

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Glomerülonefritli Hastalarda Spot İdrar Protein/Kreatinin
Oranının, Günlük Proteinüri Miktarının Belirlenmesindeki Rolü**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr. Şehmus Özmen

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Emin Yılmaz

Nefroloji Bilim Dalı

DİYARBAKIR
2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları Nefroloji uzmanlık eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum hocalarım, Prof. Dr. Fikri Canoruç, İç Hastalıkları AD. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu ve tez çalışmalarımda büyük emekleri olan Nefroloji Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşime ve biricik kızıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Şehmus ÖZMEN

2008 - Diyarbakır

İÇİNDEKİLER		Sayfa
	TEŞEKKÜR	2
	İÇİNDEKİLER	3
	SİMGELER VE KISALTMALAR	4
	ŞEKİLLER DİZİNİ	5
	TABLolar DİZİNİ	6
	ÖZET	7
	SUMMARY	8
1	GİRİŞ VE AMAÇ	9
2	GENEL BİLGİLER	10
	2.1 Böbreklerin anatomisi	10
	2.2 Böbrek fonksiyonları	13
	2.3 Proteinüri	16
	2.4 Proteinüri tipleri	19
	2.5 Proteinüri hasar Mekanizmaları	23
	2.6 Kronik böbrek hastalığı ve evreleri	24
	2.7 Proteinürinin ölçüm yöntemleri	26
3	GEREÇ VE YÖNTEM	31
4	BULGULAR	33
5	TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6	KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH:	Kronik böbrek hastalığı
sPr/Kr:	Spot idrardaki protein /spot idrar kreatinin
PTH:	Parathormon
GBM:	Glomerüler bazal membran
MPGN:	Membranoproliferatif glomerülonefrit
MDH:	Minimal değişiklik hastalığı
SLE:	Sistemik lupus eritematoz
HIV:	Human immun deficiency virus
RPGN:	Rapidly progressive glomerulonephritis
GFH :	Glomerüler filtrasyon hızı
NF-kB:	Nükleer faktör-kB
SDBY :	Son dönem böbrek yetersizliği
NKF:	National Kidney Foundation
SSA:	Sulfosalisilik asid
TCA:	Triklorasetik asid
KrKl:	Kreatinin klirensi
FSGS:	Fokal segmental glomerüloskleroz
ROC:	Receiver operator curve
EAA:	Eğri altındaki alan

ŞEKİLLER DİZİNİ		Sayfa
Şekil 1	Böbreğin anatomik yapısı	10
Şekil 2	Nefronun Yapısı	12
Şekil 3	Böbrek Hastalıklarında Proteinürinin Yeri	23
Şekil 4	KBH Prevelansı ve ileriye dönük projeksiyon	25
Şekil 5	sP/Kr ile 24 s Proteinüri arasındaki Doğrusal İlişki	34
Şekil 6	sP/Kr ile 24 s Proteinüri Farkın günlük Proteinüri miktarıyla ilişkisi	35
Şekil 7	Başlangıç ROC eğrileri	36
Şekil 8	Son ROC eğrileri	36
Şekil 9	Farklı kreatinin atılımlarına göre iki yöntem arasındaki sapma	38

TABLolar DİZİNİ		Sayfa
Tablo 1	Böbrek Fonksiyonları	14
Tablo 2	Primer Glomerüler Hastalıklar	19
Tablo 3	Sekonder Glomerüler Proteinüri nedenleri	21
Tablo 4	NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanı kriterleri	26
Tablo 5	sP/Kr oranı ile Biriktirilmiş idrar Proteinüri miktarının karşılaştırılması	29
Tablo 6	Hastaların ilk ve son değerleri arasındaki değişim	33
Tablo 7	Bazı eşik sPr/Kr değerlerinin Duyarlılık ve Özgüllük sonuçları	37

ÖZET

Giriş: İdrardaki protein miktarının belirlenmesi böbrek hastalıklarının tanısında, tedavi etkinliğini belirlemede ve prognozu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda farklı tip glomerülonefritli hastalarda prospektif olarak spot idrar protein/kreatinin oranının proteinüri miktarını belirlemedeki doğruluğunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Spot idrar protein/kreatinin oranı (sPr/Kr) ve 24 saatlik Proteinüri arasında korelasyon 38 erişkin hastada tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. SPr/Kr'nin 24 saatlik idrardaki bazı proteinüri miktarlarını (0,3 ve 3gram/gün) belirlemedeki rolü ROC-analizi ile araştırıldı. Bulgular: Hem tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlendirmede sPr/Kr ve 24 saatlik idrardaki protein arasında yüksek korelasyona sahip doğrusal bir ilişki vardı ($p<0,0001$). Hastaların proteinüri miktarı arttıkça iki yöntem arasındaki sapmanın arttığı görüldü. Düşük kreatinin atılımına sahip hastalarda yüksek proteinürili durumda görülen sapmanın yüksek kreatinin atılımına sahip hastalara oranla daha fazla olduğu izlendi. ROC eğrisi analizinde sPr/Kr oranların 24 saatlik idrardaki proteini belirlemede eğri altında kalan alan tedavi öncesi ve sonrası 0,3 ve 3 gram/gün eşik değerleri için $>0,95$ bulundu. Tartışma: sPr/Kr oranların 24 saatlik idrardaki proteine alternatif olarak kullanılabilir. Ancak yüksek proteinürisi olan hastalarda test güvenilir değildir. Düşük kreatinin atılımına sahip hastalarda testin doğruluğunun aydınlatılması gereklidir.

Anahtarsözcükler: Proteinüri, idrar protein/kreatinin oranı, Glomerülonefrit.

Summary

Background: Quantifying protein in urine is commonly used in the diagnosis of kidney diseases, measuring the efficiency of the treatment and evaluation of prognosis. We aimed to perform a prospective evaluation of urinary spot Protein/Creatinine ratio accuracy in estimation of proteinuria in patients with various glomerulonephritis.

Methods: The correlation between P/C in random urine specimens and urinary protein excretion in 24-h collections in pre- and post-treatment periods were evaluated in 38 adults. Diagnostic accuracy of the P/C ratio was evaluated by receiver-operator curves (ROC) to predict different threshold levels of protein excretion (0.3 and 3 gram/day).

Results: A linear relationship exists between spot P/Cr and 24 h protein excretion, with a significant correlation in both pre and post treatment values ($p < 0.0001$). The deviation between the methods increased parallel to the amount of proteinuria. The low creatinine producer patients with high proteinuria had a higher deviation between the methods at high proteinuria levels than high creatinine producers. The areas under curve by ROC curve analysis performed to detect pre and post treatment urine protein excretion of 0.3 and 3 g in 24-h collections were >0.95 . **Conclusion:** The P/C in spot urine samples could be used as an alternative to urine protein excretion in 24-h collections. But it is unreliable in patients with high protein excretion. Accuracy of the method needs to be clarified in patient with low creatinine production

Keywords: Proteinuria; Urine protein/creatinine ratio; Glomerulonephritis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

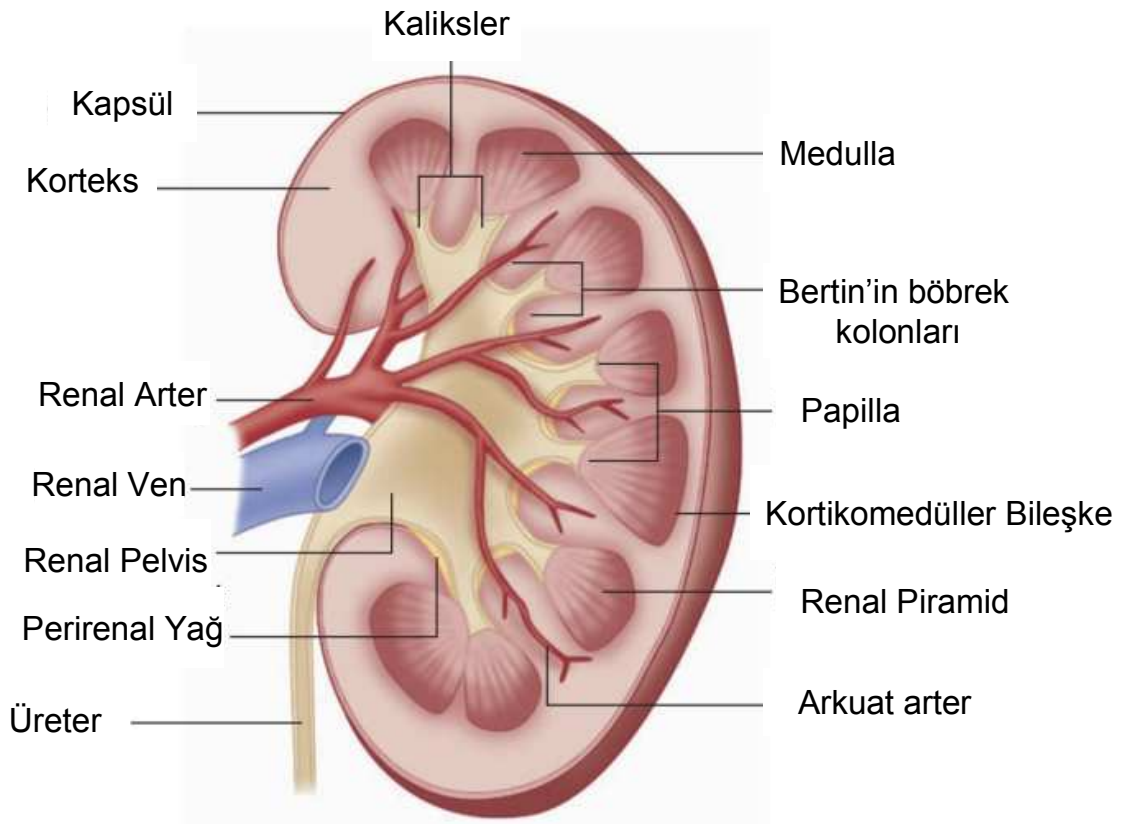
Nefroloji pratiğinde en sık ihtiyaç duyulan laboratuvar parametrelerinden biri, hastada proteinüri varlığını ve miktarını doğru belirleyebilmektir. Günümüzde sıklığı, yol açtığı morbidite/mortalite ve maliyet nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu kabul edilen kronik böbrek hastalığı (KBH) için tanı kriteri olması, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, böbrek hasarı yapan bağımsız bir faktör olduğunun saptanması patolojik proteinüri varlığının doğru şekilde değerlendirilmesini vazgeçilmez kılmaktadır. Böbrek hastalıklarının taramasında yaygın olarak kullanılan dipsik testi proteinüri varlığını göstermede başarısızdır. Altın standart kabul edilen 24 saatlik idrardaki proteinüri testi ise hasta uyumu açısından zorluklar ve karışıklıklara yol açmaktadır. Hatalı idrar toplama oranları farklı serilerde %12 ile %35 arasında değişmektedir. Dezavantajları nedeniyle bu yöneme alternatif olarak spot idrarda Protein/Kreatinin oranı veya albümin/kreatinin oranının hesaplanması gündeme gelmiştir. Bir çok kesitsel çalışmada bu iki yöntem arasında güçlü bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Ancak bu çalışmaların tamamına yakını kesitseldir ve izlemde bu güçlü bir korelasyonun devam edip etmediği iyi bilinmemektedir. Düzenli olarak proteinüri miktarının belirlenmesinin gerekli olduğu glomerülonefritli hastaların izleminde ucuz ve güvenilir bir yöneme bulmak daha da önem kazanmaktadır. Biz de bu nedenlerle glomerülonefritli hastalarımızda ileriye-dönük olarak spot idrarda Protein/Kreatinin (sPr/Kr) oranının doğruluğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreklerin anatomisi

