

تعیین ارزش تشخیصی تست نسبت پروتئین به کراتینین در ادرار تصادفی زنان باردار با فشار خون بالا جهت تشخیص پره اکلامپسی

دکتر مرضیه لطفعلی زاده^۱، دکتر کوثر دلدار^۲، دکتر مریم صالحی^۳،
دکتر نیره قمیان^{۱*}

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۱

خلاصه

مقدمه: پره اکلامپسی، یکی از شایع ترین عوارض بارداری و یکی از علل اصلی مرگ و میر و ناتوانی مادر و نوزاد می باشد. دفع پروتئین در ادرار، مهم ترین عامل جهت تشخیص بیماران مبتلا به پره اکلامپسی است. روش استاندارد فعلی جهت بررسی کمی پروتئینوری، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته می باشد، اما این روش وقت گیر و پرزحمت بوده و استفاده از روشی که بتواند در اسرع وقت، میزان پروتئین ادرار را نشان دهد، در تسریع روند درمان مؤثر است. مطالعه حاضر با هدف پیش بینی پروتئینوری در بیماران مشکوک به پره اکلامپسی با استفاده از نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه تصادفی ادرار و تعیین بهترین نقطه برش انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی تحلیلی در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۱۰۳ زن باردار با سن بارداری بیشتر از ۲۰ هفته مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) با شکایت فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه یا ادم شدید انجام شد. جهت اندازه گیری نسبت پروتئین به کراتینین، یک نمونه تصادفی ادرار گرفته شد و سپس جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین میزان پروتئین انجام شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای دو، تی تست، من ویتنی و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۱۰۳ زن باردار، دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته در ۵۳ نفر (۵۱٪) از زنان بیش از ۳۰۰ میلی گرم و در ۵۰ نفر (۴۹٪) کمتر یا مساوی ۳۰۰ میلی گرم بود. بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار ۰/۲۷ با حساسیت ۹۶٪ و ویژگی ۵۴٪ و ارزش اخباری مثبت ۶۹٪ و ارزش اخباری منفی ۹۳٪ به دست آمد ($p < ۰/۰۰۰۱$).

نتیجه گیری: نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار می تواند به عنوان تستی سریع و آسان برای رد پروتئینوری در ۹۳٪ افراد مشکوک به پره اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: پروتئینوری، پره اکلامپسی، نسبت پروتئین به کراتینین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نیره قمیان؛ مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۲۲۶۰۸-۳۸

مقدمه

پره اکلامپسی، یکی از سه علت مهم و شایع مرگ و میر مادران باردار است و تأخیر در تشخیص آن می تواند صدمات جبران ناپذیری برای مادر و جنین ایجاد کند. جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته جهت تعیین میزان پروتئینوری، همچنان روش استاندارد طلایی می باشد و چندین سال است که این روش جهت تشخیص و درمان مسمومیت بارداری به صورت استاندارد انجام می شود. به هر حال، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته، هم برای بیمار و هم برای کارکنان بخش، پر زحمت بوده و احتمال خطا در آن زیاد است؛ ضمن اینکه با بیش از ۲۴ ساعت تأخیر در رسیدن به نتیجه همراه است (۱). در مطالعه متاآنالیز سنچز و همکاران (۲۰۱۳)، ۲۴ مقاله که از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۰ در مورد روایی نسبت پروتئین به کراتینین با جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته در بیماران پره اکلامپسی چاپ شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع حساسیت ۹۱٪ و ویژگی ۸۶٪ در تمام این مطالعات برای نقطه برش بیشتر یا مساوی ۰/۳ با بهترین سطح معنی داری به دست آمد و نتیجه گرفته شد که نسبت پروتئین به کراتینین ادرار اتفاقی در این نقطه برش جهت رد وجود پروتئینوری در بیماران مشکوک به پره اکلامپسی بسیار مفید است (۲). در مطالعه سیستماتیک موریس و همکاران (۲۰۱۲) که به دنبال یافتن نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار با وجود پروتئینوری مثبت ادرار ۲۴ ساعته در بیماران پره اکلامپسی از سال ۲۰۱۱-۱۹۸۰ بر روی ۱۳ مقاله انجام شد، نقطه برش بین ۰/۵-۰/۱۳ با حساسیت ۸۹٪-۶۵٪ و ویژگی ۸۷٪-۶۳٪ به دست آمد (۳). استفاده از نسبت پروتئین به کراتینین نمونه تصادفی ادرار جهت ارزیابی پروتئینوری در بیماران غیر باردار مورد تأیید و ثبت شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار در پیش بینی پروتئین ادرار ۲۴ ساعته مبتلایان به مسمومیت بارداری و همچنین بررسی ارتباط بین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار در یک بازه

