA, 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; 42: 385-9.
 7. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 808-11.
 8. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein / creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 848-52.
 9. Fischbach F. *A manual of laboratory and diagnostic test*. Philadelphia Lippincott, Williams, and Wilkins 1998.
 10. Chesley LC. The variability of proteinuria in the
- که با پروتئینوری بیش از ۴۰۰ mg تشخیص داده نشود. از موارد مثبت کاذب، تعداد افرادی که ممکن بود واقعاً مثبت حقیقی باشند مشخص نیست چراکه میزان اندازه‌گیری شده دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته بعثت جمع‌آوری ناکامل ادرار معمولاً کمتر از حد واقعی برآورد می‌شود تا اینکه بخواهد بیشتر از حد واقعی باشد. بهمین علت لزوم جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته از طریق سوند فولی در انجام مطالعه لازم به نظر می‌رسد که در مطالعات آینده باید مدنظر قرار گیرد. ما در این مطالعه قادر به ارزیابی نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی در تشخیصی پروتئینوری شدید (severe) نبودیم چون فقط یک نفر از بیماران پروتئینوری بالاتر از ۵g در ادرار ۲۴ ساعته داشت. یک مطالعه که قبلاً بر روی زنان غیرباردار انجام شده بود نشان داده بود که میزان دقت نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی مستقل از درجه پروتئینوری است و پیشنهاد می‌کرد این تست می‌تواند جهت تشخیص بیماران با پروتئینوری شدید بکار رود (۱۵) هر چند مطالعات صورت گرفته دیگر، ارتباط ضعیفی بین دو را نشان داده‌اند (۱۶، ۱۷).
- بهر حال باید بخاطر داشت آنچه در تفسیر هر تست تشخیصی، مهم و ضروری است شیوع بیماری در جمعیت مورد نظر و نیز شک بالینی و احتمالاتی است که پیش از انجام آزمون می‌دهید. برای بیمارانی که پیش از انجام تست، شک بالایی به بیماری در آنها دارید ولی میزان نسبت پروتئین به کراتینین آنها منفی بوده است، منطقی آن است که تست را مجدداً تکرار نمایید یا اینکه میزان پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته را نیز اندازه‌گیری نمایید.
- نتیجه‌گیری** • نتایج مطالعه ما مشابه سایر مطالعات انجام شده می‌باشد (۳، ۷، ۸). هرچند ارزش اخباری مثبت و منفی گزارش شده در مطالعات مختلف بسته به میزان شیوع پروتئینوری واضح در آن جمعیتها متفاوت است. مطالعه ما نشان داد که اندازه‌گیری نسبت پروتئین به کراتینین ادرار تصادفی در خانمهای مشکوک به پره‌اکلامپسی جانشین خوبی جهت تست تشخیصی جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته می‌باشد.

hypertensive complications of pregnancy. *J Clin Invest* 1939; 18: 617-20.

11. Chesley LC, Markowitz I, Wetchler BB. Proteinuria following momentary vascular constriction. *J Clin Invest* 1939; 18: 51-8.

12. 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.

13. Quadri KH, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A. Assessment of renal function during Pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 416-20.

14. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. Philadelphia Lippincott, Williams, Wilkins 1998.

15. 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.

16. Zhou X-H, Obuchowski NA, McClish DK. Estimation and hypothesis testing in a single. In *statistical Methods in diagnostic medicine*. New York Wiley-interscience 2002; 100-64.

17. Bennet W, Cutler R. Clinical evaluation of genitourinary disorders. *The Merck manual of diagnosis. And therapy [manual online]* 1999 [cited 2001 Jul 8]; 17(214).