Böbrekler retroperitoneal boşlukta yer alan organlar olup, 12. torasik vertebra düzeyinden 3. lomber vertebra düzeyine uzanırlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola nazaran biraz aşağıdadır. Böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları kişinin vücut yüzey alanıyla değişmekle birlikte yaklaşık olarak: uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm ve derinliği 3 cm'dir. Ortalama ağırlığı 115-170 gr. [1,2]

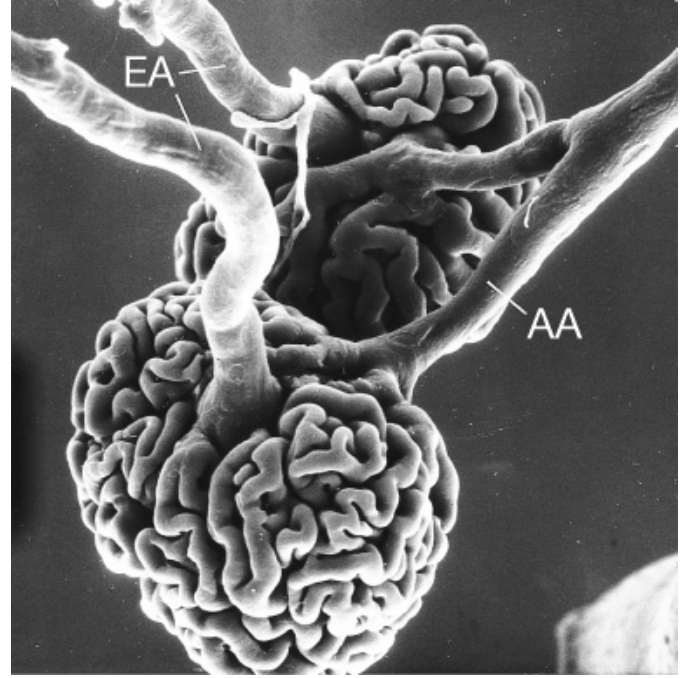
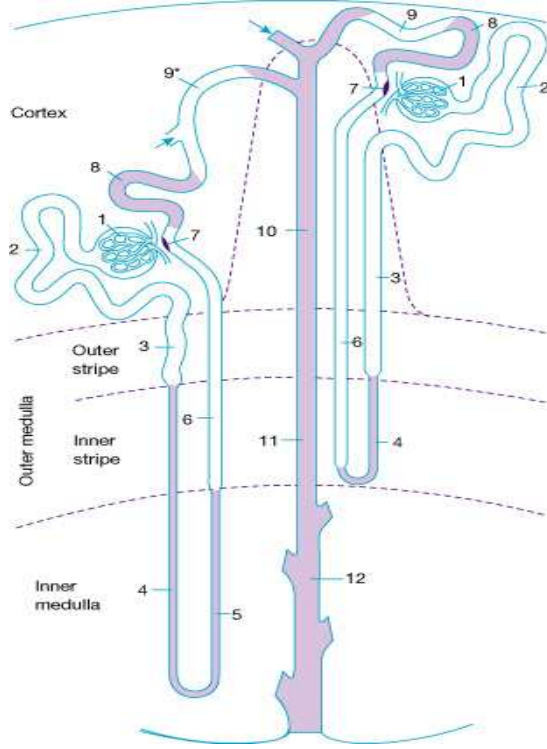
Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı [1]



Böbreklerin konkav olan iç yüzünde böbrek hilusu bulunmaktadır. Böbrek hilusunda böbreğin damarları, lenfatikler, sinirler ve renal pelvis yer alır. Renal pelvis ilk önce 3 majör kalikse, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kalikse bölünür. Böbreğin sagital kesitinde medülla ve korteks olmak üzere 2 ayrı bölge vardır. Böbrek medüllası genellikle 12-18 konik yapılı piramitten oluşmaktadır. Her bir piramitin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kolektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertin'in böbrek kolonları).

Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak sırasıyla segmental, interlobar, arcuat, interlobular, afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür [1,2]. Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 800.000 - 1.200.000 nefron bulunur. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:

Şekil 2 Nefronun Yapısı [3]



1, glomerül ve Bowman kapsülü 2, proksimal kıvrımlı tübül; 3, proksimal düz tübül (pars rekta); 4, ince inen kol 5, ince çıkan kol 6, kalın çıkan kol; 7, makula densa; 8, distal kıvrımlı tübül; 9, bağlayıcı tübül; 10, kortikal toplayıcı kanal; 11, dış medüller toplayıcı kanal; 12, iç medüler toplayıcı kanal.

1-Glomerül: Bowman kapsülü olarak bilinen renal tubulün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır. Kapiller yumak ve mezangium podozit denen epitelyal hücrelerce sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında yer alan ve tübüler alana açılan bölge ise idrar boşluğudur.

2-Proksimal tübül: Kortekste lokalizedir.

3-Henle lupu: Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir.

4-Distal tübül: Kortekstedir.

5-Toplayıcı kanal: İki veya daha fazla distal tubulden oluşmuştur.

Korteks ve medülladan geçerek idrarı drene ederler (Şekil 2).

Kortikal nefronların glomer  lleri korteksin dış kısmındadır. Sadece Henle kıvrımı dış medullaya kadar iner. Efferent arteriyol   tubuller etrafında peritubuler kapiller aę oluşturur. Juksta meduller nefronların glomerulleri korteks ile medulla arasındadır. Henle kıvrımı medullanın derinliklerine kadar iner. Efferent arteriol   henle kıvrımı ile yan yana seyreden ve medullanın derinliklerine kadar inen farklı bir kapiller aę oluşturur. Bu organizasyon idrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir.

2.2. Böbrek fonksiyonları

Böbrekler, vücut için önemli, değişik işlevleri olan vital organlardır. Böbreklerin 3 önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan birincisi itrah fonksiyonu (idrar oluşumu), ikincisi regülatuvar fonksiyon (sıvı-elektrolit dengesi) ve          metabolik fonksiyondur (hormonların yapım ve yıkımı). Diğer önemli fonksiyonu glukoneogenezdır. [1,2]

Kanla perf  ze olan böbreklerden idrar oluşumu iki basamaklı bir olaydır ve her bir basamak nefronun anatomik olarak ayrı iki segmenti tarafından yerine getirilir: glomer  llerden plazmanın filtrasyonu ve t       lerde selektif reabsorbsiyon ve sekresyon. Sonuç olarak böbrek metabolik atık maddelerin ( re, kreatinin, ürik asit gibi) ve ekzojen maddelerin (ilaçlar, toksinle ve metabolitleri) atılımını sağlar.

Tablo 1. Böbrek Fonksiyonları [1]

1	Ekskretuar (ıtrah) Fonksiyonu
	Artık maddelerin eliminasyonu
	Metabolik artık maddeler (üre, kreatinin, ürik asit)
	Eksojen maddeler (ilaçlar, toksinle ve metabolitleri)
2	Regülatuar (sıvı elektrolit homeostazı) fonksiyon
	Su dengesinin kontrolü
	Total vücut suyunun idamesi
	Plazma osmolalitesinin idamesi
	Elektrolit ve asit-baz dengesinin kontrolü
	Sodyum, klorür
	Kalsiyum, fosfat
	Potasyum
	Magnezyum ve diğerleri
	Asit-baz dengesinin kontrolü
3	Endokrin ve Metabolik fonksiyonlar
	Hormon ve benzeri maddelerin sentezi
	Renin
	D vitamini
	Eritropoietin
	Prostoglandinler
	Kallikrein-kinin
	Büyüme faktörleri
	Endotelin
	Bone morfojenetik protein-7
	Peptid yapılı hormonların yıkımı ve katabolizması
	İnsülin, glukagon
	Parathormon, kalsitonin
	Prolaktin, büyüme hormonu, vasopressin
	Gastrointestinal hormonlar
	Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolizması
	Hafif zincirler
	β -2 mikroglobülin
	Diğer Metabolik fonksiyonlar
	Glukoneogenez
	Lipid metabolizması

Böbreğin düzenleyici fonksiyonu sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Böbrek bu görevi birinci olarak total vücut suyunun ve plazma osmolalitesinin idamesi ile su dengesini kontrol ederek ve ikinci olarak asit-baz ve elektrolit (sodyum, klorür, kalsiyum vb) dengesini sağlayarak yerine getirir.

