

# Het gebruik van reactie-strookjes en -tabletten voor het urine-onderzoek

DOOR DR. J. C. M. VERSCHURE, INTERNIST

Uit de Geneeskundige  
Universiteitskliniek Utrecht

## I. Glucose en ketostoffen

Tientallen jaren is er vrijwel niets gebeurd op het gebied van de ontwikkeling van het routine urine-onderzoek, terwijl zowel geneeskunde als klinische chemie in allerlei opzichten perfecter werden. Aan die toestand is onlangs een einde gekomen en de techniek van de eenvoudige urine-reacties is sterk op drift geraakt. Dit was vooral het gevolg van een belangwekkende nieuwe vondst. In *penicillum schimmels* vond men het enzym *glucose-oxydase*.

Toen dit als commercieel produkt op de markt kwam heeft een tweetal fabrieken het benut om een specifieke snelle glucose-proef in de urine met behulp van dit enzym uit te werken ter vervanging van de aloude maar omslachtige reductie-reacties. Men drenkte filtreerpapierstrookjes in een oplossing die het glucose-oxydase bevatte en daarnaast een peroxydase en een geschikte kleurstof, bijv. orthotolidine. Indien men zulk een strookje in glucosehoudende urine doopt en weer aan de lucht blootstelt, wordt de glucose door de zuurstof uit de lucht geoxydeerd met behulp van het enzym glucose-oxydase. Hierbij ontstaan gluconzuur en waterstofperoxyde. Dit laatste kan met behulp van de eveneens aanwezige peroxydase de kleurstof omzetten tot een blauwe kleur. De reductie reacties kunnen dus vervallen en door het simpel indopen van een papiertje in de urine, zonder koken of reagentia, kan in één minuut een antwoord worden verkregen of er *glucose* aanwezig is of niet. Tot dusverre was het steeds de reactie op suiker geweest die zich verzet had tegen het brengen in een uiterst eenvoudige vorm. Maar nu dit moeilijke „schaap” over de dam was, haalde men allerlei eenvoudige reacties met reagentia-poeders etc. weer te voorschijn en ging ook gebruikelijke reagentia in tabletvorm vervaardigen. Daardoor zijn een hele reeks nieuwe reacties mogelijk geworden en thans wordt de huisarts geconfronteerd met de vraag of dit alles goed en nuttig is en of hij dit zal gaan toepassen. Wij hebben daarom op het chemisch laboratorium van de Geneeskundige Universiteitskliniek te Utrecht een aantal van deze nieuwe tablet- en strook-reacties beproefd op hun snelheid, gevoeligheid, specificiteit en hen vergeleken met de „oude” gebruikelijke reacties, ook wat betreft hun kostprijs. In volgend overzicht hebben wij de resultaten van dit onderzoek neergelegd, tezamen met datgene wat momenteel uit de literatuur over deze aangelegenheid bekend is.

## *Glucose reactie met behulp van testape of clinistix*<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>

Het principe van deze reactiestrookjes werd hierboven reeds kort uiteengezet. De uitvoering is uiterst simpel. Testape bestaat uit een lange opgerolde strook filtreerpapier, gedrenkt in het bovengenoemde mengsel van reagentia. Men scheurt van deze rol een stukje van circa 1 cm af, bevochtigt dit met de te onderzoeken urine, legt het neer op een schone plaats (of kleeft het aan de rand van het urineflesje of potje) en bekijkt het één minuut later. Het strookje mag dus beslist niet in de urine geworpen worden, omdat er dan geen lucht voor de oxydatie kan toetreden. Indien zich blauwe kleurstof ontwikkelt is de reactie positief. De clinistix berusten op hetzelfde principe. Dikke filtreerpapierstrookjes zitten in een mapje als lucifers in een boekje. Zij zijn slechts aan het uiteinde geïmpregneerd.

