T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA

ANABİLİM DALI

BÖBREK HASTALIĞINI ÖNGÖRMEDE DİPSTİCK İLE ALBÜMİN ÖLÇÜMÜ İMMÜNOTÜRBİDİMETRİK YÖNTEME KIYASLA AVANTAJLI BİR SEÇENEK MİDİR?

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher KABUL

İZMİR 2025

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA

ANABİLİM DALI

BÖBREK HASTALIĞINI ÖNGÖRMEDE DİPSTİCK İLE ALBÜMİN ÖLÇÜMÜ İMMÜNOTÜRBİDİMETRİK YÖNTEME KIYASLA AVANTAJLI BİR SEÇENEK MİDİR?

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher KABUL

(0000-0003-2077-4815)

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Emel ALTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

TABLOLAR LİSTESİ ii

ŞEKİLLER LİSTESİ iii

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ iv

ÖZET v

ABSTRACT vi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı 2

2.1.1 Tanım 2

2.1.2 Evreleme 3

2.1.3 Epidemiyoloji 4

2.1.4 KBH Risk Faktörleri ve Etiyolojisi 5

2.1.5 KBH Önleme ve Kontrol 7

2.2 Proteinüri 8

2.2.1 Proteinüri Tipleri 10

2.2.1.1 Glomerüler proteinüri 10

2.2.1.2 Tübüler proteinüri 10

2.2.1.3 Taşma proteinüri 11

2.2.1.4 Postrenal proteinüri 11

2.2.2 Proteinüri Değerlendirilmesi 11

2.3 Albümin 12

2.3.1 Albümin Sentezi ve Yapısı 12

2.3.2 Albümin Fonksiyonu 13
2.3.3 Albümin Yıkılması 14
2.4 Albüminüri 15
2.4.1 Albüminüri Patofizyolojisi 16
2.4.2 Albüminüri Ölçümü 18
2.4.3 Albümin Atılımını Etkileyen Preanalitik Değişkenler 19
2.4.3.1 Numune türü 20
2.4.3.2 Numune saklama koşulları 20
2.5 İdrar Albümininin Ölçüm Yöntemleri 21
2.5.1 İmmünotürbidimetrik Yöntem 21
2.5.2 Dipstick Yöntemi 22
2.5.2.1 Tamamlayıcı metal oksit yarı iletken sensör (CMOS) teknolojisi 22
2.6 Albüminüri Taraması 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1 Araştırma Tasarımı 27
3.2 Kullanılacak Yöntemler 27
3.2.1 Örnek Toplama ve Saklama 27
3.2.2 Analiz Yöntemleri 28
3.2.2.1 İmmünotürbidimetrik Yöntem 28
3.2.2.2 Spektrofotometrik Yöntem 29
3.2.2.3 İdrar Dipstick Yöntemi 30
3.3 Analiz Yönteminin Değerlendirilmesi 32
3.3.1 Kesinlik (İmprezisyon) 32
3.3.2 Tanısal Doğruluk Performansının Değerlendirilmesi 33

3.4 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri....35
3.5 Çalışmadan Dışlama Kriterleri....35
3.6 Araştırmanın Değişkenleri....35
3.7 Maliyet Hesabı....35
3.8 İstatistiksel Analiz....35
3.9 Etik Kurul Onayı....36
4. BULGULAR....37
4.1 Demografik Özellikler....37
4.2 Tekrarlanabilirlik....38
4.3 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Albümin Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması....39
4.4 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Kreatinin Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması....42
4.5 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Albümin Kreatinin Oranı Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması....44
4.6 Cut-off Belirleme Çalışması....46
4.7 Yaklaşık Maliyet Hesabı....48
5. TARTIŞMA....49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER....55
7. KAYNAKLAR....57
8. EKLER....68

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sezer UYSAL olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın en başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana her konuda destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Emel ALTEKİN'e;

Tezin planlama ve yazma aşamasında birikimleri ve değerli fikirleri ile bana yardımcı olan sevgili hocam Prof. Dr. Ali Rıza ŞİŞMAN'a;

Asistanlığımın her anında özellikle zorlu geçen tez sürecimde manevi desteği ile yanımda olan ve beni destekleyen kıymetli arkadaşım Dr. Hazar GÖZGÖZ'e;

Asistanlığımda birlikte çalışma fırsatı bulduğum sevgili eş kıdemim Dr. Burak GÜNDOĞDU ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Çalışma disipliniyle uzmanlık eğitimimiz boyunca tüm işlerimizi kolaylaştıran anabilim dalı sekreterimiz sayın Eda Nesrin OLUM'a;

Hayatım boyunca beni sevgi ve sabırla destekleyen, en zor anlarımda yanımda durarak varlıklarıyla güç veren, hayattaki en büyük şansım olan sevgili annem Ayşe KABUL ve babam Sadık KABUL'e;

Tezimin bütün süreçlerinde beni motive eden ve koşulsuzca destekleyen, en değerli varlıklarım olan sevgili ailem Ahmet KABUL ve Havva KABUL ile dünyalar tatlısı yeğenim Tarık Emir KABUL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hayatıma kattığınız güzellikler ve verdiğiniz manevi güç için her zaman minnettarım.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri.....2
Tablo 2. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFR kategorileri (11) 3
Tablo 3. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre albüminüri kategorileri (11).....3
Tablo 4. KBH risk faktörleri (KDIGO 2024) 6
Tablo 5. Proteinüri nedenleri 9
Tablo 6. İdrar albüminin, proteinin ve kreatininin biyolojik değişkenleri.....19
Tablo 7. İdrar örneklerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için uygulama standartları.....21
Tablo 8. Kalitatif testlerin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünü belirleme 34
Tablo 9. Kappa katsayılarının yorumlanması (125) 36
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri.....37
Tablo 11. Düşük (UC-Kontrol L) ve yüksek (UC-Kontrol H) seviye kontrol örneklerinde çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik (%CV) 38
Tablo 12. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen albümin düzeylerinin uyumu.....39
Tablo 13. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerin albümin düzeylerine göre gruplandırılması (cut-off 30 mg/L) 40
Tablo 14. Dipstick albümin tanısal performans değerleri (cut-off 30 mg/L) 41
Tablo 15. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen kreatinin düzeylerinin uyumu.....42
Tablo 16. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen ACR düzeylerinin uyumu 44
Tablo 17. Dipstick ACR tanısal performans sonuçları (cut-off 30 mg/g).....45
Tablo 18. ROC analizi ile elde edilen ACR cut-off değerinin tanısal performans sonuçları (cut-off 27,12 mg/g) 47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. GFR ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.....4
Şekil 2. Albümin kimyasal yapısı.....13
Şekil 3. Podosit hasarı sonucu gelişen albüminüri mekanizması 17
Şekil 4. Albüminin proksimal tübülden emilimi ve işlenmesi.....17
Şekil 5. Albüminin immünotürbidimetrik ölçümü.....21
Şekil 6. CMOS görüntüleme ünitesi 23
Şekil 7. CMOS görüntü sensörünün yapısı.....23
Şekil 8. CMOS sensörü ile elde edilen iki boyutlu grafik 24
Şekil 9. EFLM Avrupa İdrar Tahlili Kılavuzu albüminüri tarama algoritması 25
Şekil 10. ACR düzeylerine göre hastaların sınıflandırılması.....38
Şekil 11. İmmünotürbidimetrik albümin ölçümleri ile 1/reflektans albümin ölçümleri arasındaki korelasyon.....41
Şekil 12. İmmünotürbidimetrik kreatinin ölçümleri ile 1/reflektans kreatinin ölçümleri arasındaki korelasyon.....43
Şekil 13. Semikantitatif ACR'nin tanısal performans ROC eğrisi 45
Şekil 14. İmmünotürbidimetrik ACR ölçümleri ile dipstick ACR ölçümleri arasındaki korelasyon. 46
Şekil 15. Cut-off belirlemek için oluşturulan ROC eğrisi 47

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

NKF-KDOQI: Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi

KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

ACR: Albümin Kreatinin Oranı

e-GFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

TND: Türk Nefroloji Derneği

CREDIT: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması

GBD: Küresel Hastalık Yükü, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

AKI: Akut Böbrek Hasarı

ABH: Akut Böbrek Hastalığı

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

PCR: Protein Kreatinin Oranı

NIDDK: Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü

IFCC: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

ER: Endoplazmik Retikulum

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

EFLM: Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

ECLM: Avrupa Laboratuvar Tıbbı Konfederasyonu

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

LIS: Laboratuvar Bilgi Sistemi

ÖZET

Amaç: Yüksek albümin düzeyleri, kronik böbrek hastalığı riskini arttıran diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan hastaları erken evrelerde tespit etmek için kullanılır. Kantitatif analizlerle ölçülen idrar albümin, kreatinin ve albümin kreatinin oranı (ACR) referans yöntem olarak kabul edilir. Rutin dipstick yöntemi, hızlı ve düşük maliyetli olması nedeniyle geniş popülasyon taraması için kullanılır. Amacımız, dipstick yöntemiyle elde edilen albümin, kreatinin ve ACR verilerini immünotürbidimetrik yöntemle karşılaştırarak tanısal güvenilirliğini doğrulamaktır.

Gereç ve Yöntem: Spot idrarda eş zamanlı albümin ve ACR testi istenen 892 numune çalışmaya dahil edildi. Semikantitatif idrar albümin, kreatinin ve ACR verileri rutin idrar (UC-3500, Sysmex), kantitatif veriler ise rutin biyokimya (AU-5800,Beckman) analizörü ile elde edildi. Her iki yöntem ile elde edilen veriler kullanılarak ağırlıklı kappa uyum analizi ve tanısal doğruluk analizleri gerçekleştirildi. Ayrıca her iki testin güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) fiyatları kullanılarak maliyet etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: Düşük ve yüksek seviye kalite kontrol numunelerinin reflektans verileri ile elde edilen çalışma için %CV değerleri sırasıyla albümin için %0,18-%0,44 ve kreatinin için %1,27-%2,83 idi. Çalışmalar arası %CV değerleri albümin için %0,23-%0,59 ve kreatinin için %1,30-%3,73'tür. Dipstick yöntemiyle analiz edilen albümin, kreatinin ve ACR testlerinin kantitatif yöntemle arasındaki kappa uyum oranları sırasıyla 0,89, 0,68 ve 0,88 idi. Albümin ve kreatinin strip reflektans verileri ile kantitatif yöntem sonuçları arasında güçlü bir korelasyon elde edildi (r=0,929 ve r=0,954). Albümin ve ACR için duyarlılık ile özgüllük sırasıyla %98-67, %90-86; negatif prediktif değer (NPV) %96, %87'dir. Reflektans verileri kullanılarak gerçekleştirilen ROC analizi sonucunda ACR için cut-off 27,12 mg/g olarak belirlendi. Bu cut-off değeri tarama amacıyla kullanıldığında talep edilen idrar ACR testlerinin yaklaşık %60'ında kantitatif ölçüm gereksinimini ortadan kalkacak ve ekonomik tasarruf sağlanacaktır.

Sonuç: Tamamlayıcı metal oksit yarı iletken sensör (CMOS) teknolojisi kullanılarak albümin analizi gerçekleştirilen dipstick yöntemi, albüminüri analizi için güvenilir bir alternatiftir. Bu çalışmada, dipstick yöntemiyle analiz edilen albümin ve ACR'nin iyi bir duyarlılık ve NPV sahip olduğu ve bozulmuş böbrek fonksiyonunun erken tespiti için bir tarama testi olarak güçlü bir performansa sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: dipstick, albüminüri, albümin-kreatinin oranı, kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Aim: High albumin levels are used to detect patients with chronic diseases such as diabetes and hypertension, which increase the risk of chronic kidney disease, at early stages. Urine albumin, creatinine, and albumin-to-creatinine ratio (ACR), measured using quantitative analyses, are considered the reference method. The routine dipstick method is used for large-scale population screening due to its rapid and cost-effective nature. Our aim is to compare albumin, creatinine, and ACR data obtained by the dipstick method with those obtained using the immunoturbidimetric method to validate its diagnostic reliability.

Materials and Methods: A total of 892 samples with simultaneous spot urine albumin and ACR tests were included in the study. Semi-quantitative urine albumin, creatinine, and ACR data were obtained using a routine urine analyzer (UC-3500, Sysmex), while quantitative data were generated via a routine biochemistry analyzer (AU-5800, Beckman). Weighted kappa agreement analysis and diagnostic accuracy analyses were performed using the data obtained from both methods. Additionally, the cost-effectiveness of both tests was evaluated using the current pricing from the Healthcare Implementation Communiqué (SUT).

Results: The within-run %CV values obtained from the reflectance data of low- and high-level quality control samples were 0.18%-0.44% for albumin and 1.27%-2.83% for creatinine. Between-run %CV values were 0.23%-0.59% for albumin and 1.30%-3.73% for creatinine. The kappa agreement rates between the dipstick method and the quantitative method for albumin, creatinine, and ACR tests were 0.89, 0.68, and 0.88, respectively. A strong correlation was observed between the reflectance values of albumin and creatinine from the strip method and the results of the quantitative method (r=0.929 and r=0.954). Sensitivity and specificity for albumin and ACR were 98%-67% and 90%-86%, respectively, while the negative predictive values (NPV) were 96% and 87%. Based on the ROC analysis performed using reflectance data, a cut-off value of 27.12 mg/g was determined for ACR. When this cut-off value is applied for screening purposes, it eliminates the need for quantitative measurements in approximately 60% of the requested urine ACR tests, resulting in significant economic savings.

Conclusion: The dipstick method, utilizing complementary metal-oxide-semiconductor (CMOS) technology for albumin analysis, is a reliable alternative for albuminuria analysis. In this study, it was demonstrated that albumin and ACR analyzed by the dipstick method have good sensitivity and NPV, showing strong performance as a screening test for the early detection of impaired kidney function.

Keywords: dipstick, albuminuria, albumin-to-creatinine ratio, chronic kidney disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Albüminüri, albüminin birim zamanda (genellikle /24 saat) idrar yoluyla atılım miktarıdır (1).İdrar albümin düzeylerinin 30-300 mg/gün (albümin-kreatinin oranı 30 ile 300 mg albümin /g kreatinin) aralığında olması orta düzeyde artmış albüminüri olarak ifade edilirken idrar albümin düzeylerinin 300 mg/gün (albümin /kreatinin oranı 300 mg /g kreatinin) üzerinde ise ciddi düzeyde artmış albüminüri olarak tanımlanır (2,3).

Albüminüri, diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinin bir öngörücüsü, ayrıca endotel disfonksiyonunun bir belirteci (4), hipertansiyon ve kardiyovasküler mortalitenin de öngörücüsüdür (5).

Günümüzde idrar albümini ölçümü hem referans ölçüm prosedürünü hem de sertifikalı referans materyalleri içeren bir referans sisteminin olmaması nedeniyle standardize edilememiştir (6). İdrarda albümin çeşitli yöntemlerle tayin edilmektedir. Günümüzde laboratuvarda kantitatif albümin ölçümü için immünotürbidimetrik yöntem yaygın kullanılmaktadır.

Son yıllarda, yeni otomatik teknolojiler ve elektronik algılamadaki gelişmeler test stribi okuyucularının analitik hassasiyetini önemli ölçüde geliştirmiştir (7,8). Günümüzde test striplerinde semikantitatif albüminüri tayini için tamamlayıcı metal oksit yarı iletken sensör (CMOS) teknolojisi kullanılmaya başlanmıştır (9). Böylece idrar albümini, kantitatif yöntemden daha düşük hassasiyete ve maliyete sahip bir semikantitatif tarama aracı olan albümine özgü bir dipstick kullanılarak da ölçülebilir.

İdrar albümin analizi günümüzde sık talep gören bir laboratuvar testidir ve çeşitli hasta popülasyonlarında kullanılmaktadır. Hipotezimiz, böbrek hastalığı açısından taranan hastalarda kullanılan spot idrar albümini ve albümin/kreatinin oranı immünotürbidimetrik yöntem yerine güvenilir bir şekilde dipstick yöntemi ile ölçülebilir. Bu amaçla idrarda albümin ölçümü için, biyokimya laboratuvarımızda kullanılan immünotürbidimetrik yöntem ile dipstick yöntemin analitik performanslarının karşılaştırılması hedeflendi. Ayrıca bir tarama aracı olarak kullanılması durumunda olası maliyet verimliliği değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m^2' nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (10).

KDIGO, 2024 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH tanı kriterleri güncellenmiştir. Tablo 1'de, kılavuzda yer alan KBH kriterleri gösterilmiştir (11).