Böbrek çeşitli hormonların yapım ve yıkım yeri olarak ta görev almaktadır. Böbrekte sentez edilen hormon ve benzeri maddeler; renin, vitamin D, eritropoetin, prostaglandinle, kallikrein-kinin, büyüme faktörleri ve endotelindir. Böbrekte özellikle peptit yapılı hormonların katabolizmasında görev alır. Bu hormonlar; insülin, glukagon, parathormon (PTH), kalsitonin, prolaktin, büyüme hormonu, vazopressin ve gastrointestinal hormonlardır. Ayrıca böbrek glukoneogenez ve lipid metabolizmasında da rol oynar [1]

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum ve üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalır. Glomerüler filtrasyon membranı, 50–60 Å^o çapında porları olan yarı-geçirgen bir zar gibi davranır. İnülin (5,2 kDa) veya daha düşük molekül ağırlıklı maddeler, bu membrandan serbestçe filtre olur. Molekül büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Myoglobin (17 kDa) inüline göre daha az filtre olurken albuminin (69 kDa) filtrasyonu çok düşük düzeylerde dir.

Molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan

filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'larda negatif yüklü (anyonik) olan plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve epitel tabakasının ayaksı uzantılarını örten sialoprotein yapısındaki proteoglikanların polianyonik gruplar içermesinden kaynaklanır [1]

2.3 Proteinüri

İdrarla atılan protein miktarının ölçülmesi ve kompozisyonunun belirlenmesi bir çok klinik durum için oldukça önemli olup yaklaşık 200 yıldır rutin klinik incelemenin bir parçasıdır. Proteinüri günde birkaç grama ulaşana kadar belirgin bir semptomu neden olmamaktadır. Normalde sağlıklı bireylerde standart laboratuvar yöntemleri ile yapılan incelemede protein bulunmaz. Ancak daha duyarlı yöntemlerle günde 150 mg'ı geçmeyen bir proteinüri olabilir. Çocuk ve adolesanlarda üst sınır 200-250 mg/güne kadar çıkabilir [1]

Normalde idrarla atılan proteinin çoğunu henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall mukoproteini oluşturmaktadır. Glomerüler bazal membran (GBM) yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır. Bu membran küçük solütlere ve suya oldukça geçirgen iken daha büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmaktadır. Bu katmanlardan moleküllerin geçişi büyüklüklerine, yüklerine ve konfigürasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Buradan protein geçişinin engelleyen iki ana mekanizma *yük seçici özellik ve büyüklük seçici özellik* olarak tanımlanır.

Büyüklik seçici özellik: Herhangi bir molekülün glomerül kapiller duvardan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Büyüklik seçici bariyere endotel hücrelerinin katkısı yoktur. Endotel hücrelerinin arasında bulunan 375-400 Å büyüklüğündeki pencereler kanın şekilli elemanlarının geçişini engeller ancak makromoleküllerin filtrasyonuna engel olamazlar. Glomerüler Bazal Membranda ortalama çapları 40-45 Å olan fonksiyonel porlar mevcuttur. GBM büyüklik seçici bariyerin majör kısmını oluşturmaya karşın son yıllarda yapılan çalışmalar epitel hücrelerinin ayaklı çıkıntılarının (foot processes) arasını kapatan ve slit diyafram adı verilen ince membran üzerinde yoğunlaşmaktadır. Slit diyaframın yapısını oluşturan nephrin molekülündeki mutasyonun nefrotik sendroma yol açtığına gösterilmesi bu yapının patogenezdaki önemine dikkati çekmektedir.

Yük seçici özellik: GBM'de bulunan heparan sülfat proteoglikanları nedeniyle negatif yük taşırlar. Glomerüler epitelial hücreler ve ayaklı çıkıntıların yüzeyleri de negatif yüklü sialoproteinler ile kaplıdır. Bu nedenle negatif yüklü moleküllerin geçişi sınırlanmaktadır. Dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH da anyonik özellik taşımaktadırlar. Bu ise albumin gibi büyük anyonların geçişine engel olmaktadır.

Proteinlerin tübüllerden reabsorbsiyonu: Son yıllarda yapılan çalışmalar glomerülden filtre olan albumin miktarının eskiden kabul

edildiğinden daha fazla olduğunu göstermiştir. Albuminin proksimal tubulusta iki protein reseptörüne bağlandığı (megalin ve cubilin) ve reseptör aracılıklı endositoz ile geri emildiği gösterilmiştir. 20 kD'ın altında olan ve serbestçe filtre olan proteinler özellikle proksimal tübülde reabsorbe sonra da katabolize edilmektedirler. Böbrek, düşük moleköl ağırlıklı proteinlerin, peptidlerin, hormonların (PTH,insülin gibi), Ig parçacıklarının (hafif zincir, β 2 mikrolöbulin) ve çeşitli enzimlerin (lizozom, amilaz gibi) katabolize edildiği primer organdır. Tübüllerin reabsorbsiyon ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde bu proteinler filtre olursa o zaman idrarda saptanabilirler.

Glomerüler kapiller basıncın artması da proteinüriye yol açabilir. Angiotensin II postglomerüler vazokonstriksiyonla glomeröl içi basıncı arttırarak membranöz ve diyabetik nefropatide proteinüriye yol açar [1].

Proteinüri selektif veya non-selektif olarak ta gruplandırılabilir. Hem büyüklük-seçici özellik hem de yük-seçici özelliğın bozulduğu durumda non-selektif proteinüri Membranoproliferatif glomerölonefrit (MPGN) oluşurken sadece yük-seçici özelliğın bozulduğu minimal değışiklik hastalığı (MDH) gibi durumlarda selektif proteinüri varlığından söz edilebilir. IgG Klirensi veya Transferin /albümin Klirens Oranı <%15 ise yüksek, %15-30 orta selektivite varken >%30 durumunda non selektif proteinüri vardır [1].

2.4 Proteinüri tipleri

Proteinüri, oluşma mekanizmasına göre temel olarak üç başlık altında toplanır: Glomerüler, tübüler ve taşma (overflow) proteinüri. Bu üç tipten sadece ilki, yani glomerüler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları kullanılarak tanınabilir. Diğer iki grupta idrarla kaybedilen proteinler bu tanı yöntemi ile tanınamamaktadır. Klinikte karşılaşılan inatçı proteinürinin en sık sebebi de glomerüler proteinüridir.

a. Glomerüler proteinüri: Bu durum makromoleküllerin (albumin) glomerüler duvardan normalden fazla filtre edilmesi ile ortaya çıkar.

Tablo 2 Primer Glomerüler Hastalıklar

1. Minimal değişiklik hastalığı
2. Mezangial proliferatif glomerülonefrit
3. Fokal segmental glomerüloskleroz
4. Membranöz nefropati
5. Membranoproliferatif glomerülonefrit
6. IgA nefropatisi

İyi huylu sebepleri olsa da (ortostatik proteinüri, egzersize bağlı proteinüri) daha ciddi sebeplere de (diabetes mellitus ve diğer glomerüler hastalıklar) bağlı olabilir. Genellikle 1 gram/günden daha fazla miktardadır. Hastada glomerüler bir hastalık düşündüren idrar bulguları; hematüri, eritrosit silendirleri, lipidüri ve zaman zaman

nefrotik sınırlara varan proteinüridir. Glomerüler hasar yapan çok sayıda hastalık vardır. Bunlar böbrek kaynaklı primer veya sekonder olabilirler.

b. Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Beta-2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulin ve hafif zincir proteinleri) atılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu proteinler sağlıklı bireylerde glomerüllerden filtre edildikten sonra hemen hemen tamamen geri emilmektedirler, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri emilimi bozabilmektedir. Genellikle 1 gram/günden daha az miktardadır. Tübülointerstisiyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığın yarattığı nefron kaybına bağlı olarak glomerüler proteinüriye dönebilir.

c. Taşma proteinürisi: Bu durum, nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak dereceden daha çok miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine ve süzülmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin çoğu immunoglobulin hafif zincir proteinleridir (multipl myelom, benign monoklonal gammapati vb). Hemoglobin, myoglobin ve lizozim taşma proteinürisine neden olabilen diğer nedenlerdir.