De gevoeligheid van de reactiestrookjes is groter dan die van de reductiereacties. De reactie van Fehling wordt pas bij suikerconcentraties boven 0,25 procent steeds positief gevonden, indien men slechts even de vloeistof in de reageerbuis door koken omhoog laat komen. Bij langer doorkoken, bijvoorbeeld 2 minuten, vindt men de reactie nog positief indien meer dan 0,05 procent suiker aanwezig is, maar zij is dan veel minder specifiek, zodat de eerstgenoemde methode vrijwel algemeen gebruikt wordt. De gevoeligheidsgrens van de kwalitatieve reactie van Benedict moet op rond 0,1 procent gesteld worden. De beide soorten reactiestrookjes geven reeds constant positieve uitkomsten bij glucoseconcentraties tussen 0,05 procent en 0,1 procent. Testape is iets gevoeliger nog dan clinistix. De grote gevoeligheid maakt, dat men met het interpreteren van een positieve reactie anders te werk moet gaan dan men gewoon was met de reductiereacties. Men vindt vaak een geringe blauwkleuring die klinisch niets of weinig te betekenen heeft.

Om dit nader te onderzoeken hebben wij de urine van 200 achtereenvolgende polikliniekpatiënten, die dus merendeels niet nuchter meer waren, met testape op glucose onderzocht. Een verkleuring van de testape werd in 33 gevallen gevonden; 14 patiënten waren lijdende aan een diabetes mellitus, bij 5 patiënten kon de oorzaak worden teruggebracht tot renale diabetes (één geval), hyperthyreose (drie ge-

vallen) en hepatitis (één geval). In 14 urines werd een meestal slechts zeer geringe verkleuring gevonden, zonder dat bij verder onderzoek een oorzaak hiervoor kon worden vastgesteld, noch in de bloedsuikercurve, noch in enigerlei andere factor. Wij menen dat lichte verhogingen van de fysiologische glucosurie die 0,02 procent mag bedragen bij de nuchtere volwassene<sup>9</sup>, voornamelijk van alimentaire aard, deze zeer zwak positieve reacties met de strookjes geven. Bij de interpretatie moet men met deze bijzonder grote gevoeligheid van de reactiestrookjes terdege rekening houden.

De specificiteit van de reactiestrookjes vormt de grootste winst. Het enzym glucose-oxydase benut geen andere substraten dan glucose en de reactie komt dus uitsluitend in gang indien voldoende glucose aanwezig is.

Lactose, pentosen en glucuronzuur blijken niet te storen, evenals tal van geneesmiddelen die wij daarop onderzochten<sup>10</sup>. Hierdoor is het gemakkelijk om de lactosurie van zwangeren en zogenden te onderscheiden van een lichte diabetes. Men zij er anderszits op bedacht dat zeldzame gevallen van congenitale galactosurie, of van pentosurie, bij algemeen gebruik van de reactiestrookjes aan de aandacht dreigen te ontsnappen.

#### *Glucose quantitatief met clinitest tabletten, of testape*

Het principe van deze tabletten is dat van de gewone reductiereacties. De tabletten bevatten koper-sulfaat, natriumhydroxyde, citroenzuur en natriumbicarbonaat. Zodra de tabletten bevochtigd worden ontwikkelt zich veel warmte door het oplossen en de neutralisatie van het natriumhydroxyde. Deze hoeveelheid warmte is voldoende om de 15 druppels vloeistof waarin het tablet gedrenkt wordt, aan de kook te brengen.

De uitvoering is eenvoudig. In een klein buisje brengt men een tablet tezamen met 5 druppels urine en 10 druppels water. 15 seconden nadat de reactie is „afgelopen” en het koken ophield, vergelijkt men na omschudden met de kleurschaal. De kleuren die ontstaan zijn dezelfde als bij de Fehling of Benedict reacties, maar omdat hier de hoeveelheden reagentia, urine, en de hoeveelheid warmte precies zijn gestandaardiseerd, is de kleur tevens een semi-quantitatieve maat voor de hoeveelheid suiker.

Men komt dus niet verder dan een behoorlijke schatting van de suikeruitscheiding. In de meeste gevallen is dit echter wel voldoende.

De gevoeligheid van de clinitest tabletten blijkt volgens een vergelijkend onderzoek<sup>11</sup> iets kleiner te zijn dan die van de kwalitatieve Benedict reactie. Zij wordt op ruim 0,1 procent gesteld.