زمانی کوتاه تر به عنوان روش تشخیص جایگزین مناسب در ارزیابی اولیه بیماران انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی تحلیلی در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۱۰۳ زن باردار با سن بارداری بیشتر از ۲۰ هفته مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) با شکایت فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه یا ادم شدید انجام شد. بیمارانی که عفونت ادراری، بیماری کلیوی قبلی و یا سابقه مصرف دارویی که تأثیر روی میزان پروتئین ادرار داشته باشد، از مطالعه خارج شدند. شرح حال بیماران شامل: سن، پاریتی، سن بارداری، شکایت اصلی مانند سردرد، تهوع استفراغ، درد اپیگاستر، فشار خون سیستولی و دیاستولی همراه با جواب آزمایشات LDH، SGPT، SGOT و Plt ضمیمه پرونده وارد پرسشنامه شد. در تمام بیماران سونوگرافی جهت تعیین سن بارداری، میزان مایع آمنیوتیک (AF) و بررسی وجود IUGR انجام شد. قبل از ورود به مطالعه از تمام بیماران رضایت نامه مبنی بر عدم عوارض مطالعه و محرمانه بودن اطلاعات گرفته شد. از هر بیمار ابتدا یک نمونه اتفاقی ادرار گرفته و جهت تعیین میزان پروتئین به کراتینین ادرار به آزمایشگاه ارسال شد. سپس جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای هر بیمار آغاز شد. پروتئینوری مثبت زمانی اطلاق می شد که مقدار پروتئین دفع شده از ادرار ۲۴ ساعته، بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی گرم بود. جهت بررسی نمونه ها از دستگاه اتوآنالیزور BT3000 ساخت ایتالیا و کیت های پارس آزمون ساخت تهران استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون کای دو انجام شد. جهت بررسی داده های کمی با توزیع نرمال از آزمون تی تست و در موارد توزیع غیر نرمال از آزمون من ویتنی و جهت بررسی مخدوشگرها از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد. جهت تعیین نقطه برش مطلوب و محاسبه ارزش اخباری، منحنی ROC رسم شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

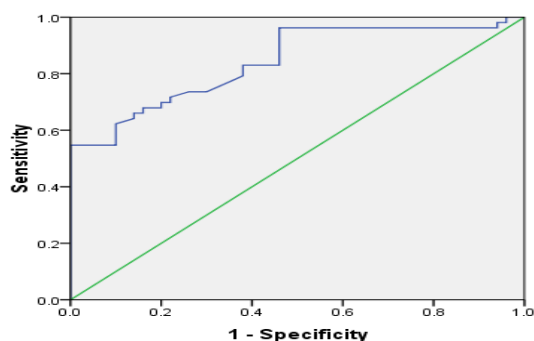
در بررسی فراوانی داده ها، میانگین سنی کل بیماران ۲۸/۵ سال (حداقل ۱۷ و حداکثر ۴۲ سال) و میانگین پاریتی مراجعین، دومین بارداری (حداقل ۱ و حداکثر ۷) و میانگین سن بارداری ۳۳/۵ هفته بود (حداقل

۳۳/۵ و حداکثر ۴۰ هفته) بود. بر اساس نتایج آزمون تی تست، بین سن مادر ($p=0/07$)، تعداد بارداری ($p=0/3$)، سن بارداری ($p=0/91$) و موارد نسبت پروتئینوری در دو گروه پروتئینوری ۲۴ ساعته مثبت و منفی تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۱- بررسی ارتباط ویژگی های فردی و پروتئینوری ۲۴ ساعته بیماران مشکوک به پره اکلامپسی