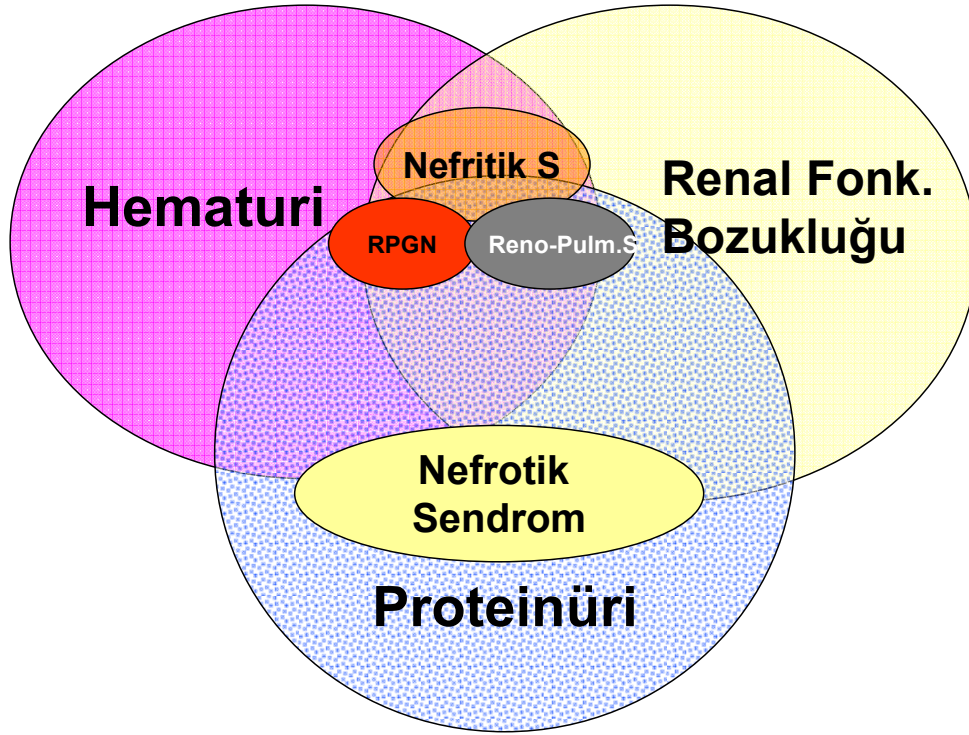
Tablo 3. Sekonder Glomerüler Proteinüri nedenleri

1-Multisistemik hastalıklar:	2-Herediter hastalıklar
Diyabetes mellitus Amiloidozis SLE Vaskülitler Kriyoglobülinemi Dermatomiyozit Sarkoidoz Miksödem	Alport sendromu Fabry hastalığı Nail-patella sendromu Orak hücreli anemi Konjenital nefrotik sendrom a1-antitripsin eksikliği
İlaçlar ve allerjenler:	4- İnfeksiyon hastalıkları:
Kaptopril, organik altın, D-penisilamin, probenesid, organik ve elementer cıva, eroin, kontrast maddeler, arı sokması, polenler, yılan zehiri, alfa interferon, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar Penisilamin, probenesid	Bakteriyel: Poststreptokoksik glomerülonefrit, subakut bakteriyel endokardit, ventriküloatriyal şant nefriti, konjenital sfiliz, reflü nefropatisi Viral: Hepatit B, Hepatit C, HIV Protozoal: Malarya, toksoplazma
Neoplaziler:	Diğer nedenler:
Soliter: Akciğer, kolon, mide, meme, böbrek, serviks, over, prostat, pankreas Ca Lenfoproliferatif : Lösemi, lenfoma, multipl myelom	Gebelik, Akselere hipertansiyon, Konjestif kalp yetmezliği, Konstrüktif perikardit, V. cava inferior trombozu, Renal ven trombozu, Vezikoüreteral reflü, Kr. transplant rejeksiyonu

Proteinüri ile karakterize hastalıklar klinik olarak 3 başlık altında incelenebilir.

1. Asemptomatik Proteinüri $\pm$ Hematüri: Klinik bir tabloya neden olmadan proteinüri ve/veya hematürinin olmasıdır. Prognozu daha iyidir.
2. Nefrotik Sendrom: Proteinüri $> 3-3,5\text{gr/gün}$, hipoalbüminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Bir çok nedene bağlı olarak idrarda albumin kaybı ve albümin yıkımı olur. Primer sodyum tutulumu da patogeneizde suçlanmıştır. Enfeksiyon, tromboz ve SDBY'ye ilerleme en sık komplikasyonlarıdır. Tedavi etyolojiye göre değişir [4].
3. Nefritik Sendrom: Ödem, hipertansiyon, hematüri, oligüri ile karakterizedir. İdrarda eritrosit silendirlerinin görülmesi tipiktir. Hızlı ilerleyen kresentik nefritlere ikincil olabilir. Bu durumlarda hızla geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği oluşabilir. Sodyum ve su retansiyonu vardır. Diğer glomerüler hastalıklarda olduğu gibi nefrotik ve nefritik sendromda proteinüri hastalığın bir komponentidir (Şekil 3)

Şekil 3: Böbrek Hastalıklarında Proteinürinin Yeri



2.5 Proteinüri hasar Mekanizmaları

Proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, böbrek hasarı yapan bağımsız bir faktördür. Bu konudaki ilk bulgu nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların prognozunun, nefrotik düzeyde proteinüri geliştirmeyen hastalara göre belirgin kötü olduğunun gösterilmesidir [5].

Takip eden dönemde, nefron kaybını karşılamak için sağlam nefron başına düşen glomerüler filtrasyon hızının (GFH) artırılmasının ve buna bağlı gelişen glomerüler hipertansiyonun, zaman içinde altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına

yol açtığı anlaşılmıştır [6]. Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan nükleer faktör-kB'dır (NF-kB), proksimal hücre içindeki albumin ve idrarla atılan protein miktarının artmasına paralel olarak artmakta ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırmaktadır [7]. Albumin geri emilimi sırasında albumin ile birlikte yağ asitleri de emilmekte, bu yağ asitleri kapiller duvarlarda ve interstisiyumda birikerek kemoatraktan aktiviteleri sayesinde inflamasyonu uyarmaktadırlar [8] Sonuç olarak proteinürinin bu etkisi, esas olarak varolan inflamasyonu artırmasından kaynaklanmaktadır.

2.6. Kronik böbrek hastalığı ve evreleri

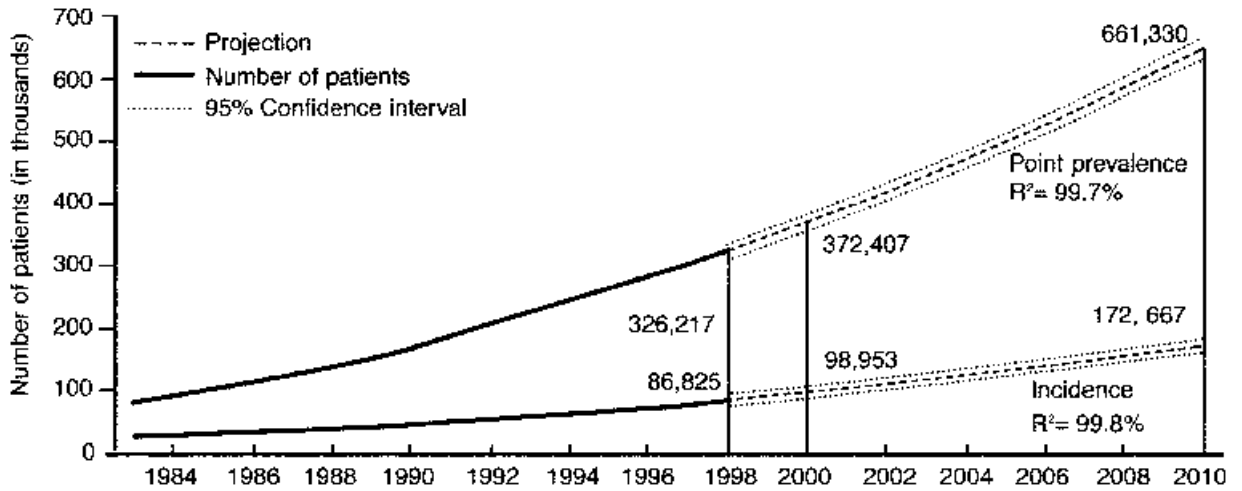
KBH, mutlak nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile karakterize ve sıklıkla son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir [2]

National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative [9] grubu tarafından yayınlanan kılavuzda KBH tanımı, evre ve yaklaşımlar daha net ifade edilmiştir. Kılavuzun amacı KBH'nın evrelemek, evre ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir [9].

GFH azalması ile komplikasyonların ortaya çıkışı ve şiddetinin artışı arasında direk ilişki bulunmaktadır.

KBH dünya çapında bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. ABD verilerine göre artan bir insidans ve prevalansa sahiptir ve seyri kötü maliyeti ise yüksektir. Son 10 yılda sıklığı 10 kat artmış ve gelecekte de Şekil 4'te görüldüğü üzere aynı hızda artması beklenmektedir [9].

Şekil 4. KBH Prevelansı ve ileriye dönük projeksiyon[9].



KBH tanımında en dikkat çekici özellik GFH normalken bile böbrek hasarının gösterilmesi durumunda KBH tanısının konabilmesi. Böbrek hasarının gösterilmesindeki en kolay ve ucuz yöntemlerden biri

proteinüri varlığıdır. Proteinüri varlığının doğru bir şekilde ortaya konması KBH tanımı için oldukça önemlidir.

Tablo 4 . NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanı kriterleri

- | |
|---|
| <p>1. GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması</p> <p>2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması</p> |
|---|

Johnson ve arkadaşlarından alınmıştır [10]

2.7 Proteinüri ölçüm yöntemleri

Günümüzde idrardaki protein miktarını saptamak için çeşitli “dipstick” testleri kullanılmaktadır. Bu testler protein, özellikle albumin varlığında kağıt striplere emdirilmiş boyaların yeşilin tonlarında renk değiştirmesi esasına dayanır. Ancak hafif zincirler ve bazı düşük molekül ağırlıklı proteinlerin bu yöntemle saptanamayacakları unutulmamalıdır. Tubuler proteinürilerde ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı üretildiği hastalıklara bağlı proteinürilerde dipstick testi ile negatif sonuç elde edilebilir. Dipstick yöntemi ile proteinüri araştırması bazı durumlardan etkilenmektedir: İdrarın aşırı konsantre veya dilüe olması, idrarın alkali olması ve antiseptikler ile kontamine olması yanlış pozitif sonuç verebilir. Buna karşın, aşırı dilüe idrar yanlış negatif sonuca yol

açabilir. Sülfosalisilik asit ve triklorasetik asit ile yapılan presipitasyon yöntemleri ise idrarda albumin dışındaki proteinlerin de saptanmasını sağlarlar.