Tablo 1. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri

KBH tanı kriterleri	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (ACR≥ 30mg/g [≥ 3 mg/mmol]
	İdrar sediment anormallikleri
	Kalıcı hematüri
	Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFR	eGFR <60 ml/dk/1,73 m^2 (GFR kategorisi G3a-G5)
ACR: *albümin-to-creatinine ratio* (albümin kreatinin oranı) eGFR: *estimated glomerular filtration rate* (tahmini glomerüler filtrasyon hızı)	

2.1.2 Evreleme

KBH, böbrek hasarına yol açan neden, GFR kategorisi (G1-G5) ve albüminüri kategorisine (A1-A3) göre sınıflandırılır (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFR kategorileri (11)

GFR kategorisi	eGFR (ml/dk/1,73 m^2)	Tanım
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 3. 2024 yılı KDIGO kılavuzuna göre albüminüri kategorileri (11)

Kategori	**AER (mg/24 h)**	**ACR**		**Tanım**
		(mg/mmol)	**(mg/g)**	
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Şiddetli derecede artmış
AER: *Albumin excretion rate* (albümin atılım hızı) ACR: *albümin-to-creatinine ratio* (albümin kreatinin oranı)				

KBH tanısında kullanılan (Tablo 1'de belirtildiği gibi) birçok böbrek hasarı belirteci olmasına rağmen, risk sınıflandırması GFR ve albüminüriye dayanır (Şekil 1). Risk sınıflaması hastaların izlenmesi, eğitimi ve uygun tedavilerin seçiminde bir kılavuz olarak kullanılır. KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi ve buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol göstericidir. Ayrıca, KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkilediği için böbrek hastalığının etiyolojisinin belirlenmesine de çaba gösterilmelidir. Etiyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır (12).

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Şiddetli derecede artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorileri (ml/dk/1,73 m²)	**G1**	≥90	Normal ya da yüksek			
	G2	60-89	Hafif azalmış			
	G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış			
	G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış			
	G4	15-29	Şiddetli azalmış			
	G5	<15	Böbrek yetmezliği			

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri yoksa)

Sarı: Orta derecede artmış risk *Turuncu:* Yüksek risk *Kırmızı:* Çok yüksek risk

Şekil 1. GFR ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (KDIGO 2024)

2.1.3 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının insidansını ve prevalansını belirlemek zordur, çünkü erken ve orta evrelerde genellikle hastalık semptom göstermemektedir. Bu yüzden toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır (12). Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar küresel KBH insidansının %10-16 ve mikroalbüminüri insidansının %6-14 olduğunu göstermektedir. Hill ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmasına göre, dünyada erişkin popülasyonun %13,4'ün de KBH saptanmıştır (13).

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT) ile ülkemizde KBH prevalansı ve komorbidite sıklığı belirlenmiştir. İlk aşama 18 yaşın üzerinde 10.748 kişi üzerinde yapılmıştır ve Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur. Ülkemizde

her altı ile yedi kişiden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. Hastaların %5,1'inde eGFR düşük (<60 ml/dk/1,73 m^2) idi. Yani her 20 yetişkin bireyden birisinde ciddi böbrek hastalığı olduğunu görülmektedir. Aynı çalışmada mikroalbüminüri oranı %10,2 iken makroalbüminüri oranı %2 bulunmuştur. Bu sonuçlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KBH'nin önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir (14).

Ülkemizde erkeklere (%12,8) göre kadınlarda (%18,4) daha yüksek oranda KBH prevalansı saptanmıştır (14). Hill ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında küresel KBH prevalansı kadınlarda %14,6 ve erkeklerde %12,8 bulunarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (13). Her iki cinsiyette yaş ile KBH riski belirgin şekilde artmaktadır ve 40 yaş altında bu oran %10'dan az iken 80 yaş üzerinde %50'nin üstüne çıktığı görülmüştür (14).

Küresel Hastalık Yükü, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması (GBD), 1990'dan günümüze kadar 204 ülkede yaş ve cinsiyete göre 350'den fazla hastalık ve yaralanmadan kaynaklanan erken ölüm ve sakatlık verilerini bir araya getirmektedir (15). Bu çalışmaya göre, KBH nedeniyle meydana gelen ölümler 2016 yılında 16. sırada yer alırken 2021 yılında 9. sıraya çıkmıştır. 2040 yılına kadar daha da yükselip 5. küresel ölüm nedeni olacağı beklenmektedir (16–18). Bu yüzden KBH, en hızlı artış gösteren hastalık yükleri arasında yer almaktadır. KBH'nin tahmini yıllık maliyeti oldukça yüksektir ve Avrupa'da yıllık >140 milyar € ve ABD'de >130 milyar $ olduğu tahmin edilmektedir (19,20). Bu yüzden sağlık ekonomisi üzerindeki etkisini azaltmak için önleyici girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4 KBH Risk Faktörleri ve Etiyolojisi

Özellikle yüksek risk grubundaki kişilere uygulanan tarama testleri ile hastalığın erken evrede tespit edilmesi, ilerlemesinin engellenmesi ve KBH'nin olumsuz sonuçlarının azaltılması açısından risk faktörlerini belirlemek çok önemlidir (12).

KBH için en öncelikli risk grupları hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara (KVH) sahip kişilerdir. İkinci önemli grup ise yakın zamanda akut böbrek hasarı (AKI) veya akut böbrek hastalığı (ABH) geçirmiş, eGFR veya albüminüri ile henüz evrelendirilmemiş KBH tanısı alan kişilerdir. KBH için değerlendirilmesi gereken öncelikli risk grupları Tablo 4'te özetlenmiştir (11).

Tablo 4. KBH risk faktörleri (KDIGO 2024)

Ortak risk faktörleri	Hipertansiyon
	Diyabet
	Kardiyovasküler hastalıklar (kalp yetmezliği dahil)
	Akut böbrek hasarı/hastalığı öyküsü
KBH prevalansının yüksek olduğu coğrafi bölgelerde yaşayan kişiler	Endemik KBH bölgeleri
	APOL1 genetik varyantlarının yüksek prevalansına sahip bölgeler
	Çevresel maruziyetler
Genitoüriner hastalıklar	Yapısal idrar yolu hastalıkları
	Tekrarlayan böbrek taşları
Kronik inflamatuar hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus
	Vaskülit
	HIV
İyatrojenik	İlaç ile ilişkili nefrotoksisite
	Radyasyon nefriti
Aile öyküsü/KBH ile ilişkili bilinen genetik varyant	Tanımlanmış nedene bakılmaksızın böbrek yetmezliği
	Genetik anormallikle ilişkili olduğu bilinen böbrek hastalığı (örn. PKD, APOL1 aracılı böbrek hastalığı ve Alport sendromu)
Gestasyonel durumlar	Erken doğum
	Düşük doğum ağırlığı
	Preeklampsi/eklampsi
Mesleki maruziyet	Kadmiyum, kurşun ve cıva maruziyeti
	Polisiklik hidrokarbonlar
	Pestisitler

APOL1: Apolipoprotein L1 *PKD:* Polikistik böbrek hastalığı

KBH'ye yol açan nedenler ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Eskiden KBH'nin en önemli etiyolojik sebebi glomerülonefrit iken günümüzde en sık diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardır (21). Ülkemizde de benzer bir tablo görülmektedir. TND'nin Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde de KBH nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları artmış, glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefritlerin oranları ise azalmıştır (22).

2.1.5 KBH Önleme ve Kontrol

KBH için diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, obezite, aile öyküsü ve ileri yaş en önemli risk gruplarıdır. Günümüzde serum kreatinin ölçümü, eGFR hesaplanması ve idrarda albümin ölçümü gibi hızlı, basit ve maliyeti düşük testler ile KBH'nin erken tanısı mümkündür. Güncel kılavuzlarda KBH açısından özellikle yüksek riskli gruplardaki kişilerin mutlaka taranması önerilmektedir (12). Böylece yapılan çalışmalarda, özellikle diyabet ve hipertansiyona yönelik etkin tedavi ve düzenli takipler ile KBH ilerlemesinin önemli oranda engellenebildiği gösterilmiştir (23,24).

Diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (25). Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) ve KDIGO diyabet hastalarının KBH açısından düzenli olarak taranmasını önermektedir (11,25,26). Tip 1 DM hastaları tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM hastaları ise tanı anından itibaren KBH açısından taranmalıdır. Tarama için idrar albümin kreatinin oranına tanı anında ve daha sonra yılda bir kez bakılmalıdır. Eğer hastada KBH varsa 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tarama esnasında bakılan bir diğer parametre ise serum kreatinin ölçümü ve eGFR hesaplanmasıdır. Bu da yine tanı anında ve daha sonra yılda bir kez bakılmalıdır. Eğer eGFR<60 ml/dk/1,73 m^2 ise ABH dışlamak için bir hafta sonra tekrardan ölçüm yapılmalıdır. Tekrarlanan ölçüm ile önceki arasında anlamlı bir fark yok ise, KBH tanısı için üç ay içerisinde minimum iki ölçüm daha yapılmalıdır. Eğer KBH varsa eGFR ölçümleri 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır (25).

KBH açısından öncelikli risk gruplarından bir diğeri de kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerdir. Hem albüminüri hem de azalmış eGFR, KVH ile ilişkili morbidite ve mortalite açısından önemli sonuçları olan yüksek kardiyorenal risk faktörleridir (27). Bu yüzden, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2021 KVH önleme kılavuzunda albüminüri ve eGFR ölçümü rutin değerlendirmenin bir parçası olarak önerilmektedir (28). Orta veya şiddetli evre KBH'yi gösteren ACR ve eGFR değerleri, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın, kişiyi yüksek veya çok yüksek KVH risk grubuna sokmaktadır (29). Albüminürinin kontrol altına alınması, eGFR değerlerinden bağımsız olarak böbrek ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (30,31). 2021 ESC kılavuzunda, 40 yaş üstü erkeklerin ve 50 yaş üstü kadınların (veya menopoz sonrası) albüminüri ile KBH açısından taranması önerilmektedir (29).

Dünyanın düşük ve orta gelirli bölgelerinde, KBH yükü ile yeterli sağlık hizmeti sağlanması arasında büyük bir uçurum vardır. KBH olan kişilerin büyük bir kısmı, laboratuvar, görüntüleme veya böbrek biyopsisi hizmetlerine erişimi kısıtlı olan, ilaçlara ulaşımının sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunmaktadırlar (32). Yapılan sistematik bir derlemede, bu ülkelerde spesifik uzmanlık alanlarına (örn, endokrinoloji, nefroloji vs.) yönelik uygulamalar yerine birinci basamak sağlık hizmetleri aracılığıyla gerçekleştirilen önlemlerin eGFR düşüşünü yavaşlatmada etkin olduğu gösterilmiştir (33). Bu yüzden kaynak erişiminin kısıtlı olduğu bölgelerde, ulaşılması kolay ve daha ekonomik olan serum kreatinin ölçümü, eGFR hesaplanması ve idrarda albümin ölçümü gibi testler ile KBH taraması ve takibinin yapılması daha etkin bir yaklaşımdır.

2.2 Proteinüri

İdrarda protein atılımının ölçümü, böbrek hastalıklarının tanısında ve sınıflandırılmasında önemli rol oynar (34). Az miktarda proteinüri, yani mikroalbüminüri bile olumsuz sonuçlarla ilişkilidir ve bu yüzden KDIGO kılavuzunda kronik böbrek hastalığının evrelendirilmesi kriterlerine dahil edilmiştir (11).

Yetişkin bireylerde normal koşullarda idrarda günlük protein atılımı <150 mg/gün veya protein-kreatinin oranı (PCR) <180 mg/g (20 mg/mmol)'dır (34,35). Protein atılımı yaklaşık %30 globülin, %30 albümin ve %40 diğer proteinlerden, özellikle de Tamm-Horsfall glikoproteininden (uromodulin) meydana gelir (36). Proteinüri her zaman bir böbrek hastalığı ile ilişkili değildir. Tablo 5'te proteinüri nedenleri özetlenmiştir (37). Bazı durumlarda kişilerde idrarda geçici proteinüri görülebilir. Bu duruma ortostatik proteinüri (38), yüksek ateşe bağlı proteinüri veya egzersiz proteinürisi (39,40) koşulları örnek olarak verilebilir. Tüm bu koşullar ortadan kalktığında toplanan sabah ilk idrar numunesinde proteinüri tespit edilmemelidir.

Tablo 5. Proteinüri nedenleri

Geçici	Fonksiyonel	Ateş
		Egzersiz
		Konjestif kalp yetmezliği
		Epileptik nöbetler
	Ortostatik	Sadece ayakta iken meydana gelir
	Yalancı	İdrar manipülasyonu (Munchausen sendromu)
Kalıcı	Pre-renal	İmmünoglobulin ağır ve hafif zincir atılımı (Bence-Jones proteinürisi)
		Myoglobinüri (rabdomyoliz)
		Hemoglobinüri (hemoliz)
	Renal	Glomerüler nefropatilerde albüminüri
		Nefrotoksik ilaçların neden olduğu düşük molekül ağırlıklı proteinüri, tübülo-interstisyel nefrit
		İskemi
		İlerlemiş böbrek hastalığında yüksek moleküler protein (IgG) atılımı
	Post-renal	İdrar yolu enfeksiyonu
		Post-renal kanama
		Prostat veya mesane hastalıkları
		Vajinal akıntı

Sağlıklı bir böbrekte, glomerüler bazal membran anyonik glikoproteinlerden oluştuğu için negatif elektrik yüklü moleküller için bir filtrasyon bariyeri görevi görür. Ayrıca podosit yapısı nedeniyle 50 kDa'dan büyük proteinlerin geçişi kısıtlanır. Glomerüler membrandan filtre olan daha küçük proteinler ve amino asitler ise tübülerden geri emilir. Böylece idrarda protein kaybı dengelenmiş olur (36).

2.2.1 Proteinüri Tipleri

Patolojik proteinüri iki ana mekanizmadan (veya ikisinin kombinasyonundan) meydana gelebilir: glomerüler filtrasyon bariyeri geçirgenliğinin artışı ve/veya tübüler geri emilimin bozulması (34). Bu yüzden proteinüri farklı kategorilere ayrılır: glomerüler (yüksek molekül ağırlıklı), tübüler (küçük molekül ağırlıklı), taşma (artmış serum protein konsantrasyonu) ve postrenal proteinüri (artmış böbrek atılımı/enfeksiyon vs.) (36).

2.2.1.1 Glomerüler proteinüri

Glomerüler hasar sonucunda bazal membranın seçici geçirgenliği bozulur. Bu yüzden albümin, transferrin, prealbümin, IgG gibi büyük molekül ağırlığına sahip proteinlerin idrarla atılımı artar. Tübüler fonksiyon normal olduğu için küçük moleküler ağırlığa sahip proteinlerin çoğu geri emilir (41). Klinikte en sık karşılaşılan proteinüri tipidir ve en önemli sebebi diyabettir. Diyabet hastalarının yaklaşık %10-30'unda glomerüler proteinüri meydana gelir (42,43).

2.2.1.2 Tübüler proteinüri

Glomerüler bazal membrandan filtre olan düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β-2 mikroglobulin, amilaz vs.) tübüler zedelenme sonucunda idrarla atılımı artar. Ayrıca hasara uğramış tübülerin fırçamsı kenarlarının parçalanması sonucunda idrara N-asetil glukozamin ve lizozim gibi enzimler salınır. Benzer şekilde, distal tübül ve henle kulpunun çıkan kolunun işlevinin bozulması da idrarda fazla miktarda Tamm-Horsfall proteini saptanmasına yol açar (44).

Tübüler proteinüri zamanla altta yatan hastalığa bağlı böbrek hasarı nedeniyle glomerüler proteinüriye dönebilir (41).

2.2.1.3 Taşma proteinüri

Multipl miyelom, bening monoklonal gamapati gibi bazı hastalıklar küçük molekül ağırlığına sahip plazma proteinlerinin (Ig hafif zincir) aşırı üretimiyle karakterizedir (45). Proteinlerin glomerülden fazla filtre olmaları ve tübüler emilim kapasitesinin üzerine çıkması sonucu meydana gelen proteinüridir. Benzer şekilde rabdomyoliz gibi kas travmalarında açığa çıkan myoglobinüri; hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülebilen hemoglobinüri; dissemine intravasküler koagülopati durumunda oluşan fibrin yıkım ürünleri bu grupta yer alır (41).

2.2.1.4 Postrenal proteinüri

Üriner sistem enfeksiyonu sırasında gelişen inflamasyon, idrar yollarındaki kanama, malignite sonucunda idrarda protein atılımı ile karakterize proteinüridir. İdrar sedimentinin mikroskobik olarak incelenmesiyle tanı doğrulanır (41).

2.2.2 Proteinüri Değerlendirilmesi

Böbrek hastalığının tanısında ve takibinde total protein ölçümü yıllardır kullanılmıştır. Ancak total protein ölçümü, KBH için hassas bir tarama sağlayamamaktadır, fakat albüminin atılımının olmadığı proteinüri taramasında oldukça yararlıdır (46).

Yeni başlayan nefropati gibi glomerüler hastalığın tespiti için hassas bir gösterge olan albüminüriye ihtiyaç duyulmaktadır. Albümin atılım miktarı, glomerüler filtrasyon hızında henüz azalma olmamışken artar ve bu durum albüminürinin prediktif önemini vurgular (47).