ویژگی های فردی	نتیجه پروتئینوری ۲۴ ساعته	میانگین \pm انحراف معیار	سطح معنی داری
سن	مثبت	۲۹/۸ \pm ۶/۲	۰/۰۷
	منفی	۲۷/۲ \pm ۷/۷	
سن بارداری	مثبت	۳۴/۰۱ \pm ۴/۲	۰/۹۱
	منفی	۳۳/۱ \pm ۴/۲	
پاریتی	مثبت	۱/۹ \pm ۱/۳	۰/۳
	منفی	۲/۲ \pm ۱/۳	

و بین میزان AF کاهش یافته و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط معنی داری مشاهده شد ($p=0/012$). بر اساس رسم منحنی ROC جهت نسبت پروتئین به کراتینین یک نمونه تصادفی ادرار و تطبیق آن با دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، نقاط برش مختلف با حساسیت و ویژگی به دست آمد (منحنی ۱).



نمودار ۱- منحنی Roc curve برای تعیین حساسیت و ویژگی نقاط برش مختلف نسبت پروتئین به کراتینین با توجه به پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته بیماران مشکوک به پره اکلامپسی

نسبت پروتئین به کراتینین ۰/۲۷ بهترین نقطه برش پیشگویی کننده دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته با حساسیت ۹۶٪ و ویژگی ۵۴٪ و ارزش اخباری مثبت ۷۰٪ و ارزش اخباری منفی ۹۳٪ به دست آمد (جدول ۲ و ۳).

با توجه به ارزیابی میانگین های انجام شده از بین شکایات اولیه مختلف بیماران مبنی بر افزایش فشار خون، ادم، تهوع و استفراغ و سردرد، فقط بین افزایش فشار خون دیاستولیک و موارد مثبت پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط معنی داری وجود داشت ($p<0/05$).

همچنین در آزمایشات درخواستی انجام شده بین میزان پلاکت ($p=0/009$)، SGOT ($p=0/03$)، SGPT ($p=0/006$) و Pro/Crt ($p<0/001$) با موارد مثبت پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط معنی داری وجود داشت، اما میزان LDH با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط معنی داری نداشت ($p=0/26$).

با استفاده از ارزیابی به روش رگرسیون لوجستیک با توجه به بررسی همزمان آزمایشات انجام شده برای بیماران مشکوک به پره اکلامپسی، فقط نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار تصادفی و پلاکت، معیارهای مناسبی جهت پیش بینی امکان بروز پره اکلامپسی هستند ($p=0/03$, $p=0/015$).

با استفاده از آزمون کای دو در بررسی سونوگرافیک، در (۱۳٪) از بیماران IUGR وجود داشت و بین بروز IUGR و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته مثبت ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد ($p=0/247$).

با استفاده از آزمون کای دو در بررسی سونوگرافیک، در (۱۳/۱۸٪) از بیماران، کاهش مایع آمنیون وجود داشت

جدول ۲- نقاط برش مختلف نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار در مقایسه با دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیماران مشکوک به پره اکلامپسی با استفاده از رسم Roc curve

نقطه برش	حساسیت	ویژگی
۰/۰۸	%۱۰۰	%۴
۰/۲۰	%۹۶	%۵۰
۰/۲۶	%۹۶	%۵۴
۰/۳۴	%۹۴	%۵۴
۰/۳۶	%۹۰	%۵۴
۱/۶	%۵۴	%۱۰۰

جدول ۳- مشخصات نقطه برش مطلوب نسبت پروتئین به کراتینین با توجه به پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته بیماران مشکوک به پره اکلامپسی

نقطه برش مطلوب	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
۰/۲۷	%۹۶	%۵۴	%۷۰	%۹۳