İdrarda kantitatif total protein analizi Yöntemleri:

1)Turbidimetrik

- a) Sulfosalisilik asid (SSA)
- b) Triklorasetik asid (TCA)
- c) Benzethonium klorid

2)Boya bağlama

- a) Coomassie brilliant mavisi
- b) Ponceau S
- c) Molibdat-Pyrogallol kırmızısı

3)Kimyasal

- a) Biüret yöntemi
- b) Folin Lowry
- c) Tannik asid presipitasyon yöntemi

Turbidimetrik ve boya-bağlayıcı yöntemler, rutin biyokimya laboratuvarlarında otomasyona uygun olması açısından en çok tercih edilen yöntemlerdir.

Proteinüri miktarının kesin olarak değerlendirilmesi altın standart kabul edilen 24 saatlik idrarda protein ölçümünü gerektirmektedir. Ancak bu yöntem de hastanın idrarı doğru olarak toplaması çok önemlidir, aksi halde yanlış sonuçlar elde edilir.

24 saatlik idrar örneği toplamanın uygulanması zor olan bir işlem olması, pekçok hatayı beraberinde taşıması (yetersiz veya aşırı miktarda idrar toplama vb), alternatif yöntemler aranması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Spot idrar örneğinde total protein/kreatinin (mg/mg) oranının hesaplanmasının günlük protein atımını yansıttığının bildirilmesi bu konudaki en önemli gelişmedir. Normalde bu oran <0.1 olmalıdır. Bu oranın örneğin 1 bulunması 24 saatte 1 gram proteinin atıldığını gösterir. Ancak bu yöntemin de bazı eksiklikleri vardır. Eğer kreatinin atılımı beklenenden farklı ise proteinüri yanlış hesaplanabilir. Bunun dışında, protein/kreatinin oranı ortostatik ya da postural proteinürinin tanısında kullanılamaz. Protein/kreatinin oranı diabetik nefropatide de doğru sonuç vermeyebilir.

Tablo 5. sPr/Kr oranı ile Biriktirilmiş idrar Proteinüri miktarının karşılaştırılması

Author, Year	No. of Subjects (Measurements)*	Method of Spot Urine (Length)	Applicability	Proteinuria Range	Correlation to Timed Specimen (R ²)	Quality
Schwab, ²⁰⁴ 1987	101 (101/101)	Midday (24 hr)	↑↑↑	0–9,600 mg/24 hr	0.92	●
Ginsberg, ²⁰⁵ 1983	76 (76/76)	Random (24 hr)	↑↑↑	≈ 0–25,000 mg/24 hr	0.94	●
Rodby, ²⁰⁶ 1995	229 (262/262)	Random (24 hr)	↑↑	50–13,300 mg/24 hr	0.81 ^a	●
Zelmanovitz, ¹⁹⁵ 1998	86 (105/105)	AM, not first (24 hr)	↑↑	6.5–12,000 mg/24 hr	0.52	●
Wilson, ²⁰⁷ 1993	236 (236/236)	First AM (24 hr)	↑↑↑	≈ 0–290 mg/24 hr	0.83	○
Chu, ²⁰⁸ 1990	41 (41/164)	Aliquots (24 hr)	↑↑	1,610 ± 1,970 mg/24 hr/1.73 m ²	0.72–0.83	○
Steinhauslin, ²⁰⁹ 1995	133 (520/520)	AM (24 hr)	↑	240 (20–12,100) mg/24 hr/1.73 m ²	0.86	○

*: Biriktirilmiş idrar Proteinüri/spot idrar örneği ^a:log/log dönüşümü yapılmış veriler

Tablo NKF/DOQI kılavuzundan alınmıştır [9].

İdrarla kreatinin atılımı kişiden kişiye yaş, cinsiyet, ırk ve vucut özelliklerine göre farklılık gösterse de hem erişkin hem de çocuklarda yukarda tablo 5’te görüldüğü gibi güçlü bir korelasyon saptanmıştır [11-16].

Ancak bu korelasyonun hangi hastalarda ve hangi düzeylerde geçerli olduğu, hastaların takibinde farklı proteinüri düzeylerinde korelasyonunu koruyup korumadığı halen kesinleşmemiştir. Yüksek düzeyde proteinürisi olan olgularda 2 metod arasındaki sapma artmakta idrar Pr/Kr oranının güvenilirliği azalmaktadır [17-20].

Kreatinin klirensi (KrKl) 10ml/dk altında olan olgularda ise iki yöntem arasında anlamlı korelasyon saptanamamış [21].

Uzun süredir yapılan çalışmalarda sP/Kr oranı ile günlük proteinüri miktarı arasında güçlü korelasyon ve uyum gösterilmiş olsa da bu çalışmaların hemen hepsi kesitsel çalışmalardır [11-13, 15-18, 20-25] Ancak nefroloji pratiğinde önemli olan bu korelasyonun prospektif olarak devam edip etmediğidir. Mevcut çalışmalarla hastalar remisyona girdiğinde geçerliliğinin devam edip etmediği sorularına cevap verilememiştir. Özellikle glomerülonefritli hastalarda proteinüri miktarının düzenli takibi zorunludur. Remisyona girip girmediği, tedavinin faydaları, ilaç etkinliğini ölçmek veya direnç durumunu belirlemek için proteinüri miktarının ardışık olarak belirlenme zorunluluğu mevcuttur.

Çalışmamızın amacı immünosüpresif tedavi veya non-spesifik tedavi alan glomerülonefritli olgularımızda spotP/Kr oranının başlangıçta ve takipte günlük idrarla kaybedilen proteinüri miktarını belirlemedeki rolünü araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

En az 1 yıldır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji bilim dalında takipte olan böbrek biyopsisi ile glomerülonefrit tanısı konan 38 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 17'si erkek 21'i kadındı. Hastalardan başlangıçta ve tam veya kısmi remisyona girenlerde bu dönemde, remisyona girmeyenlerde ise 6-12 aylar arasındaki değerleri incelemeye alındı. Hastalardan bakılan parametreler serum üre, kreatinin ve albümin düzeyleri idi. 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, spot idrarda ise protein ve kreatinin düzeyleri eşzamanlı bakıldı.

KBY tanılı olan, 17 yaşından küçük olan, idrar yolu enfeksiyonu olan, idrarda kreatinin atılımını etkileyebilecek ilaç kullanmış olan hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Kreatinin klirensi standard formül ile 24 saatlik idrardan hesaplandı. Hastalar düşük ve yüksek kreatinin atılımı olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

24 saatlik idrardaki kreatinin atılımı (g/gün) kreatinin üretiminin göstergesi kabul edildi ve Kreatinin üretimi = Kreatinin klirensi X Serum Kreatini/70 formülü ile hesaplandı [26]. Hastaların tanıları incelendiğinde MGN (n=10), lupus nefriti (n=7), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (n=5) olduğu görüldü. Hastaların 18inde nefrotik düzeyde, 20sinde ise subnefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Olguların 5 tanesi ACEİ içeren nonspesifik tedavi alırken diğerleri standart immünsüpresif tedavi almaktaydı.

Spot ve 24 saatlik idrarda protein tayini benzetonyum klorid ile denatürasyon ve turbidimetrik yöntemle Abbot Aeroset Analizörde (Toshiba, Tochigi-Ken, Japan) ölçüldü. Plasma kreatinini Jaffey metodu ile otomatik Abbott Aeroset (Toshiba Corp for Abbott Lab, Tochigi-Ken, Japan) cihazında ölçüldü.

Hastalara 24 saatlik idrara toplama kuralları anlatılıp 24 saatlik idrar örnekleri toplamaları sağlandı. Ardından gün içinde rastgele olarak spot idrar örneği alındı. 24 saatlik idrarda kreatini atılımı yetersiz olan örnekler analize alınmadı. Yaş < 50 yıl (erkek 18.5 ve kadınlarda 16.5), veya yaş > 50 (erkek 15.7 ve kadın 11.8 mg Kreatinin/kg.gün).

