

Böbrek Hastalarında Proteinüri Göstergesi Olarak Spot İdrar Örneklerinde Protein/Kreatinin Oranı

Protein/Creatinine Ratio in Spot Urine: Proteinuria Indicator in Patients with Kidney Diseases

Banu Arslan Şentürk* **Füsun Üstüner*** **Evren Akgöl***
Demet Arslan İnce* **Mustafa Cirit****

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir,
* 1. Biyokimya Laboratuvarı, **Nefroloji Kliniği

ÖZET

Böbrek hastalığı olan bireylerde idrarda protein atılımını belirlemek için kullanılan referans yöntem 24 saatlik idrar örneklerinde proteinürinin saptanmasıdır. Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle günümüzde spot idrar örneklerinde yapılan ölçümlerde saptanan protein/kreatinin (P/K) oranının protein atılımının değerlendirilmesinde kullanımı söz konusudur. Bu çalışmanın amacı spot idrar örneklerinde ölçülen P/K oranının belirgin proteinürinin güvenilir bir göstergesi olup olmadığının araştırmaktır. Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Nefroloji kliniğinde yatan farklı renal hastalıkları olan 60 hasta dahil edildi. Tüm hastaların 24 saatlik idrarlarında protein ve spot idrarlarında P/C oranları hesaplandı. 24 saatlik protein ölçümü referans test olarak kabul edildi. İki metod arasındaki korelasyon değerlendirildi. Yapılan korelasyon analizi sonucunda iki yöntemin sonuçları arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki belirlendi ($p < 0.05$, $r=0.92$). 24 saatlik idrar sonuçları referans alınarak yapılan ROC eğrisi incelendiğinde ise P/C oranı için eğri altında kalan alan 0.946 idi. Proteinüri saptanması için kullanılacak en iyi P/C oranı değerleri olarak 0.15, 0.35 ve 0.56 saptandı.

Çalışmamızın bulguları böbrek hastalarında proteinüri saptanmasında spot idrarda ölçülen P/C oranının kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Proteinüri, protein/kreatinin oranı, renal hastalık

ABSTRACT

The reference method for the determination of urinary protein excretion in patients with kidney diseases is the measurement of 24-h protein excretion. But 24-h. urine collection is unreliable and cumbersome. So protein/creatinine ratio (P/C) in spot urine is used to determine proteinuria. In this study we investigated if P/C ratio in spot urine is reliable to determine proteinuria. This study included 60 subjects hospitalized in Izmir Atatürk Education Hospital Nephrology Clinic with different type of kidney diseases. P/C ratios in spot urines and protein excretion in 24 h. urine specimens were calculated. Measurement of 24 h. urine protein is considered as a reference method. We compared the two methods. There was a

strong positive correlation between the results of the two methods ($p < 0.05$, $r = 0.92$) Area under the ROC curve was 0.946 when we evaluate P/C ratios. The best P/C cut-off values to detect abnormal or nephrotic proteinuria were, respectively, 0.15, 0.35 and 0.56.

Our findings supported the use of spot urine P/C ratio to determine proteinuria in patients with kidney diseases.

Key Words: Proteinuria, protein/creatinine ratio, kidney disease

GİRİŞ

Proteinürinin kardiyovasküler ve renal hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hedef organ hasarını gösterdiği kabul edilmektedir (1). Özellikle idrarda artmış protein atılımının tespitinin renal hastalığın başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip olduğu bilinmekte (2) ve atılan protein miktarının ölçümünden hastalığın sürecini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmekte yararlanılmaktadır (3-5). Bazı araştırmacılar idrarda total protein ölçümü yerine albumin ölçümünü savunmakta (6-8) diğer araştırmacılar farklı tanılarda protein profilinin değiştiğini öne sürmektedirler (9). National Kidney Foundation, renal hastalık oluşma riski olan hastalarda idrarda protein atılımının düzenli olarak taranmasını önermektedir (10). Pratikte tarama testi olarak sıklıkla spot idrarda strip ile proteinüri saptanması kullanılmakla birlikte kantitatif değerlendirme için 24 saatlik idrar örneklerinde protein saptanması altın standart olarak kullanılmaktadır (11). Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasının uzun sürmesi ve hasta uyumuna bağlı olması nedeniyle sıklıkla örneklerin toplanmasında sorunlar yaşanmaktadır (12,13). Rutin uygulamada yaşanan bu problemlerden dolayı son yıllarda proteinürinin kantitatif değerlendirilmesi için alternatif bir yöntem olarak spot idrarda Protein/Kreatinin (P/K) oranının ölçümü kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda spot idrarda saptanan P/K oranının 24 saatlik idrarlarda ölçülen günlük protein kaybı için iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (14-18). Ancak elde edilen veriler bu yöntemin belirgin proteinüri varlığının belirlenmesinde günlük idrar protein miktarının ölçümü kadar efektif olup olma-

dığı konusunda yeterli değildir. Bu nedenle klinisyenlerin büyük bir kısmı da halen 24 saatlik idrar ölçümlerini daha uygun bulmakta ve kullanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı spot idrarda ölçülen P/K'nın hastalardaki proteinüri varlığının saptanmasındaki yararlılığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde Temmuz 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında farklı böbrek hastalıkları nedeniyle tedavi olan yaş ortalamaları 48 ± 19 arasındaki 60 hasta dahil edildi.