De specificiteit is vergelijkbaar met die van de andere reductiereacties. De tabletten geven dus een specifieke reductie maar ze hebben het voordeel dat de interpretatie gelijk is aan die van de oude en welbekende suikerreacties van Fehling en Benedict.

Een quantitative schatting van de hoeveelheid glucose wordt ook aanbevolen door de fabrikanten van testape. De intensiteit van de blauwe kleur van de strookjes moet daartoe vergeleken worden met een kleurschaal die op het doosje is aangebracht. Uit tal van mededelingen blijkt echter dat zulk een schatting ontoelaatbaar is omdat herhaaldelijk remmende stoffen in urine aanwezig blijken te zijn, die de enzymreactie zijn quantitative betrouwbaarheid ontnemen. In ons eigen onderzoek op 300 urines<sup>10</sup> vonden wij viermaal een uitkomst van 0,25 procent in 101 urinemonsters met meer dan 1,5 procent suiker. Op grond van deze uitkomst zou men in die vier gevallen een voldoende regeling van de diabetes veronderstellen, terwijl toch een sterke suikeruitscheiding aanwezig was.

#### Klinische conclusies:

1. De enzymstrookjes „testape” en „clinitest” voldoen voortreffelijk als snelle methode om de aanwezigheid van glucose in urine specifiek aan te tonen. Bij het regelen van een diabetes bewijzen zij minder goede diensten omdat de uitkomst niet quantitatief geïnterpreteerd mag worden.
2. Men hoede zich ervoor, teveel waarde te hechten aan een uiterst geringe verkleuring van de strookjes.
3. De „clinitest” tabletten vormen momenteel de eenvoudigste methode om snel en zonder instrumentarium de hoeveelheid suiker in een urinemonster voldoende nauwkeurig te schatten, ook bij de patiënt thuis.
4. De „clinitest” tabletten kan men in handen geven van patiënten met voldoende intelligentie. Men waarschuwe met klem tegen de sterk etsende eigenschappen van de tabletten en houde de tabletten zorgvuldig droog. Deze beide eigenschappen vormen een nadeel.
5. De reactiestrookjes kunnen door onvoldoend intelligente patiënten zelf gebruikt worden, mits zij geen quantitative interpretatie aan de uitslag verbinden. Een nadeel is, dat de reactie bijzonder gevoelig is en daardoor een „glucosurie” aantoont d’er met Fehling nog negatief is. De patiënt kan hierdoor ten onrechte en onnodig verontrust worden.
6. De huisarts gebruike de strookjes voor het aantonen, of in een bepaalde urine glucose aanwezig, en de „clinitest” tabletten of een andere quantitative methode voor het regelen van een diabetes.

#### *Ketostoffen, aangetoond met behulp van tabletten.*

We spreken meestal van aceton en diaceetzuur. Het  $\beta$ -oxy-boterzuur is echter vaak in hoeveelheden aanwezig die aanzienlijk groter zijn dan die van beide eerstgenoemde stoffen. Smith<sup>12</sup> vond in 41



Voor **hooikoorts**  
**PABRACORT**  
*insufflatie set*

**Inhoud:** Flacon à 10 caps. met 15 mgr. hydrocortisonacetaat in speciale snuifpoeder basis + 1 Pabracort Insufflator.

Pabracort flacons met 10 en 25 caps.

**HOOIKOORTS:** Snelle genezing (2-10 dagen) indien men één capsule over 24 uur verdeelt en in gedeelten van bijv. 3 tot 5 uur opsnuift door middel van de Pabracort Insufflator.

**ALLERGISCHE RHINITIS:** 1/2-1 caps. (7,5-15 mgr.) per dag, gedurende 10 dagen nasaal geapliceerd. Bij congestie van de neus deze eerst vrij maken met enkele druppels 0,02 naphazoline of andere neusdruppels.

**ASTHMA BRONCHIALE:** 1/2-1 caps. (7,5-15 mgr.) per dag welke **door de mond** geïnhaald moet worden. (Een plastic opzetstuk voor de insufflator is eventueel verkrijgbaar.)

Bij deze locale therapie van hydrocortison-acetaat zijn geen bijwerkingen waargenomen.