Albümin, fizyolojik koşullarda bir miktar idrarda bulunan ve böbrek hastalığı durumunda idrardaki konsantrasyonu artan bir tür plazma proteinidir (11). KDIGO 2012 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda klinik terminoloji proteinüri yerine albüminüriye odaklanacak şekilde değiştirilmiştir (48), çünkü albümin birçok böbrek hastalığında idrar proteininin ana bileşenini oluşturmaktadır (46).

2.3 Albümin

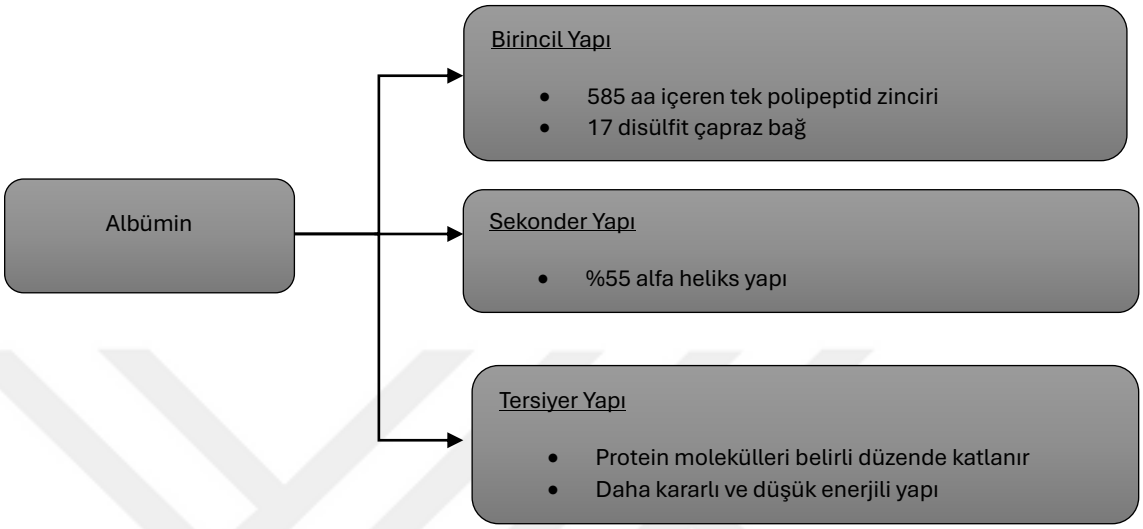
Böbrek hasarı olan hastaları belirlemek ve takibini yapmak için en yaygın kullanılan test idrarda albümin ölçümüdür (1). Günümüzde hala Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) ile Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) çalışma grubu tarafından idrar albüminin klinik kullanımı, ölçümü ve standardizasyonu çalışmaları sürdürülmektedir (49).

Albümin vücutta en fazla miktarda bulunan plazma proteinidir. Sağlıklı kişilerde toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %50-60'ını oluşturur (50,51).

2.3.1 Albümin Sentezi ve Yapısı

Albümin, başlangıçta insan serum albümin geni tarafından hepatositlerde 69,3 kDa moleküler ağırlığında, 609 amino asit kalıntısından oluşan preproalbümin olarak sentezlenir. Bu yapı N-terminal endoplazmik retikulum (ER) sinyal dizisi içerir. Sinyal dizisi yeni üretilen proteinin ER lümenine translokasyonunu kolaylaştırır, burada sinyal dizisi peptidaz tarafından uzaklaştırılır. 591 amino asit kalıntısından oluşan proalbümin meydana gelir. Daha sonra Golgi aparatında post-translasyonel modifiye edilir. Sonuç olarak insan albümini dolaşıma salınmadan önce N-terminalinden ilk 24 amino asit (1-18 sinyal peptidi ve 19-24 pro-peptid) ayrılır. Albümin proteini 585 amino asitten oluşur ve 66,5 kDa moleküler ağırlığa sahiptir (52,53).

Albümin esas olarak üç yapıdan oluşan, kalp şeklinde bir proteindir (Şekil 2) (54). Albümin 17 disülfit çapraz bağı ve yüksek oranda α-helikal yapı ile stabilize edilir, böylece denatürasyona dirençli bir molekül haline gelir (55).



Şekil 2. Albümin kimyasal yapısı

Albümin asidik amino asit içeriğine sahiptir, bu yüzden pH 7,35-7,4 aralığında ve yüksek sulu çözünürlük özelliği gösterir. İdrarın normal pH'ı (pH 5-8) albüminin şeklini etkilemez. Ancak pH 4'ün altında veya 8'in üstünde ise çoğu geri dönüşümlü olmak üzere büyük konformasyonel değişikliklere uğrar (55).

İdrar albüminin moleküler formu, plazma albümininden farklıdır. İdrarda bulunan üre, yüksek glukoz konsantrasyonu, askorbik asit, idrar yolu enfeksiyonlarındaki artmış nitrit düzeyi, pH, serbest radikaller vb. faktörler nedeniyle geniş bir iyonik etkileşime maruz kalır (56).

2.3.2 Albümin Fonksiyonu

Sağlıklı bir yetişkinde karaciğer tarafından günde yaklaşık 10-15 g albümin sentezlenir (50). Normal fizyolojik koşullarda albümin 20 gün gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir (57). Vücutta yaklaşık %30-40'ı intravasküler alanda, geri kalanı ekstravasküler alanda bulunur (50).

Albümin, vücudun kompartmanları arasındaki sıvı dağılımının ana düzenleyicisidir ve toplam plazma onkotik basıncının yaklaşık %70-80'ini sağlar (50).

Albümin, özellikle uzun zincirli yağ asitleri için taşıyıcı görevi görür. Plazmada albümin molekülü başına yaklaşık bir yağ asidi bulunur ancak bu oran stres, egzersiz, heparin tedavisi durumlarında artabilir (1). Ayrıca albümin birçok endojen (bilirubin, tiroksin), eksojen (ilaç, toksin), geçiş metal iyonları ve gaz (nitrik oksit) gibi çok sayıda hidrofobik molekülleri bağlayıp taşınmasını sağlar. Bunun sonucunda bu maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda önemli rol oynar (58,59). Normal plazma konsantrasyon değerleri içerisinde, albümin molekülü başına 1-2 Ca^{+2} ve 7-8 Cl^{-} iyonu bağlanır. Bu iyonların bağlanması pH bağımlıdır, bu yüzden idrardaki düzeyleri farklıdır (56,60).

Albüminin 34. amino asit kalıntısında sistein mevcuttur. Düşük bir pK değerine sahiptir ve bu yüzden plazmada diğer sülfidril içeren bileşiklerle reaktivite ve disülfit bağı oluşumuna neden olur (55,61,62). Böylece reaktif oksijen türlerinin (ROS) güçlü bir temizleyicisi olarak görev alır. Ayrıca albümin molekülünün N-terminal kısmında bakır, kobalt, nikel, çinko ve demir gibi çeşitli metal iyonlarını bağlama özelliği mevcuttur. Dolayısıyla bu iyonlar tarafından serbest radikal üreten birçok kimyasal reaksiyon da engellenir. Sonuç olarak albümin, vücut dolaşımındaki antioksidan sistemi temsil etmektedir (58,63,64). Oksidatif hasarı azaltarak ve inflamasyonu düzenleyerek endotel tabakasının stabilizasyonuna ve normal kapiller geçirgenliğin korunmasına katkıda bulunur (65,66).

Plazmada albümin moleküllerinin %1-10'u glikoz ile reaksiyona girerek glikasyona uğrar ve diyabet hastalarında bu konsantrasyonlar artar (55,67). Glikolize albümin formunun tübüler geri alımı düşük olduğu için idrarda plazmadan daha yüksek düzeyde glikolize albümin bulunmaktadır (67).

2.3.3 Albümin Yıkılması

Albüminin yıkımı vücuttaki farklı organlarda meydana gelir. Yıkımın büyük kısmı (%40-60) deri ve kas dokusunda gerçekleşirken, karaciğer, kemik iliği ve endotel hücrelerinde de meydana gelmektedir (68–70). Sağlıklı 70 kg'lık bir yetişkinde günlük yıkılan albümin miktarı yaklaşık 14 g'dır (70).

Böbreklerde albüminin yaklaşık %10'unun yıkıldığı gösterilmiştir (68). Sağlıklı kişilerde idrarda albümin kaybı minimal düzeydedir (<20 mg/gün) (46). Böbreklerde albümin çok az sentezlendiği ya da hiç sentezlenmediği için idrarla albümin atılımı glomerüler filtrasyon ve proksimal tübülden geri emilim arasındaki dengeyi yansıtır (71). Normal glomerüllerde albümin filtrasyonu oldukça sınırlıdır ve filtrelenen albümin proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilip parçalanır (72). Filtre edilmiş albüminin geri emilmemiş küçük bir kısmı, idrarla atılmadan önce lizozomal degradasyona uğrar ve peptit parçaları açığa çıkar (73).

Boyut dışlama kromatografisi ile idrarda 200-10000 Da ağırlığında albümin peptit parçaları tespit edilmiştir(74). Bu peptit parçalarının bir kısmı böbrek hasarı olan hastalarda birikir. Mikroalbüminürinin düzeyi, intakt ve parçalanmış albümin formları arasındaki dengeye bağlı olarak değişir (50).

2.4 Albüminüri

İdrarda albümin fazlalığı yani albüminüri, 40 yılı aşkın bir süredir böbrek hastalığının esas belirteci olarak kabul edilmektedir. Çünkü bu durum böbreklerin normal fizyolojik görevini yerine getiremediğini ve idrar ile albümin atılımı olduğunu bize gösterir (74).

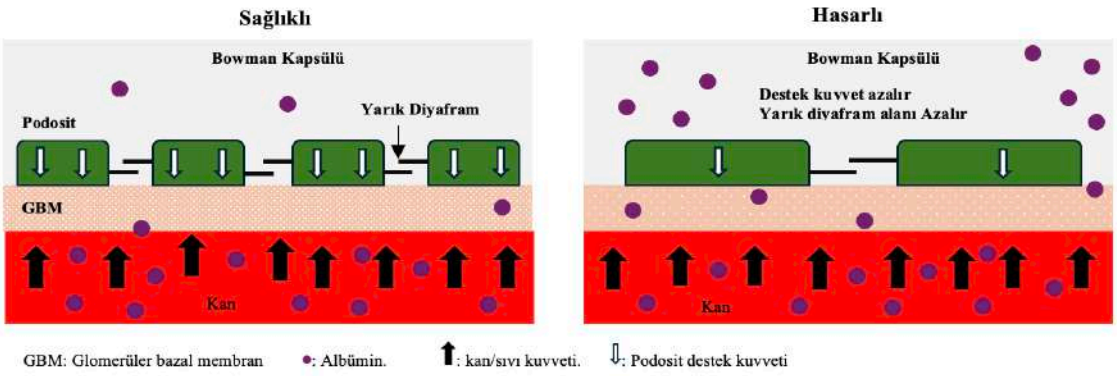
Albüminüri, albüminin birim zamanda (genellikle /24 saat) idrar yoluyla atılım miktarıdır (1). Normal albümin atılım hızı 30 mg/24 saatten azdır; 30 ile 300 mg/24 saat arasında orta derecede artmış albüminüri; 300 mg/24 saatin üzerinde ise ciddi derecede artmış albüminüri söz konusudur (11). Klinik uygulamada, 24 saatlik idrar toplama hasta için zahmetlidir ve birçok preanalitik hataya açıktır (75). Spot idrar örneğinde albümin ölçümü ve kreatinin başına oran (ACR) olarak ifade edilmesi daha sık kullanılır. Spot idrarda ACR, yetişkinlerde 24 saatlik idrar albümin atılım hızı ile iyi korelasyon gösterir (76). Spot idrarda ACR olarak ifade edilen albümin atılımının normal oranı 30 mg/g'ın altındadır; 30 ile 300 mg/g arasındaki ACR değerleri orta derecede artmış albüminüri ve 300 mg/g'ın üzerinde olduğunda ciddi derecede artmış albüminüri olarak kabul edilir (11).

2.4.1 Albüminüri Patofizyolojisi

Sağlıklı böbreklerde 3,3 g/gün albümin glomerüller tarafından filtre edilir ve bu albüminin yaklaşık 3,2 g/gün'ü tübülerden geri emilir (77). Bu yüzden idrarla bulunan albümin miktarı, glomerüler filtrasyon ve tübülden geri emilim arasındaki etkileşimi gösterir (71). Böbreklerde tübüler geri emilim kapasitesi aşıldığı zaman, idrarda daha yüksek konsantrasyonda albümin düzeyleri görülür. Bu yüzden, glomerüler filtrasyon hızı normal olsa bile tübüler hasar albüminüriye yol açmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda tübülere ulaşan albümin miktarı glomerüller tarafından kontrol edilir. Eğer glomerüler bir hasar var ise tübüler alana ulaşan albümin miktarı artar ve dolayısıyla tübülde geri emilim kapasitesi doygunluğa ulaşacağı için idrarda albümin konsantrasyonu artar (78).

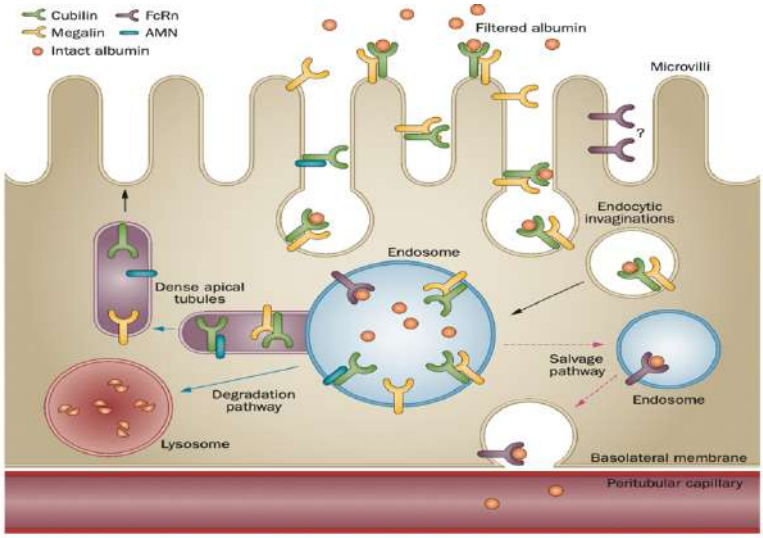
Glomerüler hasar sonucunda gelişen albüminüri için birkaç mekanizma gösterilmiştir (73). Moleküler büyüklük ve yük gibi faktörler serum proteinleri için önemli filtrasyon engelleri oluşturduğu hipotezi öne sürülmüştür. Bu yüzden, glomerüler gözenek boyutunu tahmin edebilmek için idrarda atılımı izlenen, bilinen çapa sahip dekstran molekülleri kullanılarak araştırmalar yapılmıştır (79,80). Dekstran çalışmalarının ve glomerüler bazal membrandaki anyonik glikoproteinlerin gözlemi, negatif yükün albümini iterek glomerül tarafından filtrelenmesini engelleyen elektrostatik bir bariyer oluşturduğunu göstermektedir (78).

Ayrıca, albümin filtrasyonu glomerüler podositler tarafından düzenlenir (81). Sağlıklı podositler, sadece küçük moleküllü solütlerin geçebileceği yarık diyafram bölgelerine sahiptirler. Şekil 3'te gösterildiği gibi, podositlerin hasar görmesi durumunda, ayaksı çıkıntılar yuvarlaklaşır ve destekleyici kuvvetler azalır. Bu durum, glomerüler bazal membranın albümin geçirgenliğini arttırır ve daha fazla albüminin idrara geçmesine izin verir (82,83). Bu mekanizma, yarık alan filtrasyonunun azaldığı ve nefronun glomerüler bazal membrandan küçük moleküllü solütleri uzaklaştırma kabiliyetinin azaldığı glomerüler böbrek hastalığındaki tipik klinik bulgularla uyumludur (78).



Şekil 3. Podosit hasarı sonucu gelişen albüminüri mekanizması (78)

Yapılan çalışmalarda normal glomerüllerde albümin filtrasyonunun sınırlı olduğu ve filtrelenen albüminin proksimal tübül hücreleri tarafından geri emildiği gösterilmiştir (71). Proksimal tübülden albümin geri emilimi hem klatrin bağımlı hem de reseptör aracılı endositoz yoluyla gerçekleşir (84–86). Endositoz yolu filtre edilen albümin gibi çeşitli ligandların temizlenmesinden sorumludur. Bu süreçte megalin reseptörü ile onun hücre dışı bağlanma parçası olan kubulin kullanılır (84,85). Albümin hücre içine alındıktan sonra, megalin endozomlar aracılığıyla tekrar hücre yüzeyine taşınırken (84), albümin lizozomlarda yapı taşı olan amino asitlere parçalanır ve tekrardan kan dolaşıma salınır (Şekil 4) (85).