Hastaların 24 saatlik idrar örnekleri, günün ilk idrarı atıldıktan sonra 24 saat boyunca ve ertesi gün sabah ilk idrar örneği de dahil olmak üzere toplandı. Spot idrar örnekleri ise randomize olarak toplandı.

Tüm hastaların spot ve 24 saatlik idrar örneklerinde total protein, benzethonium chlorid kullanılarak yapılan denatürasyon sonucunda turbidimetrik olarak Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA).

Spot idrar örneklerinde kreatinin ölçümleri Jaffe kolorimetrik yöntem ile Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA).

Tüm hastaların spot idrarlarında P/K oranları hesaplandı.

İstatistik:

Bütün analizler SPSS (version 11.0) kullanılarak Windows XP programında yapıldı (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). 2 4 saatlik idrar örnek-

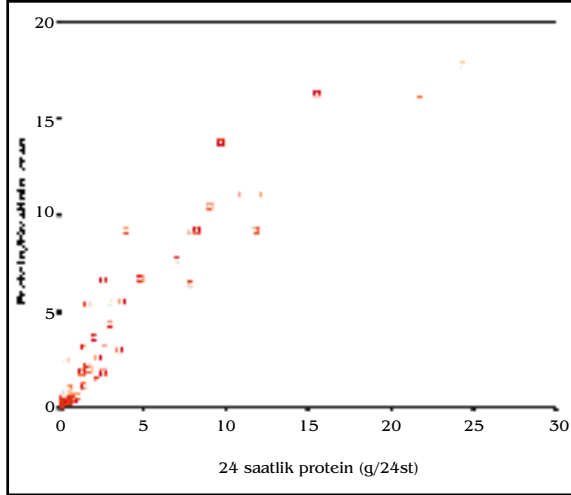
lerinde ölçülen protein değeri ile P/K oranı arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Receiver operator curves (ROC) eğrisi kullanılarak 24 saatlik idrar örneklerinde ölçülen protein değeri tanı kriteri (0.150 mg/24 h) alındığında farklı P/K oranlarındaki özgüllük ve duyarlılıklar hesaplandı.

BULGULAR

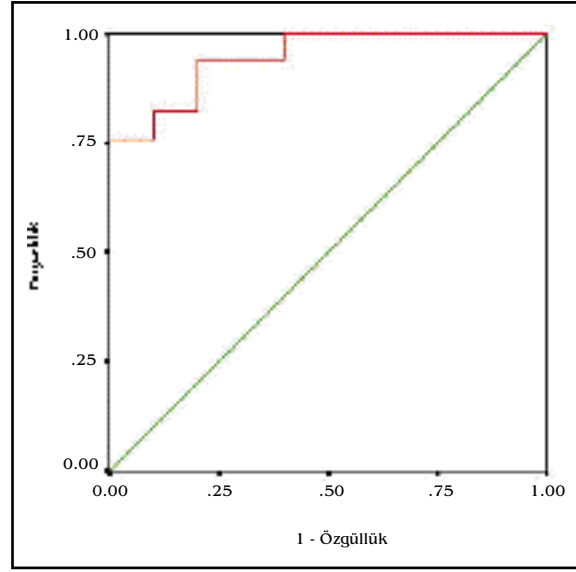
Yapılan korelasyon analizi sonucunda iki yöntemin sonuçları arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki belirlendi ($p < 0.05$, $r=0.92$) (Grafik 1).

24 saatlik idrarda protein ölçümü idrarda proteinüri saptanması için referans test olarak kabul edildi ve patolojik proteinürinin ayrımı için 24 saatlik idrarda 0.150 mg/24 h'lik protein miktarı eşik kabul edildi.

24 saatlik idrar sonuçları referans alınarak yapılan ROC eğrisi incelendiğinde ise spot



Grafik 1. 24 saatlik idrar örneklerinde protein değerleri ile spot idrar örneklerinde P/K oranı arasındaki korelasyon.



Grafik 2. ROC eğrisinde P/K oranının değerlendirilmesi.

idrarda P/K oranı için eğri altında kalan alan 0.946 idi. 0.15 P/K oranı için özgüllük %100 ve duyarlılık %50; 0.35 P/K oranı için özgüllük %94 ve duyarlılık %80 için, 0.56 P/K oranı için özgüllük %90 ve duyarlılık %82 olarak saptandı. Proteinüri tespitinde, özgüllük ve duyarlılığın dengeli olarak yüksek ve pozitif olasılık oranının (pozitive likelihood ratio) en yüksek olduğu P/K oranı 0.56 olarak bulundu (Tablo 1 ve Grafik 2).