**PAINES & BYRNE LTD**  
Pabyrn Laboratories  
GREENFORD - ENGELAND



Literatuur wordt op aanvraag verstrekt door:

**Arnhemse Pharmaceutische Onderneming**  
**„APHARMO”**

Gabriëlstraat 53 - Arnhem - Telefoon 2 19 53 (0 83 00)



**Bestrijding van Haemorrhoiden met**

# ANUSOL

antihaemorrhoidale suppositoria

Maskeren ernstige ziekteverschijnselen niet. Ofschoon Anusol anaesthetica noch analgetica bevat, geeft het toch een snelle verlichting van pijn en jeuk.

Wij zien gaarne de adressen van dié doktoren, die niet regelmatig literatuur en monsters van ons ontvangen, tegemoet.

N.V. SUBSTANTIA, Lijnbaansgracht 210, Amsterdam-C.

In wetenschappelijke samenwerking met  
WARNER-CHILCOTT Laboratories Division Morris Plains New Jersey U.S.A.

Dozen à 12  
suppositoria



urines van diabetici aceton van 0,5 tot 37 mg-procent, diaceetzuur van 1,7 tot 200 mg-procent en  $\beta$ -oxy-boterzuur van 5 tot 490 mg-procent. Dit beeld, verkregen met kwantitatieve chemische bepalingen, wordt sterk vertekend door de gebruikelijke urine-reacties. In onze voorstelling neemt immers aceton de eerste plaats in, en wij verbinden aan een positieve reactie op diaceetzuur de aanwezigheid van een ernstige ketose. Dit is een gevolg van de relatieve gevoeligheid der diverse reacties. Omdat het  $\beta$ -oxy-boterzuur met geen der gebruikelijke urinereacties wordt aangetoond, blijft deze belangrijkste der ketostoffen geheel buiten ons klinische gezichtsveld. Met de gebruikelijke reactie van Rothera wordt aceton aangetoond bij een minimumconcentratie van 10 mg-procent en diaceetzuur bij een minimumconcentratie van 3 mg-procent. De diaceetzuurreactie van Gerhardt wordt positief gevonden indien meer dan 50 mg-procent diaceetzuur aanwezig is. Het is dus niet de aanwezigheid van diaceetzuur, die met de reactie van Gerhardt wordt vastgesteld, maar zijn hoge concentratie die wij ermee vaststellen omdat de reactie ongevoelig is, en eerst positief wordt indien het diaceetzuur belangrijk is verhoogd. Bij diaceetzuurconcentraties boven 50 mg-procent is er klinisch sprake van een belangrijke ketose. De reactie op diaceetzuur ontleent zijn klinische waarde dus aan zijn relatieve ongevoeligheid. Bovenstaande overwegingen zijn noodzakelijk om de waarde van de tabletreacties te kunnen beoordelen.

Het principe van de reactietabletten op „aceton” is zeer eenvoudig. Men neemt de diverse reagentia van de Rothera-reactie in droge poedervorm en perst er tabletten van. Zodra zulk een tablet wordt bevochtigd lost er nitroprussidnatrium op en reageert het natriumcarbonaat met het ammoniumsulfaat onder vorming van de benodigde ammonia. Dergelijke reagenspoeders waren reeds lang bekend<sup>13</sup> en bij mijn weten reeds lang in de handel gebracht in de V.S. door Denco. Tegelijk met de eenvoudige reactiestrookjes voor glucose is nu de belangstelling voor zulke „aceton”-tabletten zeer toegenomen. Wij bepalen ons verder tot de „acetest-tabletten” die een verbeterde modificatie zijn in de volgende samenstelling: nitroprussidnatrium, glycine, secundair natriumfosfaat en lactose.

De uitvoering van een „aceton”-reactie gaat daarmee als volgt: Men brengt een druppel urine op een tablet en beoordeelt de kleur na 30 seconden. Een mauve kleur betekent een positieve uitslag. Door middel van een bijgeleverde kleurschaal kan men de reactie daarna duiden met één, twee of drie plustekens.