Şekil 4. Albüminin proksimal tübülden emilimi ve işlenmesi (71)

2.4.2 Albüminüri Ölçümü

Sağlıklı kişilerde idrarda az miktarda albümin (<30 mg/gün) kaybedilir. İdrar albümin ölçümü, glomerüler membran geçirgenliği değişikliklerini göstermede idrar total proteini ölçümüne göre daha spesifik ve hassas bir belirteçtir (87–89). İdrar albüminin diyabet ve hipertansiyon gibi bazı sistemik hastalıklar ile ilişkili glomerüler hasarı tespit etmek için daha hassas bir test olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (90–92).

Günümüzde çoğu laboratuvarda total proteini ölçmek için türbidimetrik veya kalorimetrik yöntem kullanılır (75). Bu yöntemler tüm proteinler için eşit analitik özgüllük ve duyarlılığa sahip değildirler. Özellikle albümin ile, globulin ve diğer albümin dışı proteinlere kıyasla daha güçlü reaksiyon verme eğilimindedir (93–96). Ayrıca birçok yöntemde hatalı yüksek sonuçlara yol açabilen önemli interferanslar bulunmaktadır (96–98). İdrar total protein ölçümü için referans bir ölçüm prosedürü veya standart bir referans materyal bulunmamaktadır (https://jctlm.org/). Kullanılan yöntemlerin ve kalibratörlerin çeşitliliği, laboratuvarlar arası önemli farklılıklara neden olmaktadır (99–101).

İdrar albümini için sertifikalı bir referans materyal ve referans ölçüm prosedürü geliştirilmesi yönünde önemli gelişmeler olmaktadır (6,102). Ancak, henüz idrar albümini için de piyasada bulunan mevcut testler standardize değildir. Laboratuvarlar idrar albümini, kreatinin ve ACR için bir Dış Kalite Kontrol Programına kaydolarak tatmin edici bir performansa sahip olmalıdırlar. (11).

Böbrek hastalıklarının tanısında ve takibinde idrarda albümin ölçümünün yanında albümin kreatinin oranı da raporlanmalıdır. ACR raporu, tek başına albümin konsantrasyonu (mg/mmol veya mg/g) olarak sonuç vermeye kıyasla albüminürideki birey içi değişkenlikleri azaltır (103).

2.4.3 Albümin Atılımını Etkileyen Preanalitik Değişkenler

İdrarda albümin kaybını etkileyen birçok biyolojik ve analitik değişkenlikler vardır. Tablo 6'da böbrek hastalığından ayrı olarak idrar albümini etkileyen biyolojik faktörler özetlenmiştir (104). Bu faktörlerin hepsi KBH'nin tanısında hataya neden olabilmektedir.

İdrarda kreatinin atılımının da biyolojik değişkenlikleri mevcuttur. İdrar kreatinin konsantrasyonundaki değişiklik, albümin kaybından bağımsız olarak ACR değişikliğine yol açar. Bu yüzden, özellikle KBH için risk faktörü olmayan kişilerde pozitif test sonuçları doğrulanmalıdır (11).

Tablo 6. İdrar albüminin, proteinin ve kreatininin biyolojik değişkenleri

Faktör	ACR veya PCR yalancı yükseklik	ACR veya PCR yalancı düşüklük
İdrar albümin veya proteininde değişiklik		
Hematüri	İdrarda albümin ve proteini arttırır	
Menstrüasyon	İdrarda albümin ve proteini arttırır	
Egzersiz (104)	İdrarda albümin ve proteini arttırır	
Enfeksiyon (105,106)	Semptomatik idrar enfeksiyonları organizmalar tarafından protein üretimine neden olur	
Albümin dışı proteinler		Diğer proteinler albümin reaktif test stribi tarafından gözden kaçabilir.
İdrar kreatinin konsantrasyonunda değişiklik		
Cinsiyet	Kadınlarda idrarda kreatinin atılımı daha az olduğu için ACR ve PCR daha yüksektir	Erkeklerde idrarda kreatinin atılımı daha fazla olduğu için ACR ve PCR daha yüksektir
Ağırlık (107,108)	Zayıf kişilerde daha az idrarda kreatinin atılımı dolayısıyla yüksek ACR veya PCR'ye neden olabilir	Fazla kilolu kişilerde daha fazla idrarda kreatinin atılımı dolayısıyla yüksek ACR veya PCR'ye neden olabilir
Kreatinin atılımında değişiklikler	Akut böbrek hasarı veya düşük protein alımı ile düşük idrar kreatinin atılımı	Yüksek protein alımı veya egzersiz ile yüksek idrar kreatinin atılımı

2.4.3.1 Numune türü

İdrar albümini ölçümü için, 24 saatlik idrar numunesi altın standart olarak tercih edilen belirteçtir. Klinik uygulamada, 24 saatlik idrar toplama hasta için oldukça zahmetlidir; örneğin saklanması ve zamanlama doğruluğu gibi yanlış tanıya yol açabilecek birçok preanalitik hataya açıktır. Pratikte, spot idrar numuneleri albüminüri tanısı için tercih edilir, genellikle sabah ilk idrar numunesi kullanılır. Çünkü 24 saatlik albümin atılımıyla iyi korelasyon gösterir, birey içi değişkenliği azdır ve ortostatik (postüral) proteinüriyi dışlama imkânı sağlar. Eğer sabah ilk idrar numunesi alınamıyorsa rastgele spot idrar örneği kabul edilir. İdrar numunelerindeki albümin konsantrasyonu hidrasyondan etkilendiği için albümin kreatinin oranı ile raporlanması idrar konsantrasyonunu düzeltir (106,109–111). Spot idrar ACR, mevcut kılavuzlarda kullanılan belirteçtir ve KBH hastalarında albüminüri derecesindeki değişiklikleri izlemek için tercih edilen yöntemdir.

2.4.3.2 Numune saklama koşulları

İdrar numunesinde albümin analizi için uzun süreli saklanması ve stabilitesi hakkında farklı öneriler vardır. Yapılan çalışmalarda, idrar numunelerinin -80 °C'de dondurulduğunda uzun süre stabil olduğu gösterilmiştir (112–114). Bu sıcaklığın üzerindeki koşullarda, özellikle -20 °C'de dondurulmuş idrar numunelerinde albüminin çeşitli modifikasyonları tespit edilmiştir (112,115–117).

İdrar albümin analizi için, orta akımdan toplanan taze idrar numunesi tercih edilir. Albümin genellikle 2-8 °C'de 7 gün idrar numunesinde stabildir (109,116). Dondurulmuş idrar numunelerinde çökeltiler oluşabilmektedir. Bu yüzden çökeltiyi en aza indirmek için dondurulmuş idrar numuneleri 37 °C'de çözülmelidir (1).

KDIGO 2024 kılavuzunda idrar numunelerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için numune saklama koşullarını ve sonuçların raporlanmasını içeren uygulama standartlarına yer verilmiştir (Tablo 7) (11).

Tablo 7. İdrar örneklerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için uygulama standartları

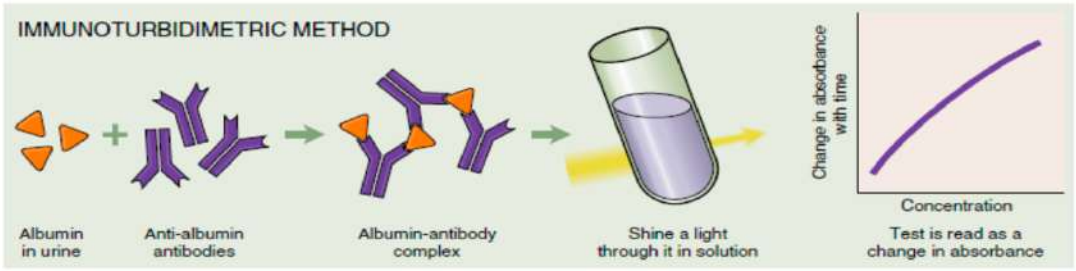
• Albümin ölçümü için taze idrar numuneleri tercih edilmelidir veya 4 °C'de en fazla 7 gün saklanmış numune kullanılabilir. • Numuneler -20 °C'de dondurularak saklanmamalıdır. • Random spot idrar numunelerinde ACR, idrar albümin konsantrasyonuyla birlikte raporlanmalıdır. • ACR, mg/mmol veya mg/g olarak (bir ondalık basamaklı şekilde) raporlanmadır. • İdrar albümini tayin etmek için kullanılan ölçüm yöntemlerinin analitik CV'si <%15 olmalıdır.
ACR: Albümin/kreatinin oranı CV: Varyasyon katsayısı

2.5 İdrar Albümininin Ölçüm Yöntemleri

İdrarda albümin, immünotürbidimetrik, immünonefelometrik, dipstick, yüksek performanslı likit kromatografi, tandem mass yöntemleriyle ölçülür (118).

2.5.1 İmmünotürbidimetrik Yöntem

Günümüzde laboratuvarda kantitatif albümin ölçümü için otomasyon kolaylığı nedeniyle immünotürbidimetrik yöntem yaygın kullanılır. Türbidite, bulanıklık demektir. Antialbümin antikorları, örnekteki antijenle reaksiyona girerek, bulanıklık oluşturur. Oluşan bulanıklık nedeniyle ışığın geçişinde azalma olur. Absorbe olan ışığın miktarı numune konsantrasyonu ile ilişkilidir (Şekil5) (119).



Şekil 5. Albüminin immünotürbidimetrik ölçümü

2.5.2 Dipstick Yöntemi

Yarı kantitatif albümin ölçümü için dipstick (idrar test çubuğu) yöntemi tercih edilir. Dipstick yönteminde yansıma teorisine göre ölçüm yapılır. İdrar test strip pedinin reaksiyon renginin yoğunluğu, test pedinin yüzeyinden yansıyan ışık miktarı ölçülerek tespit edilir. Yüksek bir analit konsantrasyonu düşük bir yansıma değerine karşılık gelir. %100 (beyaz) ile %0 (siyah) arasında bir aralıkta yüzde olarak ifade edilen yansıtma değeri, analit konsantrasyonuyla ters orantılıdır (120).

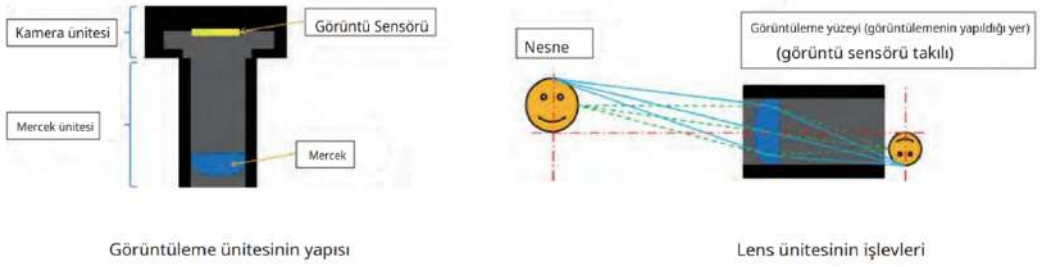
İdrar tahlili, klinik laboratuvarlarda en çok talep edilen analizlerden biridir. Çok fazla miktarda numune talebi önemli bir iş yükü yaratmaktadır ve sonuçların büyük bir kısmı negatif çıkmaktadır(8). Rutin idrar kimyasal analizi 11 parametreli dipstick yöntemi ile yapılır. Son yıllarda, yeni otomatik teknolojiler ve elektronik algılamadaki gelişmeler test stribi okuyucularının analitik hassasiyetini önemli ölçüde geliştirmiştir (7). Günümüzde test striplerinde kantitatif albüminüri tayini için tamamlayıcı metal oksit yarı iletken sensör (CMOS) teknolojisi kullanılmaya başlanmıştır (9). Hatta bu teknoloji sayesinde 5,5 mg/L'lik son derece düşük tespit limiti ile bu kimya analizörü, çok hassas bir otomatik tarama yöntemi sağlar (121). Bu durum idrar striplerine albümin parametresinin eklenmesine olanak sağlamıştır. Böylece idrar albümini, kantitatif yöntemden daha düşük hassasiyete ve maliyete sahip bir semikantitatif tarama aracı olan albümine özgü bir dipstick kullanılarak da ölçülebilir.

2.5.2.1 Tamamlayıcı metal oksit yarı iletken sensör (CMOS) teknolojisi

İnsan gözü yaklaşık 400-800 nm dalga boyu aralığını görünür ışık olarak algılar. Retinada farklı dalga boylarından bağımsız olarak üç tip fotoreseptör hücreleri (koni hücreleri) bulunur. Bu hücreler ana renkler olan kırmızı, yeşil ve mavi ışığı algılar. Tüm ana renklerin karışımı sonucunda beyaz renk meydana gelir. İnsanlar bu üç ana rengin birleştirilmesiyle oluşturulan geniş bir renk yelpazesini algılar (122).

İnsanlar bir nesneden yansıyan ışığın dalga boyunun karşılık geldiği rengi görür. Örneğin; kırmızı, yeşil ve mavi renk içeren beyaz ışık bir elma üzerine tutulduğunda, yeşil ve mavi emilir ve sadece kırmızı renk geri yansır. Bu da elmayı kırmızı renkte algılamamıza neden olur. İdrar test çubuğu ile yapılan ölçümlerde de aynı bu prensipten yararlanılır. Yani kırmızı, yeşil ve mavi renk yoğunluğunu ölçerek test şeridindeki bir pedin rengini analiz etmek mümkündür. İşte bunun için yansıyan ışığı algılayan renkli bir CMOS sensör kullanılmaktadır (122).

Görüntüleme sistemi, kamera ve lens ünitesi olmak üzere iki parçadan oluşur (Şekil 6). Kamera ünitesi, kamerayı kontrol eden, görüntüyü düzelten ve çıkışını veren bir elektrik devresine sahiptir. Lens ünitesi nesneden gelen ışığı toplar ve sensörün görüntüleme yüzeyinde bir görüntü oluşturur. Görüntü sensörü ışığı algılar, elektrik yüküne dönüştürür ve elektrik sinyali olarak işler (122).



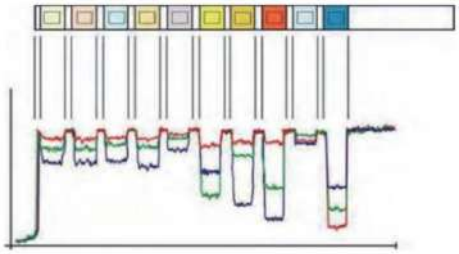
Şekil 6. CMOS görüntüleme ünitesi

Görüntü sensörü tarafından elde edilen şekil, küçük karelerden oluşur. Her küçük kareye piksel adı verilir. Bir görüntünün her pikseli kırmızı, yeşil ve mavi olmak üzere üç renkten oluşur. Görüntü bu piksellerin bir bileşimi olarak meydana gelir. Görüntü sensörü, piksellerdeki her bir rengin değerini belirler (Şekil 7) (122).



Şekil 7. CMOS görüntü sensörünün yapısı

Renkli bir CMOS sensör kullanarak test şeridi fotometrik olarak taranır ve tüm şeridin iki boyutlu görüntü verilerini elde edilir. Ölçüm için test şeridindeki renk yoğunluğuna bağlı olarak değişen yansıma değeri kullanılır. Her bir pedin yansıtma değeri, ped şeridinde bulunan beyaz taban filmi ile karşılaştırılarak elde edilir. Bu yansıtma değeri daha sonra bir kalibrasyon çizgisi kullanılarak ölçülen değere dönüştürülür (Şekil 8) (122).

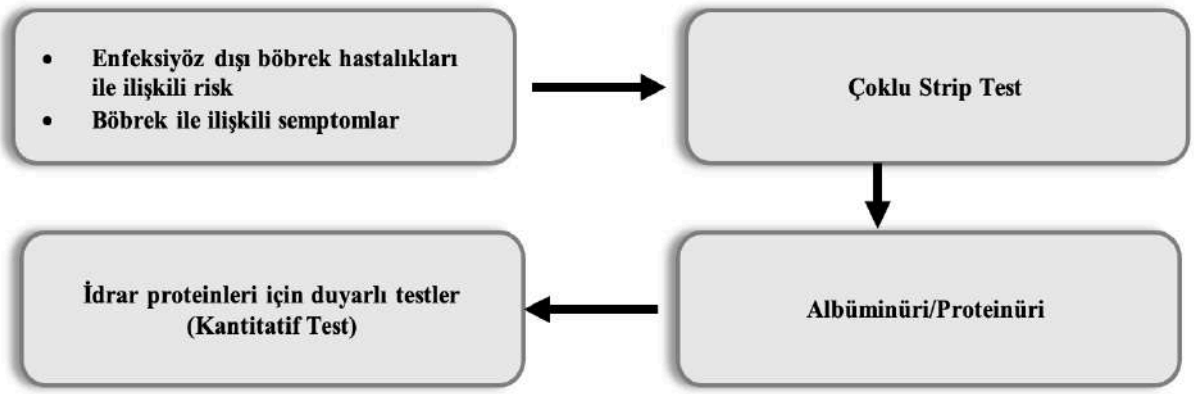


Şekil 8. CMOS sensörü ile elde edilen iki boyutlu grafik

2.6 Albüminüri Taraması

Böbrek hastalığının taranması, genellikle diyabet veya KVH gibi böbrek hastalığı riski yüksek kişilerde doğrudan böbrek semptomları bulunmasa bile önerilmektedir (26,29). Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan kişilerde hastalığın takibi ve prognozu açısından düzenli aralıklarla albüminüri düzeyine bakılmalıdır (11).

Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM) İdrar Tahlili Görev Grubu, 2023 yılında Avrupa Laboratuvar Tıbbı Konfederasyonu (ECLM) tarafından 2000 yılında yayımlanan Avrupa İdrar Tahlili Kılavuzunu, idrar tahlili ve idrar bakteri kültür testlerinin doğruluğunu artırmak ve yeni teknolojilerin geliştirilmesini desteklemek amacıyla güncellemiştir (37). Bu kılavuzda albüminüri taraması için önerilen algoritma Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. EFLM Avrupa İdrar Tahlili Kılavuzu albüminüri tarama algoritması (37)

Benzer şekilde KDIGO 2024 kılavuzunda hem idrar albümin ölçümü hem de glomerüler filtrasyon hızı değerlendirmesi kullanarak kronik böbrek hastalığı riski taşıyan ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerin test edilmesi önerilmektedir. Bunun için yetişkin ve çocuklarda sabah ilk orta akım idrar numunesinden;

Albümin için;

- Kantitatif yöntemle ölçülen idrar ACR veya
- Otomatik okuma yapan dipstick yöntemiyle ölçülen albümin ve ACR

Protein için;

- Kantitatif yöntemle ölçülen idrar protein-kreatinin oranı (PCR)
- Otomatik okuma yapan dipstick yöntemiyle ölçülen total protein analizi
- Manuel okuma yapılan dipstick yöntemiyle ölçülen total protein analizi

önerilmektedir (11).

Ayrıca strip analizi ile pozitif albüminüri ve/veya proteinüri saptanırsa bu sonuç kantitatif laboratuvar ölçümüyle doğrulanmalıdır ve idrar kreatininin ile oranlanarak raporlanmalıdır.

Dünyadaki en yüksek son dönem böbrek hastalığı (SDBH) prevalansına sahip Japonya'da proteinüri tüm okul çocuklarında ve 40 yaş üstü yetişkinlerde bir test stribi ile taranmaktadır. Geleneksel strip testi ile değerlendirilen proteinüri, SDBH'yi yüksek plazma kreatinin konsantrasyonundan daha iyi tespit ettiği gösterilmiştir. Tarama, yeni IgA nefropati vakalarının %68'ini yakaladığı için maliyet açısından etkili bulunmuştur (123).

Asya'da yapılan bir çalışmada, 5-10 mg/L seviyesinde hassas albüminüri taraması sonucunda toplumun %12-18'inde orta düzeyde albüminüri için pozitif sonuç elde edilmiştir. Bu tür taramaların sonrasında yapılacak ek tetkikler sonucunda oluşan maliyetler nedeniyle genel popülasyon için her zaman hassas albüminüri taraması önerilmemektedir (124). Bu yüzden maliyet etkin bir tarama programı için toplumda risk altındaki bireylerin taranması yönünde bir program uygulanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, metodolojik bir araştırmadır.

3.1 Araştırma Tasarımı

Bu çalışma; Kasım 2023 – Ağustos 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli klinikler tarafından eş zamanlı idrarda albümin ve albümin/kreatinin testi istenen ve analizi gerçekleştirilen 900 spot idrar örneği kullanılarak gerçekleştirildi. İdrarda albümin ölçümü için gelen ve rutin olarak immünotürbidimetrik yöntemle çalışılan spot idrarlardan belirlenen dışlama kriterleri uygulandıktan sonra elde kalan 892 örnek seçildi ve idrarda ACR düzeyi 0-30 mg/g olan 368 idrar, albümin düzeyi 30-300 mg/g olan 291 idrar ve >300 mg/g olan 233 idrar -80 ºC de dondurulduu. Dondurulan örnekler analiz zamanında çözdürülüp dipstick yöntemi ile çalışıldı ve yöntem karşılaştırılması gerçekleştirildi.

Hastalardan ilave idrar örneği alınmadı, hastaların kimlik bilgileri ile tıbbi kayıtları kullanılmadı ve hastalarla iletişim kurulmadı.

Çalışması tamamlanmış olan numuneler, bireysel ve çevresel risklerden korunması için "DEU Tıbbi Atık Toplama Yönergesi" ne göre imha edildi.

3.2 Kullanılacak Yöntemler

3.2.1 Örnek Toplama ve Saklama

DEÜ Merkez Laboratuvarında spot idrarda albümin ve ACR testi sarı kapaklı düz biyokimya tüplerinde immünotürbidimetrik yöntem ile analiz edildi. Sonuçlar raporlandıktan sonra kalan tıbbi atık niteliğindeki spot idrar örneklerinden hemoliz, lipemi, ikter düzeyleri negatif olan örnekler seçilerek 1,5 mL'lik eppendorf tüplerine ayrıldı ve analize kadar -80°C'de ışık almayacak şekilde saklandı.

3.2.2 Analiz Yöntemleri

DEÜ Merkez Laboratuvarı rutin biyokimya biriminde spot idrarda albümin testi immünotürbidimetrik ve kreatinin testi spektrofotometrik yöntemle analiz edilmektedir. Daha sonra laboratuvar bilgi sistemi tarafından albümin kreatinin oranı otomatik olarak hesaplanır. Hastaların spot idrar numuneleri immünotürbidimetrik yöntem ile çalışılıp raporlandıktan sonra dipstick yöntemi ile albümin ve kreatinin analizleri yapılarak yöntem karşılaştırması yapıldı.

3.2.2.1 İmmünotürbidimetrik Yöntem

DEÜ Merkez Laboratuvarı'nda spot idrarda albümin analizi "Beckman Coulter İdrar/BOS Albümin Assay" kiti kullanılarak "Beckman AU5800" oto analizöründe (Beckman Coulter, ABD) yapılmaktadır. İdrar/BOS Albümin reaktifi, albümin konsantrasyonunu türbidimetrik bir yöntemle ölçmek için kullanılır. Bu yöntemde, anti-insan serum albümin antikorları numunedeki albüminle birleşerek boyutları, şekilleri ve konsantrasyonlarıyla orantılı olarak ışık saçan immün kompleksler oluşturur ve çözünmez agregatlar açığa çıkar. Bu agregatların absorbansı numunedeki albümin konsantrasyonuyla orantılıdır.

Örnek Tipi: Bu analiz yöntemi için taze veya 24 saatlik idrar örnekleri uygundur. 2-8°C'de saklandığında 1 ay kararlıdır.

Teknik Değerler: Referans Aralık: <30 mg/L: Normal

30-300 mg/L: Orta derecede artmış

>300 mg/L: Ciddi derecede artmış

Analitik ölçüm aralığı: 7 – 450 mg/L (0.7 – 45 mg/dL)

Konsantrasyonu daha yüksek olan numuneler, rerun (tekrar çalışma) fonksiyonu aracılığıyla tayin edilir. Tekrar çalışma fonksiyonu ile numunelerin dilüsyonu 1:20 oranında dilüsyondur. Seyreltilen numune sonuçları otomatik olarak 20 faktörü ile çarpılır.

Klinik rapor edilebilir aralık: 7- 9000 mg/L (0.7-900 mg/dL)

Duyarlılık: LoB: 0.0mg/L (0.00mg/dL)
LoD: 0.7 mg/L (0.07 mg/dL)
LoQ: 7 mg/L (0.7 mg/dL)

Etkileşim:

- Hemoliz: 500 mg/dL hemoglobin düzeyine kadar interferans yoktur.
- İkter: 40 mg/dL bilirubin düzeyine kadar interferans yoktur.
- Kreatinin: 300 mg/dL düzeyine kadar interferans yoktur.

3.2.2.2 Spektrofotometrik Yöntem

DEÜ Merkez Laboratuvarı'nda spot idrarda kreatinin analizi "Beckman Coulter CREm reaktifi" kiti kullanılarak "Beckman AU5800" oto analizöründe (Beckman Coulter, ABD) yapılmaktadır. CREm reaktifi, kreatinin konsantrasyonunu Jaffe reaksiyonuna dayalı bir yöntemle ölçmek için kullanılır. Alkali pH'ta idrar numunesindeki kreatinin, pikratla reaksiyona girerek kırmızı renkte kreatinin pikrat kompleksi oluşturmaktadır (Jaffe reaksiyonu). Numune enjeksiyonundan yaklaşık 19 ile 25 s sonra 520 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülür. Oluşan rengin 520 nm'de verdiği absorbans artışı kreatinin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Örnek Tipi: Bu analiz yöntemi için taze veya 24 saatlik idrar örnekleri uygundur. 2-8°C'de saklandığında 6 gün kararlıdır.

Teknik Değerler: Referans Aralık:

Spot idrarda: E: 0-40 y: 24-392 mg/dL	41-120 yaş: 22-328 mg/dL
K: 0-40 y:16-327 mg/dL	41-120 yaş: 15-278 mg/dL
24 saatlik idrarda: E: 0,8-2,0 g/gün	K: 0,6-1,8 g/gün

Analitik ölçüm aralığı: 1 – 400 mg/dL

Konsantrasyonu daha yüksek olan numuneler, rerun (tekrar çalışma) fonksiyonu aracılığıyla tayin edilir. Tekrar çalışma fonksiyonu ile numunelerin dilüsyonu 1:5 oranında dilüsyondur. Seyreltilen numune sonuçları otomatik olarak 5 faktörü ile çarpılır.

Klinik rapor edilebilir aralık: 1-2000 mg/dL

Etkileşim:

- Hemoliz: 500 mg/dL hemoglobin düzeyine kadar interferans yoktur.
- İkter: 20 mg/dL bilirubin düzeyine kadar interferans yoktur.
- Lipemi: 500 mg/dL intralipid düzeyine kadar interferans yoktur.

3.2.2.3 İdrar Dipstick Yöntemi

DEÜ Merkez Laboratuvarı'nda spot idrarda albümin ve kreatinin analizi "MEDITAPE UC-11A strips (Sysmex, Kobe, Japonya)" kullanılarak "Sysmex UC-3500 (Sysmex, Kobe, Japonya)" otomatik kimya analizörü ile yapıldı. MEDITAPE UC-11A strip, albümin ve kreatinin konsantrasyonunu kuru kimya ölçüm prensibine dayalı analiz yapan bir yöntemdir. İdrar örneklerindeki albümin testi ölçülme prensibi albümine karşı özellikle duyarlı (ancak seçici olmayan) bir pH göstergesi olan tetrabromofenol mavisinin protein hatası ilkesine dayanır. Test şeridinde albümine ait 150 mg/L'ye kadar albümin aralığına sahip 10 µg tetrabromofenol mavisi içeren ve 10 g/L'nin üzerindeki albümin konsantrasyonları için 15 µg tetrabromofenol mavisi içeren iki ped bulunmaktadır. Ayrıca kreatinin testi de Benedict Behre yöntemi kullanılarak ölçülür. Bunun için strip üzerinde 10 ile 300 mg/dL ölçüm aralığına sahip kreatinin pedi bulunur.

Analizör, elde edilen albümin ve kreatinin değerleri üzerinden hesaplanan ve 30 mg/g'nin altında olduğunda "normal", 30 ila 300 mg/g arasında olduğunda "orta derecede artmış albüminüri" veya 300 mg/g'nin üzerinde olduğunda "ciddi derecede artmış albüminüri" olarak raporlanan semikantitatif ACR sonucu sağlar. Ayrıca, analizörde albümin ve kreatinin semikantitatif sonuçları sırasıyla 10, 30, 80 ve 150 mg/L ile 10, 50, 100, 200 ve 300 mg/dL olarak rapor edilir.

Teknik Değerler: Referans Aralık:

Kreatinin: 0,5-1,5 g/gün

Albümin: ≤ 23,8 mg/L

Analitik ölçüm aralığı

Kreatinin: 10-300 mg/dL

Albümin: 10-150 mg/L

Etkileşim:

- Kreatinin: Keton içeren idrarda daha düşük okuyabilir. Ancak yapılan çalışmalarda lityum asetoasetatın ≤ 30 mg/dL olmasının bir etkisi olmadığını gösterilmiştir.
- Albümin: İdrar pH ≥8, güçlü tamponlama etkisine sahip veya alkali mukus içeren idrarda yanlış yüksek sonuç verebilir. Kapta deterjan veya dezenfektan (kuaterner amonyum bileşiği veya klorheksidin) kalırsa test yanlış pozitif olabilir.
- Yüksek miktarda hemoglobin veya miyoglobin veya makroskobik olarak belirgin hematüri varlığında test yanlış pozitif olabilir. Test, semen içeren idrarda pozitif çıkabilir.
- Aşağıdaki proteinlerle ilgili olarak, parantez içinde gösterilen konsantrasyon seviyesine kadar herhangi bir etki gözlenmemiştir:
    - Lizozim (50 mg/L), α1-mikroglobulin (25 mg/L), β2- mikroglobulin (15 mg/L), prealbümin (200 mg/L), immunoglobulin (500 mg/L), α1- asidik glikoprotein (300 mg/L), haptoglobulin (25 mg/L), transferin (25 mg/L), α1- antitripsin (25 mg/L), Bence-Jones protein (100 mg/L) ve retinol bağlayıcı protein (15 mg/L)

3.3 Analiz Yönteminin Değerlendirilmesi

Yöntem karşılaştırmasında ideal olan performansı incelenecek yöntemin referans yöntem ile karşılaştırılmasıdır. Ancak her laboratuvar referans yönteme sahip olmayabilir. Bu durumda laboratuvarda kullanılmakta olan yöntem ile önerilen yöntem karşılaştırılabilir ve her iki yöntemden de eşdeğer performans sonucu alınırsa önerilen eski yöntemin yerini alabileceğine karar verilebilir.

Bu çalışmada DEÜ Merkez Laboratuvarında spot idrarda albümin analizinde rutin kullanımda valide edilmiş olan immünotürbidimetrik yöntem ile dipstick yönteminin ölçüm performansı açısından karşılaştırılması amaçlandı.

3.3.1 Kesinlik (İmprezisyon)

Kesinlik, tekrarlanabilirliktir. Yani aynı numunenin tekrarlanan ölçüm sonuçlarının birbiri ile uyuşmasıdır. Rastgele hata aralığını belirleme sürecidir. Kesinlik, varyasyon katsayısı (CV) cinsinden ölçülür. %CV'nin düşük olması tekrarlanabilirliğin yüksek olduğunu belirtir.

Çalışma içi Tekrarlanabilirlik (repeability): Bir numunenin sabit koşullar altında (aynı cihaz, kalibratör…) ve kısa zaman aralığında yapılan ölçüm sonuçlarının birbirine yakın olmasıdır.

Çalışmalar Arası Tekrarlanabilirlik (reproducibilty): Bir numunenin değişken koşullar altında, farklı cihazlarda, farklı kurumlarda ve farklı zamanlarda/günlerde yapılan ölçüm sonuçlarının birbirine yakın olmasıdır.

Bu çalışmada strip testlerinin imprezisyonunu değerlendirmek için:

- Çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik, ticari olarak temin edilebilen düşük seviye kontrol (UC-Control L / 10 mg/L) ve yüksek seviye kontrol (UC-Control H / >150 mg/L) materyalleri kullanılarak belirlendi.
    - Çalışma içi tekrarlanabilirlik için tek çalışmada en az 20 düşük seviye kontrol ve en az 20 yüksek seviye kalite kontrol örneği test edildi.

- Çalışmalar arası tekrarlanabilirlik için hem düşük hem de yüksek kalite kontrol örneği günde en az bir kez ancak 20 ardışık gün çalışıldı ve her biri için toplam 20 sonuç elde edildi.

% CV hesaplamak için yansıma değerleri kullanıldı.

- Kabul edilebilirlik kriterleri: Düşük ve yüksek seviye kalite kontrol örneklerinden elde edilen sonuçlar %CV'yi hesaplamak için kullanıldı ve üretici firma tarafından yapılan validasyon çalışması ile karşılaştırıldı.

3.3.2 Tanısal Doğruluk Performansının Değerlendirilmesi

Doğruluk, gerçek değer veya referans değer olarak kabul edilen değer ile bulunan değer arasındaki uyumun yakınlığıdır. Doğruluğun verifikasyonu, test sisteminin doğru ve geçerli sonuçlar ürettiğini belirleme sürecidir.

Öncelikle karşılaştırma veya referans yöntem belirlenir. Kalitatif testler için olası referans yöntemlere örnek olarak; kurum içi veya kurum dışı kantitatif yöntemler, bir referans laboratuvarının kullanımı, daha önce valide edilmiş bir yöntem kullanan başka bir laboratuvarla korelasyon, dış kalite kontrol numuneleri veya bilinen değerlere sahip ticari olarak hazırlanmış diğer referans materyallerin kullanımı verilebilir.