Spot idrarda protein/kreatinin (sPr/Kr) ve 24 saatlik idrarda hastanın günlük protein atılımı arasında pearson's korelasyonu uygulandı. Günlük protein atılımında klinik olarak önemli olan 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün değerleri için Receiver operator curve (ROC) eğrisi analizinde sPr/Kr değerinin tanısal doğruluğu araştırıldı. Bazı eşik proteinüri değerleri için sPr/Kr'nin aynı değerlerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Hastaların başlangıç ve son değerleri eşleştirilmiş t-test ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

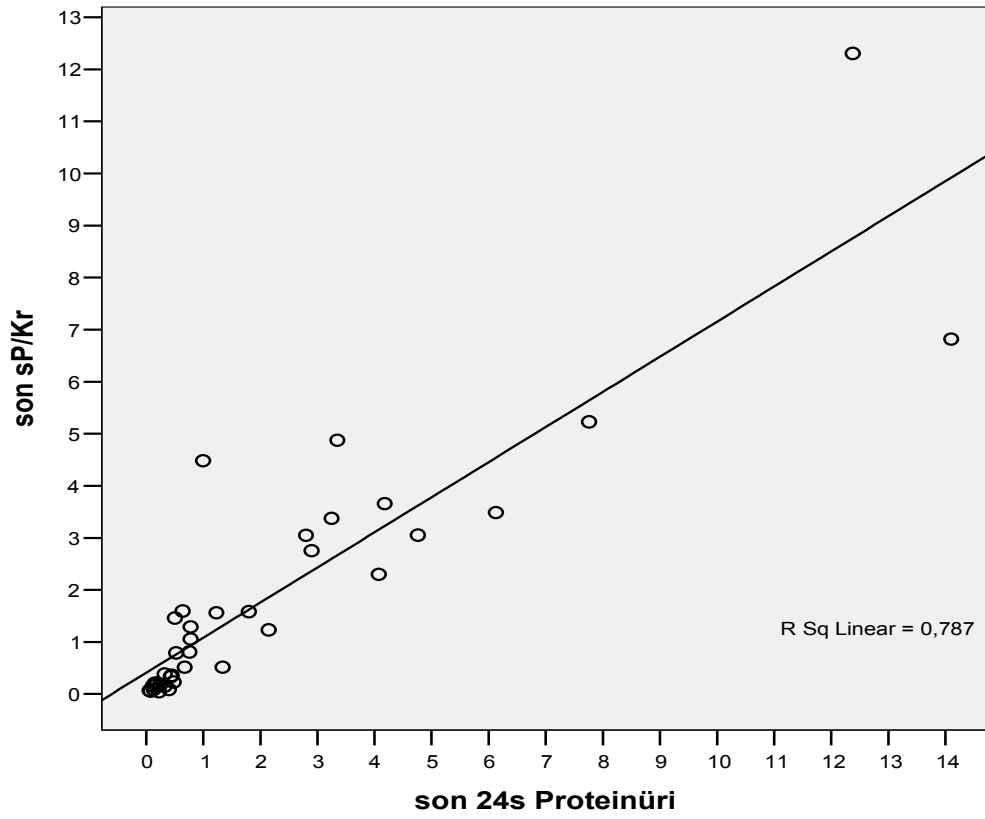
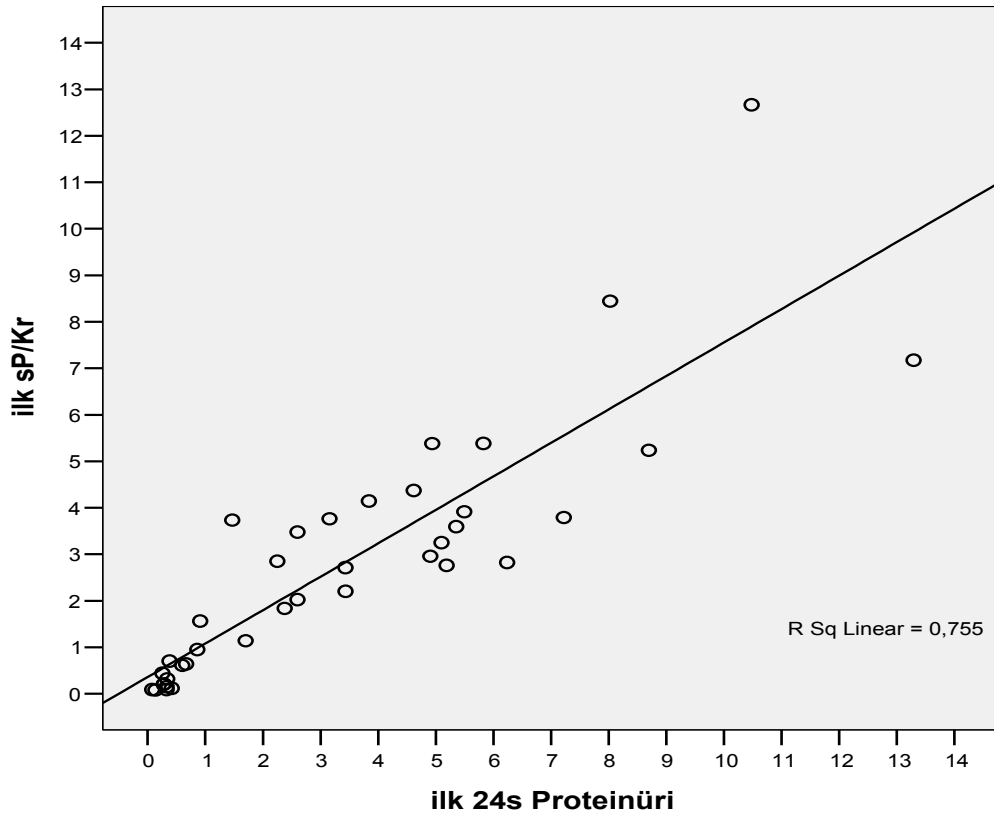
Çalışmaya alınan 38 hastanın yaş ortalaması $30,8 \pm 12,7$ yıl bulundu. Hastaların izleminde 24 saatlik idrardaki protein miktarının, sPr/Kr oranının anlamlı olarak azaldığı, serum albumin düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve serum kreatinin, kreatinin klirensi ile iki proteinüri yöntemi arasındaki sapmanın ise anlamlı olarak değişmediği görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların ilk ve son değerleri arasındaki değişim

	İlk	Son	P
24 st Proteinüri (g/gün)	$3,4 \pm 3,2$	$2,2 \pm 3,2$	0,005
SpotP/Kr (mg/mg)	$2,8 \pm 2,7$	$1,9 \pm 2,5$	0,034
Serum Kr (mg/dl)	$0,95 \pm 0,43$	$0,98 \pm 0,47$	ad
Serum Albümin (g/dl)	$2,8 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,0$	0,001
KrKlirensi (ml/dk)	86 ± 35	89 ± 35	ad
Sapma (g/gün)	$-0,59 \pm 1,6$	$-0,29 \pm 1,5$	ad

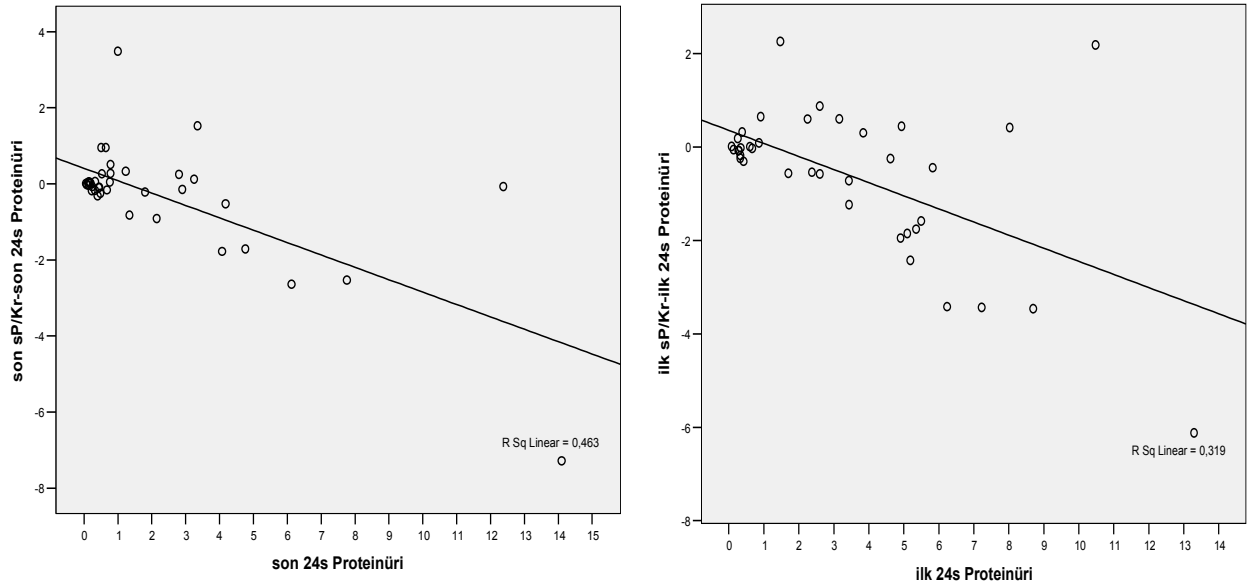
Başlangıçta hesaplanan sP/Kr ile eşzamanlı 24satlik idrar Proteinüri miktarı arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,869$, $p<0,0001$). Benzer korelasyon hastaların son değerlerinde de izlendi ($r=0,887$, $p=<0,0001$) (Şekil 5).

Şekil 5: sP/Kr ile 24 s Proteinüri arasındaki Doğrusal İlişki



Hem başlangıçta hem de son sPr/Kr ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasındaki sapma (sPr/Kr - 24 saatlik idrardaki protein miktarı) grafiksel olarak incelendiğinde hastaların proteinüri miktarı arttıkça sapmanın arttığı görüldü. Sapma ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında anlamlı negatif korelasyon görüldü ($r=-0,565$, $p<0,0001$) (Şekil 6)

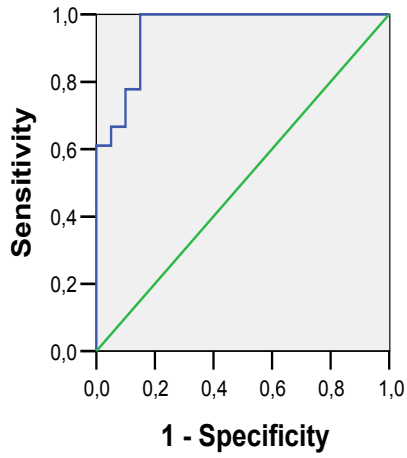
Şekil 6: sP/Kr ile 24 s Proteinüri Farkın günlük Proteinüri miktarıyla ilişkisi



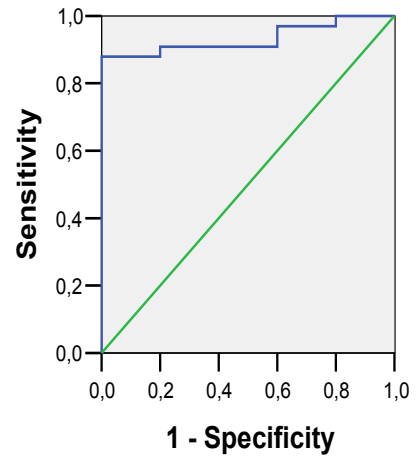
Hastalarda başlangıçta 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün 24 saatlik idrardaki protein miktarları için sPr/Kr tanısal doruluğu ROC eğrisi ile araştırıldığında Eğri altındaki alanın (EAA) 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün için sırasıyla 0,933 ve 0,953 bulundu (Şekil 7).