De specificiteit levert hier een moeilijk probleem, zoals hierboven reeds werd uiteengezet. Evenals de Rothera-reactie reageren de tabletten zowel met aceton als diaceetzuur. Omdat de diaceetzuurconcentratie in urines van diabetici vijf- of tienmaal zo groot pleegt te zijn als die van aceton<sup>14</sup> en de gevoeligheid van de tabletten voor aceton niet groot is, hangt de uitslag van de reactie voorna-

melijk van de diaceetzuurconcentratie af. Volgens Smith<sup>13</sup> is de acetest positief bij diaceetzuurconcentraties tussen 15 en 34 mg-procent. De diaceetzuurreactie van Gerhardt is dan nog negatief en wij zijn gewend, de uitslag dan te duiden als „aceton” positief. Bij diaceetzuurconcentraties tussen 35 en 70 mg-procent is de acetest ++. De reactie van Gerhardt wordt dan juist positief. Wij waren gewend dan dus te spreken van aceton + en diaceetzuur zwak +. Indien de acetest sterk positief is, dus +++, is de diaceetzuurconcentratie boven 70 mg-procent en de reactie van Gerhardt dan tevens flink positief. De tabletten reageren pas positief indien de acetonconcentratie boven 100 mg-procent komt, zodat in de reactie het aceton zelf dus eigenlijk niet meedoet. Teneinde het oude misverstand, dat men te doen heeft met twee ketostoffen die men met twee verschillende reacties bepaalt, nl. aceton en diaceetzuur uit de weg te ruimen, zou het in de toekomst aanbeveling verdienen om uitsluitend te spreken over diaceetzuur. Zwak positieve acetest, duidend op lichte ketose, wijst op diaceetzuurverhoging in de urine tussen 15 en 34 mg-procent. Tot dusverre zegt men dan: „aceton” positief. Matig positieve acetest, wijst op matige ketose met diaceetzuur tussen 35 en 70 mg-procent. Tot dusverre zegt men dan: „aceton” ++, diaceet zwak +. Sterk positieve acetest, dus +++, wijst op sterke ketose. Tot dusverre zegt men dan: aceton +++, diaceetzuur ++. Doordat de tabletten een middelmatige gevoeligheid hebben en de verkleuring een goede maatstaf is voor de mate van ketose kunnen zij waarschijnlijk niet slechts de oude acetonreactie vervangen, maar tegelijkertijd ook de reactie op diaceetzuur overbodig maken. Zij verdienen stellig aanbeveling voor de algemene praktijk, mede ook op grond van hun uiterst eenvoudige uitvoering.

In een tweede artikel zullen wij de tabletreacties bespreken op eiwit, bloed en bilirubine in de urine. Tevens zullen wij een kostenberekening maken van alle besproken proeven en trachten tot een praktisch besluit te komen omtrent de wenselijkheid van hun invoering.

#### LITERATUUR

- Hunt J. A., C. H. Gray en D. E. Thowgood (1956). Brit. med. J. 2, 586.
- Tunbridge R. E., R. Q. Paley en D. Coulson. (1956) Brit. med. J. 2, 588.
- Luntz G. (1956) Brit. med. J. 1, 499.
- Froesch E. R. en A. E. Renold. (1956) Diabetes 5, 1.
- Koenig M. P. (1956) Schweiz. med. Wschr. 86, 1028.
- Lenonards J. R. (1956) J. Amer. med. Ass. 163, 260.
- Jablokow V., M. Hutchins en E. M. Knights. (1957) Diabetes 6, 426.
- Schlesinger F. G. (1957) Het Tijdschrift v. d. Ned. Ver. v. Suikerzieken, 2.
- Peters J. P. en D. D. van Slijke. Quant. Clin. Chemistry vol. 1. Ed. 2 Baltimore 1946, pag. 188.
- Schlesinger F. G., J. C. M. Verschure en P. A. M. v. d. Veeg. Diabetes, ter perse.
- Gray en Millar. (1953) Brit. med. J. 1, 1361.
- Smith M. J. H. (1957) J. Clin. Pathol. 10, 101.
- Dumm en Shipley. (1946) J. Lab. Clin. Med. 31, 1162.
- Nash J., J. Lister en D. H. Vobes (1954) Lancet 1, 801.