- Kabul edilebilir kriter
    - Kalitatif testlerin performansı en yaygın olarak duyarlılık ve özgüllük açısından tanımlanır. Aşağıdaki tablo, kalitatif bir testin sonuçlarını tanısal doğruluk kriterlerinin sonuçlarıyla karşılaştıran bir olasılık tablosudur. Tablonun her bir hücresindeki giriş, kenar boşluklarındaki etiketlere karşılık gelen numune sayısını temsil etmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Kalitatif testlerin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünü belirleme

Doğrulanan Yöntem	Tanısal Duyarlılık ve Özgüllük (Karşılaştırılan Yöntemden Elde Edilen Sonuçlar)		**Toplam**
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	**Doğru Pozitif (DP)**	**Yanlış Pozitif (YP)**	**DP+YP**
Negatif	**Yanlış Negatif (YN)**	**Doğru Negatif (DN)**	**YN+DN**
Toplam	**DP+YN**	**YP+DN**	**N**

- Duyarlılık (Sensitivite): [DP/(DP+YN)]x100
- Özgüllük (Spesifite): [DN/(YP+DN)]x100
- Pozitif Prediktif Değer (PPV): [DP/(DP+YP)]x100
- Negatif Prediktif Değer (NPV): [DN/(YN+DN)]x100
- Yukarıda hesaplanan sonuçlar, üreticinin test kiti prospektüsünde bulunan duyarlılık, özgüllük ve uyumluluk için belirttiği sonuçlar ile karşılaştırılır.
- Yöntemin doğru kabul edilebilmesi için sonuçların üreticinin sonuçlarına eşit veya daha yüksek olması gerekir.

- Dipstick yöntemin tanısal doğruluğu değerlendirmek için elde ettiğimiz veriler kullanılarak testin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri hesaplandı.

3.4 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- İmmünotürbidimetrik yöntemle spot idrarda eş zamanlı albümin ve ACR testi istenen numuneler

3.5 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Hemoglobin veya miyoglobin pozitif örnekler (≥5 mg/dL)
- Makroskobik hematürisi olanlar
- Yüksek spesifik gravitesi olanlar (SG ≥1.030)
- pH ≥8.0 olan

3.6 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişken: Spot idrar strip albümini, strip kreatinini, strip ACR *Bağımsız Değişken:* Yaş, cinsiyet, immünotürbidimetrik albümin, immünotürbidimetrik kreatinin, immünotürbidimetrik ACR

3.7 Maliyet Hesabı

Çalışma sonucunda ACR için en iyi tanısal doğruluğa sahip cut-off değeri belirlendi. Bu cut-off değerine göre bir yıl içerisinde % kaç hastada kantitatif ACR ölçümüne ihtiyaç duyulmayacak hesaplandı. Güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) fiyatları kullanılarak yıllık "%hasta maliyeti" hesaplandı.

3.8 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD), Microsoft Excel 16.69 ve MedCalc versiyon 23.1.1 kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler dağılım özelliklerine göre; ortalama (mean), standart sapma (SD), medyan, minimum ve maksimum değer olarak ifade edildi.

Albüminüriyi öngörmek için Merkez Laboratuvarı'nda rutin analizler için kullanılan Beckman Coulter AU5800 cihazından elde edilen sonuçlar kullanılarak

Sysmex UC-3500 ile elde edilen albümin ve ACR'lerin duyarlılığı, spesifitesi, pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV) değerlendirildi.

İki yöntem arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı. Eğer veriler normal dağılıma uyuyor ise Pearson korelasyon, normal dağılıma uymuyor ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. Dipstick yöntemiyle elde edilen değerler Y eksenine, spektrofotometrik yöntem ile elde edilen değerler X eksenine yerleştirilerek korelasyon analizleri gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kullanıldı.

Kategorik gruplar arasındaki uyumu (dipstick yöntem ile immünotürbidimetrik yöntem arasındaki uyum) analiz etmek için kappa katsayıları hesaplandı.

Tablo 9. Kappa katsayılarının yorumlanması (125)

κ (kappa katsayısı)	Tanım
<0	Hiç uyum yok
0,01-0,20	Önemsiz düzeyde uyum
0,21-0,40	Zayıf düzeyde uyum
0,41-0,60	Orta düzeyde uyum
0,61-0,80	İyi düzeyde uyum
0,81-1,00	Çok iyi düzeyde uyum

3.9 Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açıdan sakınca olmadığına dair onay alınmıştır (GOA/Karar No: 2023/10-03, Tarih: 19.10.2023) (Ek-1).

4. BULGULAR

Bu çalışmada, böbrek hastalığı açısından taranan hastalarda tanısal amaçlı kullanılan spot idrar albümin ve albümin kreatinin oranı ile immünotürbidimetrik ve dipstick yöntemin analitik performansları karşılaştırıldı.

4.1 Demografik Özellikler

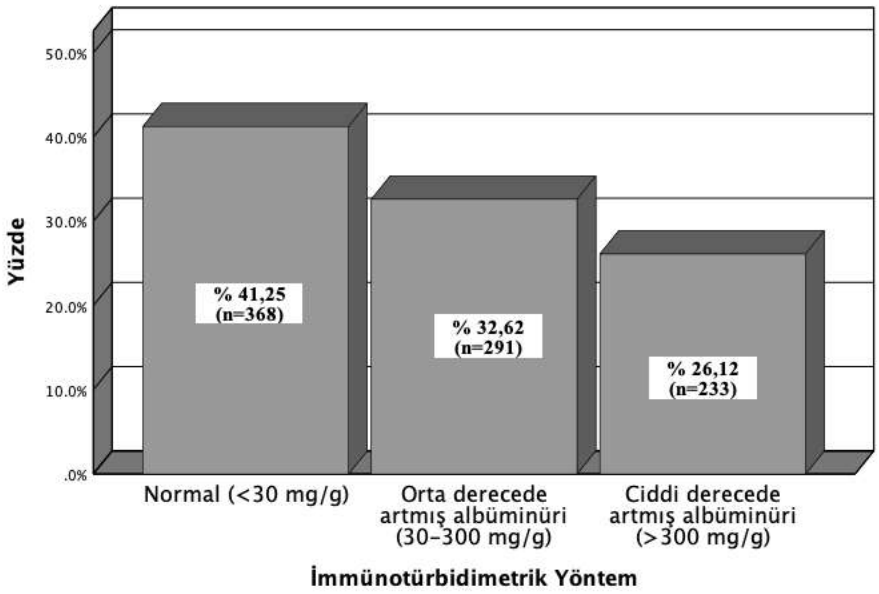
Çalışma, DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına gelen, eş zamanlı albümin ve ACR testi istenen 892 hastanın spot idrar numuneleri ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması 50,96±24,3 (0- 94) idi. Toplam 450 (%50,4) kadın hasta ve 442 (%49,6) erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların bölümlere göre sınıflandırılması ile her grubun yaş ortalaması ve cinsiyet oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri

Bölüm	N (%)	Yaş ort. ± SD (Aralık)	Cinsiyet (K/E)
Aile Hekimliği	2 (%0,2)	48± 28 (28-67)	1/1
Endokrinoloji	231 (%25,9)	60± 14 (19-94)	120/111
Gastroenteroloji	2 (%0,2)	65± 17 (53-77)	0/2
Genel cerrahi	3 (%0,3)	45± 11 (33-54)	2/1
Geriatri	2 (%0,2)	55± 21 (40-70)	1/1
Göğüs hastalıkları	2 (%0,2)	62± 3 (60-64)	0/2
İç hastalıkları	47 (%5,3)	57± 16 (21-88)	25/22
Kardiyoloji	11 (%1,2)	59± 15 (38-83)	4/7
Nakil-nefrit	108 (%12,1)	53± 14 (20-86)	50/58
Nefroloji	282 (%31,6)	66± 14 (18-90)	149/133
Onkoloji	3 (%0,3)	64± 13 (50-76)	2/1
Pediatri	45 (%5)	12± 5 (0-20)	20/25
Pediatrik Nefroloji	126 (%14,1)	10± 5 (0-17)	59/67
Romatoloji	21 (%2,4)	51± 19 (18-81)	14/7
Diğer	7 (%0,8)	54± 24 (14-77)	3/4

İmmünotürbidimetrik yöntemle çalışılan spot idrar numunelerinin ACR sonuçları, klinik karar noktalarındaki albüminüri miktarına göre sınıflandırılarak çalışma grupları belirlendi (Şekil 10). Daha sonra referans yöntem olarak kabul ettiğimiz immünotürbidimetrik yöntem ile çalışılan 892 spot idrar numunesi dipstick yöntemiyle de çalışıldı.



Şekil 10. ACR düzeylerine göre hastaların sınıflandırılması (immünotürbidimetrik yöntem)

4.2 Tekrarlanabilirlik

Tablo 11'de iki seviye kontrol örneğinin (UC-Kontrol L / UC-Kontrol H) çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik verileri sunulmuştur.

Tablo 11. Düşük (UC-Kontrol L) ve yüksek (UC-Kontrol H) seviye kontrol örneklerinde çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik (%CV)

Dipstick Yöntem	Albümin (%CV)	Kreatinin (%CV)
Çalışma İçi		
UC-Kontrol L	0,18	1,27
UC-Kontrol H	0,44	2,83
Çalışmalar Arası		
UC-Kontrol L	0,23	1,30
UC-Kontrol H	0,59	3,73

4.3 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Albümin Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, immünotürbidimetrik yöntem ile analiz edilmiş ve sonuçları raporlanmış 892 spot idrar numunesi dipstick yöntemiyle de çalışılmıştır. Dipstick yönteminde sonuçlar semikantitatif ve reflektans verileri olmak üzere iki şekilde raporlanmaktadır.

Dipstick yönteminin verilerinin immünotürbidimetrik yönteme ait kantitatif veriler ile karşılaştırılması iki farklı istatistiksel analizle değerlendirilmiştir. Sonuçlar, semikantitatif verilerle kategorik uyum için yapılan kappa analizi (Tablo 12) ve reflektans verileriyle gerçekleştirilen Spearman korelasyon analizi (Şekil 11) olarak sunulmuştur.

Her iki yöntem ile ölçülen ve dipstick yöntemin semikantitatif sonuçlarına göre kategorize edilen 892 albümin örneğinin karşılaştırılması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen albümin düzeylerinin uyumu

	Kantitatif Albümin				**Toplam**
	≤30 mg/L	**30-80 mg/L**	**80-150 mg/L**	**>150 mg/L**	
Semikantitatif Albümin					
≤30 mg/L	357*	124	3	0	484
30-80 mg/L	6	48*	56	6	116
80-150 mg/L	0	6	9*	65	80
>150 mg/L	0	1	2	209*	212
Toplam	363	116	80	212	**892**

- *Cohen ağırlıklı kappa katsayısı 0,899 (%95 GA: 0,885-0,912), p < 0,001*

Analiz sonucunda her iki yöntem ile elde edilen verilerin aynı kategorilerdeki uyum oranı %69,8 (623/892) ve ağırlıklı kappa katsayısı 0,899 (%95 GA: 0,885-0,912) elde edilmiştir.

Bireylerde idrarda albümin atılım miktarı <30 mg/L ise normal, ≥30 mg/L ise artmış albüminüri olarak değerlendirilmektedir. Bu cut-off değerine göre yapılan uyumluluk sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerin albümin düzeylerine göre gruplandırılması (cut-off 30 mg/L)

	Kantitatif Albümin		
	<30 mg/L	**≥30 mg/L**	**Toplam**
Semikantitatif Albümin			
<30 mg/L	245 (%27,5) *	10 (%1,1)	255
≥30 mg/L	118 (%13,2)	519 (%58,2) *	637
Toplam	363	529	892

- *Kappa katsayısı 0,688 (%95 GA: 0,640-0,736), p < 0,001*

Tablo 13'te gösterildiği gibi kantitatif yöntem ile elde edilen 363 (%40,7) ve 529 (%59,3) numunede albümin düzeyi sırasıyla <30 mg/L ve ≥30 mg/L olarak saptandı. Semikantitatif yöntem ile elde edilen albümin düzeyi toplam 255 (%28,6) numunede <30 mg/L iken 637 (%71,4) numunede ≥30 mg/L olarak ölçüldü. Aynı kategorideki albümin için iki yöntem arasındaki uyum oranı %85,7 (764/892) ve kappa katsayısı 0,688 (%95 GA: 0,640-0,736) olarak saptandı.

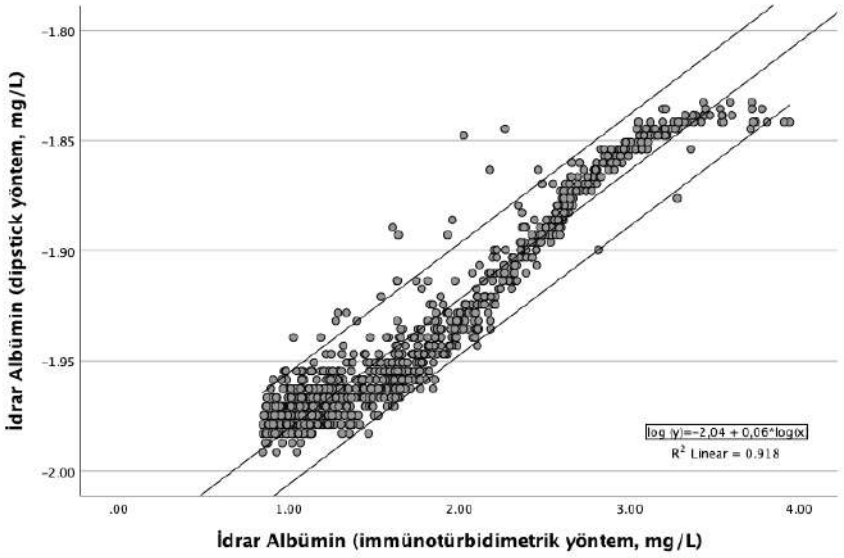
İmmünotürbidimetrik yöntem referans alınarak dipstick yöntemi ile analiz edilen 892 numunenin %1,9'unda (n=10) yanlış negatif ve %32,5'inde (n=118) yanlış pozitif albümin sonuçları elde edilmiştir.

Dipstick albümin için tanısal performans değerleri Tablo 14'te sunulmuştur (cut-off 30 mg/L).

Tablo 14. Dipstick albümin tanısal performans değerleri (cut-off 30 mg/L)

	Albümin (%95 GA)
Sensitivite (Duyarlılık)	% 98,11 (96,55 – 99,09)
Spesifite (Özgüllük)	% 67,49 (62,41 – 72,29)
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	% 81,48 (79,13 – 83,62)
Negatif Prediktif Değer (NPV)	%96,08 (92,96 – 97,85)
Pozitif Likehood Ratio (+LR)	3,02 (2,60 – 3,5)
Negatif Likehood Ratio (-LR)	0,03 (0,02 – 0,05)

Dipstick yöntemiyle elde edilen reflektans verileriyle iki yöntem arasındaki ilişki, Spearman korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. İmmünotürbidimetrik albümin ölçümleri ile 1/reflektans albümin ölçümleri arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon katsayısı= 0,929; p<0,001). İki çizgi, regresyon doğrusunun çevresindeki %95'lik güven aralığını göstermektedir.

Analiz sonucunda logaritmik referans albümin değerleri ile 1/reflektans albümin değerleri arasında pozitif yönde güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (r=0.929, p<0.001).

4.4 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Kreatinin Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Dipstick ve immünotürbidimetrik yöntem kullanılarak ölçülen ve dipstick yöntemin semikantitatif sonuçlarına göre kategorize edilen 870 kreatinin örneğinin karşılaştırılması Tablo 15'te sunulmuştur.