Şekil 7: Başlangıç ROC eğrileri

ROC Curve (>3 g/gün Proteinüri)



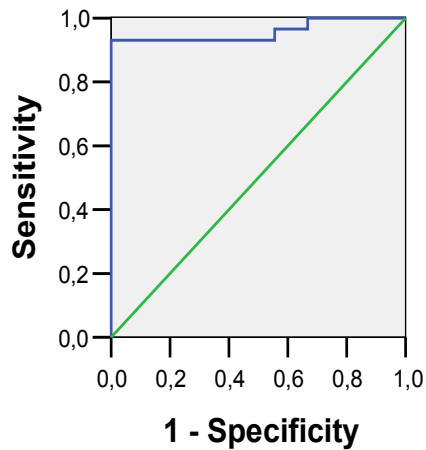
ROC Curve (>0,3 g/gün Proteinüri)



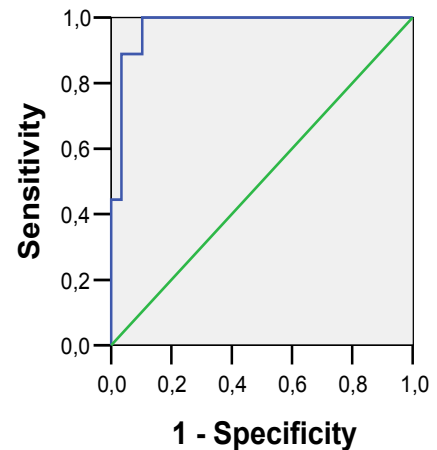
Hastalarda tedavi sonrasında ise 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün 24 saatlik idrardaki protein miktarları için sPr/Kr tanısal doğruluğu ROC eğrisi ile araştırıldığında Eğri altındaki alanın (EAA) 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün için sırasıyla 0,958 ve 0,973 hesaplandı.

Şekil 8: Son ROC eğrileri

ROC Curve(>0,3 g/gün Proteinüri)



ROC Curve (>3 g/gün Proteinüri)



Klinisyenler için önemli olan 0,3 ve 3 gram/gün proteinüri miktarları için sPr/Kr oranının hem tedavi öncesi hem de sonrasında yüksek Duyarlılık ve Özgüllük değerlerine sahip olduğu saptandı (Tablo 7).

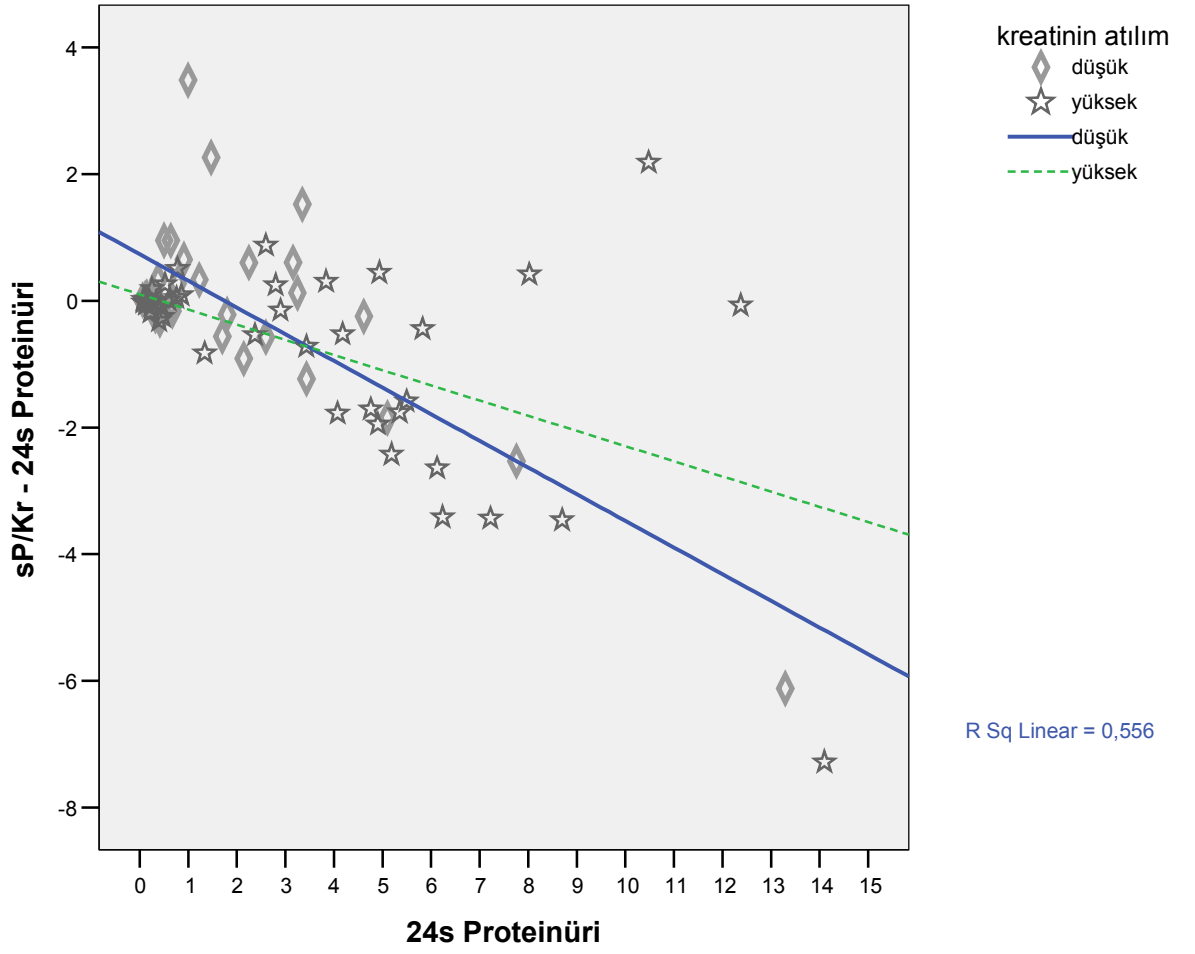
Tablo 7: Bazı eşik sPr/Kr değerlerinin Duyarlılık ve Özgüllük sonuçları

	sPr/Kr için eşik değer	Duyarlılık	Özgüllük	EAA
İlk 24sProteinuri 0,3 gr/gün	0,3	91	80	0,933
İlk 24sProteinuri 3 gr/gün	2,5	94	85	0,953
Son 24sProteinuri 0,3 gr/gün	0,21	93	100	0,958
Son 24sProteinuri 3 gr/gün	3	89	96	0,973

Günlük kreatinin atılım ortalaması başlangıçta ve takipte 1,1 düzeyindeydi. Kreatinin atılımının etkisini araştırmak üzere düşük (<1,0) ve yüksek atımlı (>1,0) olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında düşük kreatinin atılımına sahip hastalarda yüksek

proteinürili hastalarda görülen sapmanın daha belirgin olduğu izlendi (Şekil 9).

Şekil 9: Farklı kreatinin atılımlarına göre iki yöntem arasındaki sapma



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Uzun zamandan bu yana proteinüri miktarı böbrek hastalığının şiddetini ve prognozunu öngörebilmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı konulduğu sıradaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir [27].

İdrarda protein atılımının normal sınırlarda olup olmadığının değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntem dipstik testidir. Dipstik testinin özellikle hidrasyon durumundan etkilendiği ve güvenilir olmadığı hatta duyarlılığının %50'ni altında olabildiği gösterilmiştir [17, 28]. Altın standart kabul edilen yöntem ise 24 saatlik idrarda protein ölçümüdür. Ama bu yöntem hasta uyumu açısından zorluklar ve karışıklıklara yol açmaktadır. Hastalar idrar toplamaya yanaşmamakta veya idrarı tam olarak toplamamaktadırlar. Hatalı idrar toplama oranları farklı serilerde %12 ile %35 arasında değişmektedir [12,29,30]. Bu yöneme alternatif olarak sPr/Kr oranı veya albümin/kreatinin oranının hesaplanması gündeme gelmiştir. Düzenli olarak proteinüri miktarının belirlenmesi gereken glomerülonefritli hastaların takibinde ucuz ve güvenilir bir yöneme daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Bildirilmiş çalışmaların tamamına yakınında 24 saatlik idrarda protein miktarı ile sPr/Kr oranı arasında güçlü korelasyon ($r>0,90$) olduğu ortaya konmuştur [13-18,20,22,23,24]. Ancak bu çalışmaların hepsi kesitsel çalışmalardır. Glomerülonefritli hastalarda prospektif

olarak sPr/Kr oranının rolünü araştıran bu tek çalışmada 41 hastanın idrar örneklerinde sPr/Kr ile 24 saatlik idrar protein miktarı arsında güçlü bir korelasyon ilişkisi ortaya konmuştur. Immnbaskılayıcı veya nonspesifik tedavilerin ardından bu korelasyon katsayısının 0,90'dan 0,94'e kadar yükseldiği görülmüş. Bu durum tedavi sonucunda proteinüri miktarının azalmasına bağlanmış. sPr/Kr için 0,2 ve 3,5 gram/gün 24 saatlik idrar protein miktarını saptamada tanısal doğruluğu araştırmak için çizilen ROC eğrisinde EAA ise 0.99 olarak bildirilmiştir [19].