بحث

در حال حاضر روش استاندارد طلایی برای تشخیص پروتئینوری، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته است که این روش وقت گیر، پر زحمت و در معرض خطای جمع آوری می باشد. جهت اندازه گیری پروتئین ادرار در بازه زمانی کوتاه تر، با هزینه کمتر و با روش آسان تر و عملی تر، تاکنون مطالعات زیادی انجام شده است (۴). در اکثر مطالعات انجام شده، یک ارتباط قوی و معنادار بین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و نسبت پروتئین به کراتینین نمونه ادرار وجود داشته که این ارتباط هم در زنان باردار مبتلا به فشار خون و هم در سایر افراد به اثبات رسیده است. در بیماران غیر باردار، استفاده از نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار، جانشین تست وقت گیر جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته شده است؛ به طوری که در نسبت های کمتر از ۰/۲ پروتئینوری قابل ملاحظه وجود ندارد و نسبت های بزرگ تر از ۳/۵ با یک پروتئینوری قابل ملاحظه همراه است.

در کتب مرجع استفاده از نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار جهت پیش بینی پروتئینوری در زنان باردار به تازگی مورد تأیید قرار گرفته است و تاکنون به صورت یک تست کاملاً اثبات شده که جانشین جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته باشد، در زنان باردار مورد استفاده قرار نگرفته است. تاکنون مطالعات

زیادی رابطه بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته را در زنان باردار مورد تأیید قرار داده اند، حتی برخی از این مطالعات، بهترین نقطه برشی که قادر به پیش بینی پروتئین ادرار ۲۴ ساعته شود را پیدا کرده اند. به عنوان مثال در مطالعاتی که به آن ها اشاره شد؛ ارتباط بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کاملاً معنادار اعلام شد و بهترین نقطه برش به دست آمده ۰/۲۱، ۰/۲۷ و ۰/۱۹ گزارش شد. در مطالعه حاضر نیز بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار جهت پیش بینی پروتئینوری ۲۴ ساعته، ۰/۲۷ به دست آمد. همانگونه که ملاحظه می شود اعداد به دست آمده در این مطالعات و مطالعه حاضر نزدیک به هم هستند. مطالعه مقطعی زاده مدرس و همکاران (۲۰۰۶) در بیمارستان آموزشی مهدیه و شهید بهشتی تهران که با هدف مقایسه بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار و میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی بر روی ۵۰ زن مشکوک به پره اکلامپسی انجام شد، ۵۰ زن باردار با سن بارداری بیشتر یا مساوی ۲۰ هفته وارد مطالعه شدند. هر ۵۰ زن یک پروتئین ادراری در حد قابل ملاحظه (بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت) داشتند. از تمام زنان باردار یک نمونه اتفاقی ادرار

جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته از بیماران گرفته شد، ولی در سایر مطالعات انجام گرفته، زمان مشخصی جهت گرفتن نمونه اتفاقی ادرار قید نشده بود. از طرف دیگر در مطالعه حاضر گروه پروتئینوری منفی و مثبت تقریباً برابر انتخاب شدند که برای دستیابی به بهترین نقطه برش با استفاده از منحنی ROC بسیار حائز اهمیت است.

در مطالعه حاضر بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار ۰/۲۷ با حساسیت ۰/۹۶ و ویژگی ۰/۵۴ به دست آمد؛ بدین معنا که فقط ۰/۴٪ از مبتلایان به پره اکلامپسی ممکن است با این روش تشخیص داده نشوند. ارزش اخباری مثبت ۰/۷۰ بیان می کند که اگر این نسبت در نمونه اتفاقی ادرار بیشتر یا مساوی ۰/۲۷ باشد، میزان دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته با احتمال ۰/۷۰ بزرگ تر یا مساوی ۳۰۰ میلی گرم می باشد، یعنی بیمار یک پروتئینوری پاتولوژیک دارد و تشخیص پره اکلامپسی برای بیمار مسجل می شود و اگر این نسبت کمتر از ۰/۲۷ باشد، با احتمال ۰/۹۳ دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۳۰۰ میلی گرم بوده و تشخیص پره اکلامپسی رد شده و نیازی به جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته نیست. بنابراین پیشنهاد می شود در مواردی که نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار بیشتر از ۰/۲۷ باشد، بهتر است برای رد وجود پروتئینوری، از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته کمک گرفت.