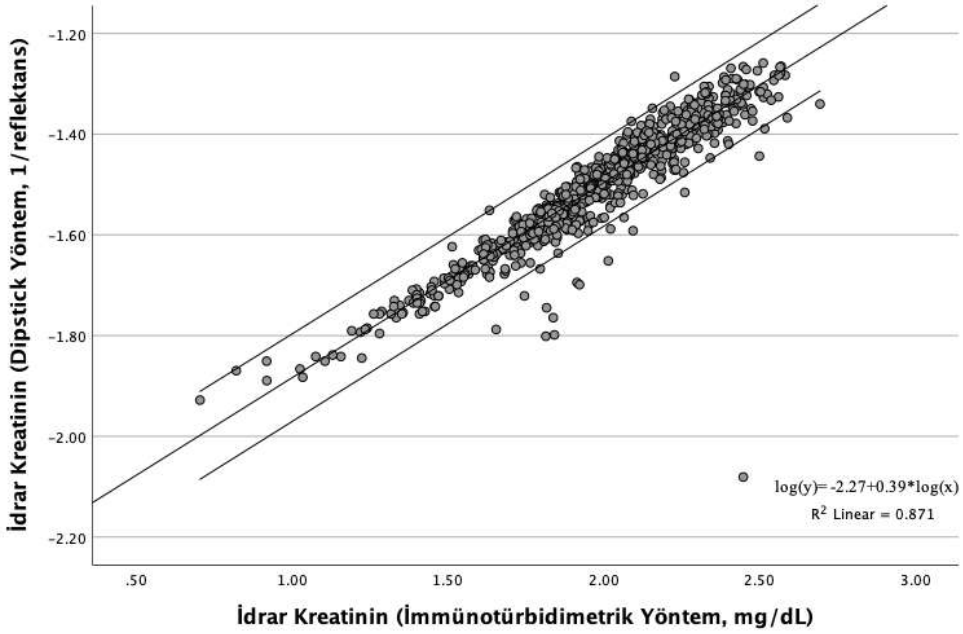
Tablo 15. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen kreatinin düzeylerinin uyumu

	Kantitatif Kreatinin				**Toplam**
	≤10 mg/dL	**10-50 mg/dL**	**50-100 mg/dL**	**>100 mg/dL**	
Semikantitatif Kreatinin					
≤10 mg/dL	4*	47	5	0	56
10-50 mg/dL	0	85*	196	7	288
50-100 mg/dL	0	0	115*	161	276
>100 mg/dL	0	0	0	250 *	250
Toplam	4	132	316	418	**870**

- *Cohen ağırlıklı kappa katsayısı 0,683 (%95 GA: 0,656-0,709), p < 0,001*

İmmünotürbidimetrik yöntemle >300 mg/dL olarak saptanan 22 idrar numunesi, dipstick yöntem ile tespit edilemediği için istatistiksel analize dahil edilmedi ve karşılaştırma için 870 idrar numunesi kullanıldı. Tablo 14'te gösterildiği gibi her iki yöntem ile elde edilen verilerin aynı kategorilerdeki uyum oranı %52,2 (454/870) ve ağırlıklı kappa katsayısı 0,683 (%95 GA: 0,656-0,709) olarak saptandı.

İmmünotürbidimetrik kreatinin ölçümleri ve 1/reflektans kreatinin ölçümleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. İmmünotürbidimetrik kreatinin ölçümleri ile 1/reflektans kreatinin ölçümleri arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon katsayısı= 0,954; p<0,001). İki çizgi, regresyon doğrusunun çevresindeki %95'lik güven aralığını göstermektedir.

Spearman korelasyon analizi sonucunda, veriler arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki gösterilmiştir (r=0,954, p<0.001). Bulunan yüksek korelasyon katsayısı strip yöntemi ile referans yöntem arasındaki ölçümlerin tutarlı olduğunu gösteren güçlü bir veridir.

4.5 İmmünotürbidimetrik (Kantitatif) ve Dipstick (Semikantitatif) Albümin Kreatinin Oranı Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Her iki yöntem ile ölçülen ve dipstick yöntemin semikantitatif sonuçlarına göre kategorize edilen 892 ACR örneğinin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Semikantitatif ve kantitatif yöntemlerle elde edilen ACR düzeylerinin uyumu

	Kantitatif ACR			
	<30 mg/g	**30-300 mg/g**	**≥ 300 mg/g**	**Toplam**
Semikantitatif ACR				
<30 mg/g (normal)	315 (%35,3) *	47 (%5,3)	0	362
30-300 mg/g (1,1+)	49 (%5,5)	185 (%20,7) *	7 (%0,8)	241
>300 mg/g (2,2+)	1 (%0,1)	23 (%2,6)	196 (%24,7) *	220
≥80 ve ≥150 mg/g (≥1+)	1 (%0,1)	18 (%2)	30 (%3,4)	49
Dilüe	2 (%0,2)	18 (%2)	0	20
Toplam	368	291	233	892

- *Cohen ağırlıklı kappa katsayısı 0,881 (%95 GA: 0,860-0,903), p < 0,001*

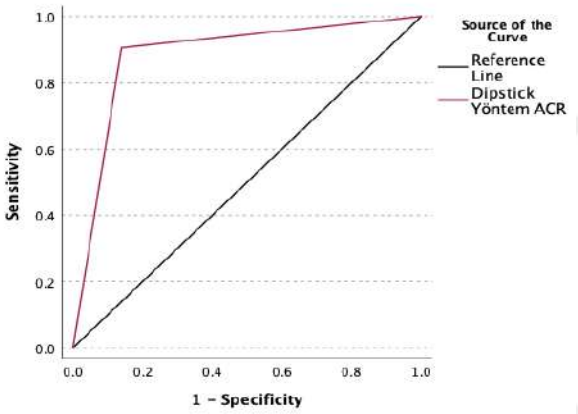
Dipstick yönteminde 362 (%40,6), 241 (%27) ve 220 (%27,4) numunede sırasıyla <30 mg/g, 30-300 mg/g ve >300 mg/g ACR sonuçları elde edildi. İmmünotürbidimetrik yöntemde ise 368 (%41,3), 291 (%32,6) ve 233 (%26,1) numunede sırasıyla <30 mg/g, 30-300 mg/g ve >300 mg/g ACR sonucu saptandı. Aynı kategorideki ACR için iki yöntem arasındaki uyum oranı %84,57 (696/823) ve ağırlıklı kappa katsayısı 0,881 (%95 GA: 0,860-0,903) olarak saptandı.

Dipstick yöntem ile analiz edilen 872 numunenin %5,4'ünde (n=47) yanlış negatif ve %5,8'inde (n=51) yanlış pozitif ACR sonuçları elde edildi.

Dipstick yöntemi ile yapılan analiz sonucunda cihazın dilüe olarak rapor ettiği 20 hastada (%2,2) ACR'nin tespit edilemediği gözlemlendi. Buna karşılık, immünotürbidimetrik yöntem ile tüm sonuçlar elde edilmiştir. Dipstick yöntemle elde edilen dilüe 18 numunenin, immünotürbidimetrik yöntem sonuçlarına bakıldığında klinik

olarak anlamlı albüminüri (ACR 30 mg/g'ın üzerinde) değerlerine sahipti. Bu yüzden test stripleri ile dilüe olarak rapor edilen numunelerin albümin, kreatinin ve ACR sonuçlarını değerlendirmek için kantitatif ölçüm ile yeniden test edilmesi önerilmektedir.

Kılavuzlarda önerilen böbrek fonksiyon bozukluğu tanısını belirlemede kullanılan ACR ≥30 mg/g cut off değeri esas alınarak yapılan ROC analizi Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Semikantitatif ACR'nin tanısal performans ROC eğrisi [AUC: 0,884 (%95GA: 0,859-0,909)]

ROC analiz sonuçlarına göre, dipstick yöntem ile elde edilen ACR ölçümleri immünotürbidimetrik yönteme karşı yüksek ayırt edici performans göstermiştir (AUC = 0,884).

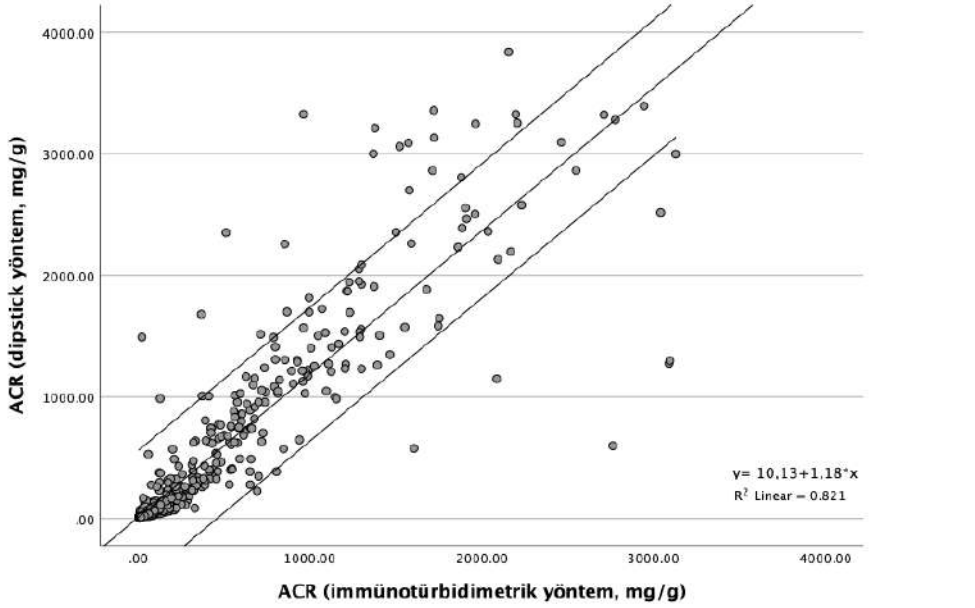
Dipstick ACR testinin tanısal performans sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir (cut-off 30 mg/g).

Tablo 17. Dipstick ACR tanısal performans sonuçları (cut-off 30 mg/g)

	ACR (%95 GA)
Sensitivite (Duyarlılık)	% 90,71 (87,84 – 93,10)
Spesifite (Özgüllük)	% 86,07 (82,09 – 89,45)
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	% 90 (87,45 – 92,08)
Negatif Prediktif Değer (NPV)	%87,02 (83,58 – 89,82)
Pozitif Likehood Ratio (+LR)	6,51 (5,04 – 8,41)
Negatif Likehood Ratio (-LR)	0,11 (0,08 – 0,14)

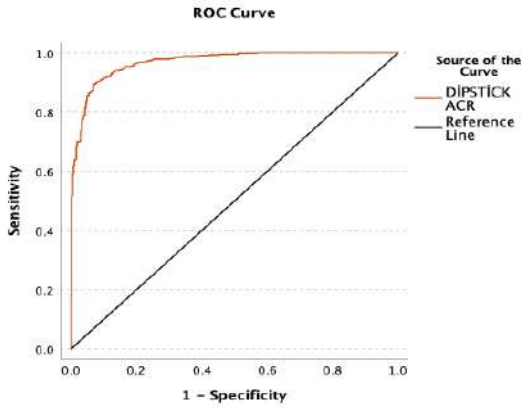
4.6 Cut-off Belirleme Çalışması

Bu çalışmada immünotürbidimetrik yönteme göre belirlenen regresyon formülü üzerinden dipstick yönteminin reflektans verileri tahmini kantitatif değerlere dönüştürüldü. Albümin için elde ettiğimiz "log(y)= -2,04 + 0,06*log(x)" regresyon formülünde reflektans verileri yerine konularak dipstick yönteminin tahmini kantitatif albümin değerleri hesaplandı. Kreatinin testi içinde "log(y)= -2,27 + 0,39*log(x)" regresyon formülünde benzer işlem gerçekleştirildi. Elde edilen tahmini albümin ve kreatinin verilerinden dipstick yönteminin kantitatif ACR hesaplandı. İki yöntem arasındaki ACR ölçümleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14. İmmünotürbidimetrik ACR ölçümleri ile dipstick ACR ölçümleri arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon katsayısı= 0,941; p<0,001). İki çizgi, regresyon doğrusunun çevresindeki %95'lik güven aralığını göstermektedir.

Referans yönteme göre belirlenen hasta ve sağlıklı gruplar kullanılarak dipstick yöntemi ile elde edilen tahmini ACR verilerinden optimal bir cut-off belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Analiz sonrasında testin duyarlılık ve özgüllüğünü en iyi gösteren cut-off noktası için "Youden indeksi" hesaplandı.



Şekil 15. Cut-off belirlemek için oluşturulan ROC eğrisi [AUC: 0.968 (%95GA: 0,958-0,978)]

ROC analiz sonuçlarına göre, yeni yöntem ile elde edilen ACR verileri referans yönteme karşı yüksek ayırt edici performans göstermiştir (AUC = 0.968) (Şekil 15). ROC eğrisinden elde edilen Youden İndeksi 'ne göre en iyi duyarlılık ve özgüllük dengesini sağlayan kesim noktası "27,12 mg/g" olarak hesaplanmıştır.

ROC eğrisinden elde ettiğimiz cut-off değerine göre albümin testinin tanısal performans göstergeleri Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. ROC analizi ile elde edilen ACR cut-off değerinin tanısal performans sonuçları (cut-off 27,12 mg/g)

	ACR (%95 GA)
Sensitivite (Duyarlılık)	% 89,12 (86,14 – 91,66)
Spesifite (Özgüllük)	% 93,21 (90,13 – 95,56)
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	% 94,92 (92,74 – 96,47)
Negatif Prediktif Değer (NPV)	%85,75 (82,46-88,51)
Pozitif Likehood Ratio (+LR)	13,12 (8,97 – 19,18)
Negatif Likehood Ratio (-LR)	0,12 (0,09-0,15)

4.7 Yaklaşık Maliyet Hesabı

Ocak-Aralık 2024 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden toplam 7431 spot idrar numunesi için albümin-kreatinin oranı test istemi yapılmıştır. Analiz edilen 4473 numunede ACR düzeyi belirlenen cut-off değeri olan **27,12 mg/g**'ın altında bulunmuştur.

Güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde albümin/kreatinin oranı "71,63" işlem puanına sahiptir. 7431 spot idrar numunesinin maliyeti (7431*42,47) 315.643,54 TL'dir.

Eğer bu numuneler dipstick yöntemi ile çalışılsaydı maliyeti (7431*23,91) 177.717,49 TL olacaktı. Bu algoritmaya göre 2958 numunenin tekrardan immünotürbidimetrik yöntem ile çalışılması gerektiği için bu numunelerin de maliyeti (2958*42,47) 125.645,75 TL olacaktır. Yıllık ACR için total maliyet 303.363,24 TL'dir

Aradaki yaklaşık kazanç 12.280,3 TL'dir.

5. TARTIŞMA

Albümin, kreatinin ve albümin kreatinin oranı, erken evre KBH'nin yönetimi için oldukça önemlidir. Albüminüri, diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinin bir öngörücüsü, endotel disfonksiyonunun bir belirteci (4), hipertansiyon ve kardiyovasküler mortalitenin bir öngörücüsüdür (5). Dipstick yöntemi ile elde edilen albüminürinin, bireyler arasında kardiyovasküler ve renal riski öngören önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, kardiyovasküler risk değerlendirmelerine test stribi ile idrar albümin ölçümünün de dahil edilmesi önerilmektedir (126,127).

İdrar albümini ve ACR günümüzde sık talep gören bir laboratuvar testidir. EFLM Avrupa İdrar Tahlili Kılavuzu'nda, idrar analizi için tanısal prosedür algoritması önerilmiştir (37). İlk basamakta yer alan yöntemler, genellikle birinci basamak laboratuvarlar ve hasta başı testler olarak kullanılan hızlı tarama testleridir. Çoklu reaktif pedlere sahip test stripleri de birinci basamak tarama prosedürüne dahildir. Bu testler, algoritmanın diğer aşamalarındaki analiz yükünü azaltmak amacıyla tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi için klinik olarak kabul edilebilir bir performans göstermelidirler. Özellikle cut-off noktasında iyi bir analitik ve tanısal doğruluğa sahip olmalıdırlar. Böylece normal ve pozitif numuneler güvenilir bir şekilde ayırt edilebilir. Sadece pozitif veya şüpheli sonuçlar daha ileri incelemeler ile değerlendirilir (121).

Test stripleri, hızlı ve düşük maliyetli bir yöntem olarak klinik pratikte sık tercih edilir; ancak bu yöntemin kantitatif yöntemlerle olan uyumu ve sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır. Bu çalışmada, kategorik uyum ve korelasyon analizleri ile her iki yöntemin uyumu incelenmiştir ve dipstick yönteminin böbrek hastalığını tarama potansiyeli

değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, semikantitatif yöntemin kantitatif yöntemle uyumunu ve klinik uygulamalardaki rolünü anlamamıza katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada, tek bir hasta grubuna odaklanmak yerine, böbrek hastalığı, üriner sistem hastalıkları, diyabet, otoimmün hastalıklar ve endokrin hastalıklar gibi çeşitli metabolik veya sistemik hastalıklar nedeniyle farklı polikliniklerde spot idrar testi istenen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda dipstick yönteminin performansını değerlendirmek için daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak reflektans verileri kullanılmıştır (120,121). Düşük düzeylerde iyi bir analitik doğruluk normal numuneleri pozitif numunelerden ayırt etmek için oldukça önemlidir. Bu çalışmada düşük seviyeli kalite kontrol için çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik sonuçları oldukça iyi saptandı (albümin %CV: 0,18-0,23 ve kreatinin %CV: 1,27-1,30). Yüksek seviye kalite kontrol materyali için çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik sonuçları albümin için %CV 0,44-0,59 ve kreatinin için 2,83-3,73 bulundu. Bu sonuçlar şüpheli veya pozitif sonuçlar diğer yöntemler ile değerlendirileceği için yeterli kabul edilebilir. Çalışmamızın sonuçları Delanghe ve Oyaert tarafından yapılan kesinlik çalışmalarıyla benzerdir (120,121).