Bizim alışmamızda da başlangıçta hesaplanan sP/Kr oranı ile eşzamanlı 24satlik idrar proteinüri miktarı arsında güçlü bir korelasyon vardı ve bu korelasyon tedavi sonrası izlemde de sürmekteydi. Antunes ve ark.larının da saptadığı gibi tedavi sonunda korelasyon katsayısı muhtemel proteinrideki azalmaya bağlı olarak bizim çalışmamızda da $r=0,869$,dan $r=0,887$ 'ye yükselmiştir.

sP/Kr oranının 24satlik idrar proteinüri miktarında sapma göstermesi kreatinin atılım miktarı, renal fonksiyon durumu ve yüksek proteinüri durumlarında ortaya çıkmaktadır. Xin ve ark. [21] Nefroloji bölümündeki farklı kreatinin klirensine sahip 68 hastada sPr/Kr oranlarını 24satlik idrar proteinüri miktarı ile karşılaştırdıklarında kr-klirensi<10 ml/dk olan hastalarda ($r=0.002$, $P=0.994$), korelasyon saptanmazken diğer tüm hastalarda yüksek korelasyon elde edildiğini ifade etmişlerdir [21]. Buna karşın primer glomerlonefrit tanılı hastaların renal fonksiyonların düzeyine gruplandırıldığı başka bir çalışmada iki yöntem arsındaki korelasyonun, kreatinin klirensine göre

oluşturulmuş gruplarda farklılık göstermediği saptanmış ($r=0.91$, 0.95 and 0.98) [18]. Çalışmamızda ortalama Kr-Kl 86 ml/dk olup düşük kr-klirensi olan hastalar alınmadığından Kr-Kl'ne etkisini araştırmadık.

Bir çok çalışmada yüksek proteinüri düzeylerinde sP/Kr oranı ile 24 saatlik idrar proteinüri miktarı arasındaki sapmanın arttığı ve testin güvenilir hale geldiği ortaya konmuştur [13,17-20] Lane ve ark. yüksek proteinüri durumunda bu iki test arasındaki uyum (agreement) daha düşük olduğunu ve bunun klinik olarak kabul edilemeyecek sapmalara yol açtığını bildirmişlerdir [17] Başka bir çalışmada da yüksek proteinüriye sahip glomerülonefritli hasta gruplarında iki yöntem arasındaki sapma daha yüksek bulunmuş [18] ve 82 lupus nefritli hastanın 129 örneği incelendiği başka bir çalışmada Bland–Altman eğrilerinde uyumun, düşük proteinüri varlığında ($<2 \text{ gram/gün}$) kabul edilebilir sınırlarda olduğu (sapma -0.86 ve $+0.92$) ancak proteinüri arttıkça uyum sınırlarının da genişlediği rapor edilmiştir [20]. Biz de mevcut literatüre benzer olarak hem başlangıçta hem de tedavi sonrasındaki sPr/Kr ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasındaki sapmanın hastaların eşzamanlı proteinüri miktarındaki artışa paralel arttığını saptadık.

Yaşları 3-28 arasında değişen 158 hastanın toplam 639 idrar örneğinin alındığı çalışmada iki yöntem arasında iyi korelasyon bildirilmiş ancak infant ve çocuklarda kreatinin atılımı düşük olduğundan oranın bunu göz önüne alınarak revize edilmesi önerilmiştir [31]. Ancak erişkinlerde kreatinin atılımı açısından bu denli farklılık

beklenmediğinden kreatinin atılımındaki farklılıkların sPr/Kr oranı ile 24satlik idrar proteinüri miktarı arasındaki sapmaya etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda düşük günlük kreatinin atılımına sahip hastalarda, yüksek proteinürlü düzeylerinde görülen sapma belirginleşmektedir. Bu durumda sPr/Kr oranı 24satlik idrar proteinüri miktarından daha düşük çıkmaktadır. Düşük proteinürlü hastalarda sPr/Kr oranı 24satlik idrar proteinüri miktarından daha yüksek olmaktadır. Bu yeterince araştırılmamış konunun ilerideki çalışmalarla netleşmesi sPr/Kr oranının yerinin netleşmesine katkı sunacaktır.

Xin ve ark. [21] 2.84 olan sPr/Kr değerinde nefrotik düzeyde proteinüri %95.7 duyarlılık ve %90 özgüllükle saptayabildiği bildirmiş. Farklı böbrek hastalığı olan 297 hastada proteinüri saptama metodları karşılaştırıldığında patolojik proteinüriyi saptamada 24 saatlik idrar protein miktarıyla karşılaştırmada sPr/Kr oranı için %91,4 duyarlılık ve %75 özgüllük bulunmuş [28]. Romatoloji bölümünde izlenen 90 hastanın 104 idrar örneği incelendiğinde 0,3 gram/gün 24 saatlik idrar protein miktarını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü %97 bulunmuş [32]. Morales ve ark. [18] 0,3 gram/gün proteinüri için sPr/Kr için %93 duyarlılık ve %100 özgüllük oranları bildirmişlerdir. Hastalarımızda başlangıçta ve tedavi sonrasında 0,3 gram/gün ve 3 gram/gün 24 saatlik idrardaki protein miktarları için sPr/Kr tanısal doğruluğunu literatürle uyumlu olarak yüksek saptadık ve sPr/Kr oranının bu eşik noktalarını saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllük yüzdelere sahip olduğunu gördük.

Sonuç olarak:

1. Başlangıçta hesaplanan sP/Kr oranı ile eşzamanlı 24satlik idrar proteinüri miktarı arasında güçlü bir korelasyon vardır ve bu korelasyon tedavi sonrası izlemde de sürmektedir.
2. sPr/Kr ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasındaki sapma hastaların eşzamanlı proteinüri miktarındaki artışa paralel artmaktadır. Test yüksek proteinüri düzeyine sahip hastalarda kullanılırken bu bilgi göz önüne alınarak dikkatli olunmalıdır.
3. Düşük günlük kreatinin atılımına sahip hastalarda, yüksek proteinürlü düzeylerinde görülen sapma belirginleşmektedir. Bu durumda sPr/Kr oranı 24satlik idrar proteinüri miktarından daha düşük çıkmaktadır.
4. sPr/Kr oranının tanısal doğruluğu tedavi öncesi ve sonrasında patolojik proteinüriyi ve nefrotik proteinüriyi tanımlamada yüksektir ve bu eşik noktalarını saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllük yüzdelerine sahiptir.

6. KAYNAKLAR

- [1]** Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. Cecil textbook of medicine, 23rd edn. Saunders, Philadelphia 2007: 813-820
- [2]** Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211–1228.
- [3]** Elger M, and Kriz W. The renal glomerulus—the structural basis of ultrafiltration. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology 3rd edn. Oxford University Press Inc., New York 2005:347-362
- [4]** Appel GB. Glomerular disorders and nephrotic syndrome. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. Cecil textbook of medicine, 23rd edn Saunders, Philadelphia 2007: 866-876
- [5]** Cameron JS, Turner DS, Ogg GS, Chantler C, Williams DG. The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978; 10:213-18
- [6]** Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Eng J Med 1982; 307:652-9.
- [7]** Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. N Eng J Med 1997;336:1066-1071.

- [8]** Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 1994; 45:1697-1709.
- [8]** Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2001: 1551–1562.
- [9]** National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- [10]** Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician*. 2004;70:869–876.
- [11]** 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;147:943-944
- [12]** Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543-1546
- [13]** Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995;26:904-909

- [14]** Wilson DM, Anderson RL. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. *Am J Clin Pathol* 1993;100:419-424
- [15]** Chu NF, Ferng SH, Shieh SD, Fan CD, Shyh TP, Chu PL. Assessment of proteinuria by using the protein/creatinine ratio of single-voided urine. *J Formos Med Assoc* 1990;89:657-660
- [16]** Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: Accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43:110-115
- [17]** Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(3):245-9.
- [18]** Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004 ;17(5):666-72.
- [19]** Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2242-6.
- [20]** Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CW, Li EK, Wong KC, Yu SW, Kun EW. Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):649-52.

- [21].** Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. Clin Chim Acta. 2004;350(1-2):35-9.
- [22].** Kristal B, Shasha SM, Labin L, et al. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein/creatinine ratio in random urine samples. Am J Nephrol 1988; 8:198–203.
- [23].** Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, et al. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. Hypertens Pregnancy 1999;18:209–218.
- [24].** Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. Diabetes Care 1997; 20:516–519
- [25].** Dyson EE, Will EJ, Davison AM, et al. Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 1992; 7:450–452.
- [26].** Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK. Creatinine production, nutrition, GFR estimation. J Am Soc Nephrol 2003;14:1000-1005
- [27].** Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al, on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. Kidney Int 1997; 52 (Suppl 63):S54-57.)

- [28].** Gai M, Motta D, Giunti S, Fop F, Masini S, Mezza E, Segoloni GP, Lanfranco G. Comparison between 24-h proteinuria, urinary protein/creatinine ratio and dipstick test in patients with nephropathy: patterns of proteinuria in dipstick-negative patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(4):299-307.
- [29].** Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J* (1983) 287:929–932. Abstract.
- [30].** Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* (2006) 47:1–7.
- [31].** Tamura S, Shimizu T, Kawakatsu H, Tateishi S.[Correlation between 24-hour urinary protein excretion and protein/creatinine ratio in the first voided morning urine samples] *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2004 Jan;46(1):26-34. Abstract.
- [32].** Ralston SH, Caine N, Richards I, O'Reilly D, Sturrock RD, Capell HA. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(9):759-63.