نتیجه گیری

نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار می تواند به عنوان تستی سریع و آسان برای رد پروتئینوری در ۰/۹۳ افراد مشکوک به پره اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات سرکار خانم منصوره محمدنژاد و پرسنل محترم بیمارستان امام رضا (ع) مشهد تشکر و قدردانی می شود.

جهت بررسی نسبت پروتئین به کراتینین و یک جمع آوری ۲۴ ساعته ادرار جهت تعیین میزان پروتئین انجام گرفت. بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار ۰/۲ با حساسیت ۰/۹۴ و ویژگی ۰/۹۶ به دست آمد ($p < 0/001$) (۵). در مطالعه نیسل و همکاران (۲۰۰۶) که بر روی ۵۴ زن باردار مشکوک به پره اکلامپسی انجام شد، ارتباط بین این دو متغیر مورد مطالعه قرار گرفت و بهترین نقطه برش نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار ۰/۲۷ با حساسیت ۰/۹۵ و ویژگی ۰/۱۰۰ گزارش شد (۶). همچنین این مقدار در مطالعه اسکوبرت و همکار (۲۰۰۶) ۰/۱۹ و در مطالعه ویلر و همکاران (۲۰۰۷) ۰/۲۱ گزارش شد (۷، ۸). در مطالعه متآنالیز کریستوفر و همکار (۲۰۰۵) در آمریکا، ۱۶ مطالعه ای که ارتباط بین نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته را بررسی کرده بودند مورد مطالعه قرار دادند. از بین این ۱۶ مطالعه، ۱۰ مطالعه بر روی زنان باردار و ۶ مورد بر روی بیماران غیر باردار انجام گرفته بود. نتیجه این مطالعه سیستمیک نشان داد که می توان از نسبت پروتئین به کراتینین نمونه اتفاقی ادرار، جهت پیشگویی میزان پروتئین دفعی ادرار استفاده کرد. نقطه برش ۰/۲۳ نسبت پروتئین به کراتینین، حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در تمام این ۱۶ مطالعه تعیین شده بود (۹).

حال این سؤال مطرح می شود که چرا علی رغم اینکه در مطالعات انجام گرفته بر روی زنان باردار، ارتباط کاملاً معناداری بین این دو متغیر وجود داشته است، ولی تاکنون بهترین نقطه برش مناسب به دست نیامده است؟ جمع آوری ناصحیح ادرار ۲۴ ساعته، تأخیر آزمایشگاه در ارزیابی نمونه ها، اثر درجه حرارت روی پروتئین و کراتینین و تغییر دفع پروتئین در طول روز در زنان باردار و عدم رعایت زمان یکسان در نمونه اتفاقی ادرار در مطالعات متفاوت، باعث تغییر در بهترین نقطه برش می شود.

در مطالعه حاضر نمونه اتفاقی ادرار، صبح قبل از شروع

1. Cunningham FG, Leveno KJ, editors, William's Obstetrics. 23th. New York: MC Graw – Hill; 2010. P: 706-755.
2. 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 Spring; 43(2):211-20.
3. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jul 9;345:e4342. doi: 10.1136/bmj.e4342.
4. Kasper DL, Fauci As editors. *Harrison's principles of Internal Medicines.* 18th. New York: MC Graw – Hill; 2011. P 246: 252.
5. Zadeh modarres S, Razaghi MR, Habibi G, Najmi Z. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in preeclampsia. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2006 Dec; 46 (6): 501-4.
6. Nisell H, Trygg M, Back R. Urin albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta obstet Gynecol Scand* 2006 Aug; 85 (11): 1329-1330.
7. Schubert FD, Abernathy MP. Alternative evaluation of proteinuria in the gravid hypertensive patient. *J Reprod Med* 2006 Sep; 51(9):709-714.
8. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH. Usage of spot urine protein to creatinine ratio in evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007 May; 196(5): 465-470.
9. Christopher P, Roland G. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria *Clinical chemistry* 2005 sep; 51(9): 1577-1586.