TARTIŞMA

İdrarda protein atılımının artması renal hastalık gelişme riski bulunan hastaların saptanmasında, tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir ve bu hastaların rutin kontrollerinin bir parçası olması gerektiği savunulmaktadır (10). Bu önerinin altında yatan gerçek, idrarda protein atılımındaki değişikliklerin glomerüler filtrasyonda oluşacak herhangi bir değişiklikten önce oluşacağına yaygın bir şekilde inanılmasıdır

Tablo 1. Farklı P/K oranlarına göre özgüllük, duyarlılık ve pozitif olasılık oranı değerleri.

Spot idrar P/K oranı	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Pozitif olasılık oranı (%)
0.15	100	50	2.0
0.35	94	80	4.7
0.56	90	82	8.2

(1). Günümüzde laboratuvarlarda idrarda atılan protein miktarını belirlemek için kullanılan yöntemler çeşitlilik göstermekte ve kullanılan tekniklerin çoğunda şüpheler oluşmaktadır. Bununla birlikte 24 saat boyunca toplanan idrardaki protein miktarının saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir. Gün içerisindeki idrar protein konsantrasyonları kişinin su alımına, diürezinin miktarına, egzersize, yatma durumuna ve diyetine göre %500'e kadar artmaktadır. Bu nedenlerle oluşabilecek değişiklikler 24 saat idrar toplanarak yapılan ölçümler ile en aza indirgenmeye çalışılmaktadır. Ancak bu yaklaşım bazı durumlarda, özellikle ayaktan hastalarda, elverişsiz olmaktadır. Mitchell ve arkadaşlarının yaşlı hastalarda yaptığı bir çalışmada örneklerin %20'den fazlası hastaların idrar toplamasını tamamlayamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır (18). Benzer nedenle Chitalia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada örneklerin %10'unu çalışmadan çıkarmışlardır (17).

Son yıllarda protein atılımının saptanmasında alternatif yaklaşım olarak rasgele alınan idrar örneklerinde P/K oranına bakılması önerilmektedir (14-18). Bu durumda glomerüler filtrasyonun oldukça sabit olduğu durumlarda gün içerisindeki P/K oranının sabit olduğu farzedilmektedir.

Çeşitli araştırmacılar spot idrardaki P/K oranını 24 saatlik idrardaki protein atılımının güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (11,19-21). Bizim çalışmamızın sonucunda da benzer şekilde 24 saatlik idrarda atılan protein miktarı ile spot idrardaki P/K oranı arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirledik. Ancak bazı araştırmacılar spot idrardaki P/K oranı ile 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında ilişki olduğunu saptamalarına rağmen bu iki testin birbirinin yerine kullanılamayacağını söylemektedirler (17).

Günlük protein atılımını belirlemede P/K oranının kullanılabilmesi için gerekli eşik değerlerin belirlenmesi gerekmektedir. Ancak birçok

çalışmada farklı eşik değerleri saptanmıştır. Bunun sebebi de araştırmacıların farklı klinik durumlar için farklı eşik değerleri saptamaya çalışmalarıdır. Biz de çalışmamızda 24 saatlik idrarda 0.150 mg/24 h lik protein miktar eşik kabul ederek en uygun özgüllük ve duyarlılığı veren spot idrardaki P/K oranını 0.56 olarak tespit ettik.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde P/K oranının günlük protein atılımı ile ilişkisi kabul görmesine karşın (22-24) halen ortak karar verilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle ölçüm değerleri standarde edilene kadar P/K oranı taramaları ile tespit edilen proteinüri varlığının 24 saatlik idrar örneklerinde onaylanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte 24 saatlik idrara göre pratikteki uygulama kolaylıkları nedeniyle spot idrardaki P/K oranının proteinüri saptanan hastaların izlenmesinde kullanımı öneririz.

KAYNAKLAR

1. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 82-5.
2. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53: 1209-16.
3. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-100.
4. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-5.
5. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
6. Ballantyne FC, Gibbon J, O'Reilly D. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 101-3.
7. Beetham R, Cattell WR. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 425-34.

8. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol* 1995; 43: 104-9.
9. Hofmann W, Guder WG. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 589-600.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
11. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein: creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 9-14.
12. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *BMJ* 1983; 287: 929-32.
13. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross-sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24-hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage failure in chronic renal disease in patient without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504-9.
14. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983; 309: 1543-6.
15. Evans W, Lensmeyer JP, Kirby RS, Malnory ME, Broekhuizen FF. Two-hour urine collection for evaluating renal function correlates with 24-hour urine collection in pregnant patients. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 233-7.
16. 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.
17. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55: 436-47.
18. Mitchell SCM, Sheldon TA, Shaw AB. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects. *Age Ageing* 1993; 22: 443-9.
19. 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: 35-9.
20. Gai M, Motta D, Giunti S, 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. *Scan J Clin Lab Invest* 2006; 66: 299-308.
21. 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 (Charlton)* 2006; 11: 245-9.
22. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577-86.
23. Nagasako H, Kiyoshi Y, Ohkawa T, Kaku Y, Koriyama C, Hamada K, et al. Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 142-6.
24. 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: 2242-6.

Yazışma adresi:

Dr. Banu Arslan Şentürk
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
Tel : +90.232 244 44 44
E-posta: drbarslan@gmail.com