Cohen'in kappa katsayısı kategorik veriler arasındaki uyumun derecesini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Landis ve Koch tarafından önerilen uyum düzeylerine göre kappa katsayıları ne kadar yüksekse karşılaştırılan yöntemler arasındaki uyum o kadar iyi demektir (125). Çalışmamızda, her iki yöntem ile çalışılan albümin, kreatinin ve ACR verileri kategorik uyum analizleri ile değerlendirildi. Albümin testinin ağırlıklı kappa katsayısı 0,899 ($p < 0,001$) olarak hesaplandı. Kappa katsayısının 0,81'in üzerinde olması her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bir uyum olduğunu göstermektedir (128). Sidhartha ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yöntemler arasında benzer şekilde yüksek uyum oranı elde edilmiştir (0,830; $p<0,001$) (129). Bu durum, dipstick yönteminin immünotürbidimetrik yöntemle büyük oranda

benzer sonuçlar verdiğini ve albümin düzeylerini klinik anlamlılık açısından doğru şekilde sınıflandırmada güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Kreatinin testi için semikantitatif ve kantitatif yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı ve iyi bir uyum elde edilmiştir (0,683; p<0,001). Ancak kappa katsayısının nispeten düşük olmasının sebebi kullanılan yöntemlerin ölçüm prensibinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Kantitatif ölçüm ile kreatinin analizinde oldukça hassas ve geniş konsantrasyon aralığında (1-2000 mg/dL) ölçüm imkânı sunan Jaffe yöntemi kullanılırken; semikantitatif ölçüm için daha düşük hassasiyet ve sınırlı ölçüm aralığına (10-300 mg/dL) sahip Benedict-Behr yöntemi kullanılmaktadır. Bu durum, dipstick yönteminin özellikle sınır değerlerde sınıflandırma hatasına yol açarak kategorik uyumu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca semikantitatif yöntemin sınırlı ölçüm aralığına sahip olması yöntemler arasında tam bir uyum sağlanamamasına yol açmış olabilir. Sidhartha ve ark. tarafından yapılan çalışmada orta düzeyde bir uyum saptanmıştır (0,535; p<0,001). Ancak bu çalışmada özellikle yüksek kreatinin düzeyine sahip yeterli örnek sayısı elde edilemediği için kappa analizinin düşük olduğu tartışılmıştır (129). Yapılan bir başka çalışmada, dipstick yöntemi ile elde edilen idrar kreatinin düzeylerinin referans yönteme göre daha yüksek tahmin ettiği yönünde veriler elde edilmiştir. Her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005) (130).

ACR testi için gerçekleştirilen kategorik uyum analizinde her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bir uyum saptandı (0,881; p<0,001). Yapılan benzer çalışmalarda daha düşük kappa katsayıları elde edilirken; bizim çalışmamızda iyi bir uyum elde edilmiştir. Shinea ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmada 0,533 kappa katsayısı elde edilirken, Sidhartha ve ark.(129) tarafından yapılan çalışmada elde edilen kappa katsayısı 0,691 idi. Ayrıca aynı kategorideki ACR testi için iki yöntem arasındaki uyum oranı % 84,57 idi (132). Bu sonuç Yang ve ark. tarafından yapılan çalışma (%81,9) ile benzerdi. Elde edilen veriler, her iki yöntemin albüminüriyi farklı albümin kategorilerde yüksek oranda uyumlu bir şekilde sınıflandırdığını göstermektedir. Bu

yüzden özellikle birinci basamakta maliyet etkin bir yöntem olarak dipstick yöntemi böbrek hastalıklarının taranmasında güvenilir bir alternatif olabilir.

Dipstick yöntemi ile çalışılan bazı numunelerde ACR sonucu cihaz tarafından "Dilüe" olarak raporlanmıştır. Ancak bu numuneler immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldığında konsantrasyonları hesaplanmıştır. Literatürde, dilüe sonuçlar çeşitli şekillerde yorumlanmaktadır. McTaggart ve ark. tarafından yapılan çalışmada kullanmış oldukları dipstick yöntemle tespit edilemeyen kreatinin konsantrasyonuna sahip dilüe numunelerinin ACR sonuçları "Normal" olarak raporlanmıştır (133). Chang ve ark. ise <50 mg/dL'den az kreatinin konsantrasyonuna sahip dilüe numunelerin %39,2'sinde anlamlı proteinüri saptamıştır (134). Bir diğer çalışmada dilüe olarak raporlanan altı numunenin dördünde (%66,7) albüminüri tespit edilmiştir (131). Bu çalışmada toplam 20 numune immünotürbidimetrik yöntem ile tekrar çalışıldığında 18'inde orta düzeyde artmış albüminüri (30-300 mg/g) sonuçları elde edildi. Bu yüzden, dipstick yöntemle çalışılan ve cihaz tarafından dilüe olarak raporlanan bütün numunelerin albüminüri açısından doğrulanması gerekmektedir.

Klinik laboratuvarlarda, uygulanacak yeni testin doğruluğu ve güvenilirliğini teyit etmek için yöntemler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla korelasyon analizleri gerçekleştirilir. Çalışmamızda, dipstick yönteminden elde edilen reflektans verileri kullanılarak gerçekleştirilen Spearman korelasyon analizi sonucunda albümin (r=0,929) ve kreatinin (r=0,954) için pozitif yönde güçlü bir ilişki saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda test stribi ile ölçülen albümin ve kreatinin için kantitatif yönteme karşı benzer şekilde güçlü bir korelasyon gösterilmiştir (120,121). Bu sonuçlar dipstick yönteminin rutin kullanılmakta olan immünotürbidimetrik yöntem ile uyumunu gösteren güçlü bir veridir. Günümüzde test striplerinde kullanılan teknolojiler daha hassas analizlere imkân sağlamaktadır. Mevcut çalışmada, kantitatif albümin sonuçları elde etmek için tamamlayıcı metal oksit yarı iletken (CMOS) sensör teknolojisine sahip dipstick yöntemi kullanılmıştır. Bu teknoloji, test stribindeki renk değişimlerini çok hassas bir şekilde ölçer,

böylece albümin ve kreatinin gibi biyobelirteçlerin reflektans verilerinin doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesine imkân sağlar (9). Bu durum, klinik uygulamalarda dipstick yönteminin hızlı ve maliyet etkin bir tarama aracı olarak güvenilir bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Yeni bir yöntemin klinik laboratuvarlarda kullanımı öncesinde duyarlılık ve özgüllük gibi tanısal performansını değerlendirmek önemlidir. Ayrıca pozitif ve negatif prediktif değerler hastalığın o toplumdaki görülme sıklığını da değerlendirdiği için testin gücü hakkında daha fazla bilgi sunmaktadır (135). Mevcut çalışmada, albümin testinin duyarlılığı, özgüllüğü ve NPV'si sırasıyla %98,1, %67,5 ve %96,1; ACR için duyarlılık, özgüllük ve NPV sırasıyla %90,7, %86,1 ve %87 idi. Farklı test stripleri ile gerçekleştirilen yakın zamandaki çalışmalarda, ACR testinin duyarlılığı %79 ile 87 arasında (132,136) saptanırken bazı çalışmalarda belirli popülasyonlarda daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir (129,131,137). Bu değişkenlik, kullanılan test striplerindeki farklılıklar ve çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Elde edilen sonuçlar, testin duyarlılık ve NPV'si yüksek olduğu için bir tarama testi olarak güçlü bir performansa sahip olduğunu göstermektedir. Nispeten düşük bir özgüllüğe sahip olması nedeniyle yanlış pozitif oranı daha yüksektir. Ancak tarama amaçlı kullanılan bir test için öncelik yanlış negatif sonuçların önüne geçmek olduğu için bu durum kabul edilebilir. Böylece en azından hastalığın tanısının atlanma ihtimali daha düşük olacaktır. Ayrıca pozitif (6,51) ve negatif likehood (0,11) oranları özellikle ACR testinin yüksek tanısal değere sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, dipstick yönteminin böbrek hastalıklarının erken tanısı ve taramasında etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez dipstick yönteminin albümin ve kreatinin testinin reflektans verileri kantitatif değere dönüştürüldü. Daha sonra elde edilen verilerden dipstick yöntemiyle ACR belirlendi. Gerçekleştirilen ROC analizi sonrasında Youden indeksine göre en iyi duyarlılık ve özgüllüğü gösteren ACR cut-off değeri 27,12 mg/g olarak saptandı. Elde edilen sonuç, dipstick yönteminin immünotürbidimetrik yöntem ile uyumlu çalıştığını ve hasta-sağlıklı ayrımında güvenilir bir performans sunduğunu göstermektedir.

ACR testi için belirlenen cut-off değerine göre gerçekleştirilen tanısal performans analizi sonucunda testin duyarlılığı (%89,1) ve özgüllüğü (%93,2) yüksek bulunmuştur. Ayrıca PPV %94,9 iken NPV % 85,8 saptandı. Bu durum dipstick yönteminin hem hastalığı olmayanları hem de hastaları doğru şekilde tespit edebilmesi açısından güvenilir olduğunu göstermektedir. Testin yüksek pozitif prediktif değere sahip olması testin klinik uygulamalardaki doğruluğunu arttırmaktadır. ACR testi için hesaplanan +LR (13,12), testin hastalığı belirlemede tanısal açıdan güvenilir olduğunun güçlü bir kanıtıdır. Diğer yandan, -LR (0,12), negatif test sonuçlarının gerçekten hastalık olmama ihtimalini arttırdığını göstermektedir. Bu bulgular ilgili testin böbrek hastalıklarının taramasında kullanımı için uygun olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İdrar albümini ve albümin/kreatinin oranı günümüzde sık talep gören bir laboratuvar testidir. Bu iki testin immünotürbidimetrik yöntem yerine güvenilir bir şekilde dipstick yöntemi ile ölçülebileceği hipoteziyle yola çıkıldı. Bu nedenle bu çalışmada idrarda albümin ölçümü için, biyokimya laboratuvarında kullanılan immünotürbidimetrik yöntem ile dipstick yönteminin test sonuçları karşılaştırıldı ve böbrek hastalığının erken tespiti için dipstick yönteminin güvenirliği ve doğruluğu değerlendirildi. Bu çalışmada başlıca elde ettiğimiz sonuç dipstick yönteminin, patolojik albüminüri değerleri olmayan bireyleri belirlemede geçerli ve güvenilir bir test olduğunu göstermektedir. Belirlenen cut-off değerinin uygulamaya entegre edilmesi durumunda talep edilen idrar ACR testlerinin yaklaşık %60'ında kantitatif ölçüm gereksinimi ortadan kalkarak önemli ekonomik tasarruf sağlanacaktır.

Kappa analizleri ile her iki yöntem arasında güçlü bir uyum saptandı. Yöntemler arasındaki ilişkiyi incelemek için reflektans verileriyle yapılan korelasyon analizi sonucunda yüksek korelasyon katsayıları elde edildi. Ayrıca albüminürinin klinik kullanımına yönelik kılavuzlarda belirlenen cut-off değerlerine göre yapılan tanısal performans test sonuçları önceki çalışmalarla (yüksek sensitivite ve NPV) benzerdi. Diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez albümin ve kreatinin testi için reflektans verileri kullanılarak kantitatif sonuçlar elde edilip ACR hesaplandı. ROC analizi ile en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip cut-off değeri belirlendi. Bu değer kullanılarak gerçekleştirilen tanısal performans analizi sonucunda ACR testi için yüksek spesifite ve +LR elde edildi. Bu durum testin hastalığı belirlemede tanısal açıdan güvenilir olduğunun güçlü bir kanıtıdır.

Çalışmanın başlıca kısıtlılığı idrarda albümin düzeyinin ölçümünde, kullanılan yöntemlerin kalibrasyonunda farklılıklar olmasıdır. Dipstick yönteminde, üretici firma tarafından yapılan kalibrasyon eğrisi kullanılarak reflektans verileri yaklaşık konsantrasyon değerine dönüştürülür ve sonuçlar semikantitatif olarak raporlanır. Ancak bu çalışmada, kullanılan kalibrasyon eğrisinin doğruluğu ve güvenirliğini referans bir yöntemle doğrulama imkânımız olmamıştır. Bu durum, elde edilen sonuçların doğruluğunu değerlendirmek açısından bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca idrarda albümin ölçümü için henüz referans ölçüm prosedürü bulunmamaktadır. İleride yapılacak çalışmalar, dipstick yöntemin kullandığı kalibrasyon eğrisinin referans yöntemle karşılaştırılması, bu yöntemin klinik uygulamadaki güvenirliliğini arttırır. Ayrıca, henüz idrar albümini testi standardize edilememiştir; ancak sertifikalı bir referans materyal ve referans ölçüm prosedürü geliştirilmesi yönünde çalışmalar devam etmektedir.

Bir diğer kısıtlılık, spot idrar numuneleri -80 ºC'de dondurularak saklanmış ve daha sonra toplu olarak dipstick yöntemiyle analiz edilmiştir. Önceki çalışmalar -80 °C'de saklama ile idrar albümin ve ACR'nin uzun süre stabil olduğu gösterilmiştir (112–114). Bildiğimiz kadarıyla, önceden dondurulmuş numunelerde idrar dipstick analizinin stabilitesine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden, daha sonraki çalışmalarda taze idrar numuneleriyle her iki yöntemin eş zamanlı analizlerinin gerçekleştirilmesi, yöntemin klinik kullanımına dair daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

Son olarak bu çalışmada ACR testi için belirlenen cut-off değeri, daha büyük çalışma popülasyonlarında test edilerek doğrulanmalıdır. Ayrıca, bu eşik değer laboratuvar bilgi sistemi (LIS) entegrasyonu aracılığıyla uygulanabilirse, sürecin otomasyonu ve klinik uygulamadaki maliyet etkinliği daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Bu yaklaşım, dipstick yönteminin klinik koşullarda uygulanabilirliğini ve gerçek maliyet etkinliğini ortaya koyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. Clin Chem. 2009 Jan 1;55(1):24–38.
2. Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. South Med J. 2004 Oct; 97(10):969–79.
3. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). American Journal of Kidney Diseases. 2003 Oct 1;42(4):617–22.
4. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 May; 2(3):581–90.
5. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. J Am Heart Assoc. 2016 Sep 1;5(9).
6. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving Toward Standardization of Urine Albumin Measurements. EJIFCC. 2017 Dec;28(4):258.
7. Langlois MR, Delanghe JR, Steyaert SR, et al. Automated Flow Cytometry Compared with an Automated Dipstick Reader for Urinalysis. Clin Chem. 1999 Jan 1;45(1):118–22.
8. Oyaert M, Delanghe J. Progress in Automated Urinalysis. Ann Lab Med. 2019;39(1):15–22.
9. Devadhasan JP, Yoo IS, Kim S. Overview of CMOS image sensor use in molecular diagnostics. Current Applied Physics. 2015 Mar 1;15(3):402–11.
10. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089–100.
11. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr 1;105(4S):S117–314.
12. TÜRKİYE BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI (2018-2023). Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf

13. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 1;11(7):e0158765.

14. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun;26(6):1862–71.

15. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. The Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):662–4.

16. Ortiz A, Roger M, Jiménez VM, et al. RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2021 Mar 1;15(3):372–87.

17. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. The Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):2052–90.

18. The top 10 causes of death. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

19. Vanholder R, Annemans L, Bello AK, et al. Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney. Clin Kidney J. 2021 Jul 1;14(7):1719–30.

20. Murray R, Zimmerman T, Agarwal A, et al. Kidney-Related Research in the United States: A Position Statement From the National Kidney Foundation and the American Society of Nephrology. Am J Kidney Dis. 2021 Aug 1;78(2):161–7.

21. Annual Data Report | USRDS.Available from: https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2024

22. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları - Türk Nefroloji Derneği - Türk Nefroloji Derneği. Available from: https://nefroloji.org.tr/tr/icerik/genel-5/turk-nefroloji-dernegi-registry-raporlari-508

23. Mani MK. Experience with a program for prevention of chronic renal failure in India. Kidney Int Suppl. 2005 Apr;67(94).

24. Chen N, Hsu CC, Yamagata K, Langham R. Challenging chronic kidney disease: experience from chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japan, Taiwan and Australia. Nephrology (Carlton). 2010 Jun;15 Suppl 2(SUPPL. 2):31–6.

25. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu- 2024. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf

26. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S219–30.

27. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. Eur Heart J. 2023 Apr 1;44(13):1112–23.

28. Cebrian A, Escobar C, Aranda U, et al. The 2021 European Society of Cardiology Cardiovascular Disease Prevention Guidelines: adding albuminuria to the SCORE scale increases the prevalence of very high/high cardiovascular risk among patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Jun 1;15(6):1204.

29. Visseren F, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.

30. Smith M, Herrington WG, Weldegiorgis M, et al. Change in Albuminuria and Risk of Renal and Cardiovascular Outcomes: Natural Variation Should Be Taken into Account. Kidney Int Rep. 2018 Jul 1;3(4):939–49.

31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 7;43(6):474-484A.

32. Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. JAMA. 2017 May 9;317(18):1864–81.

33. Stanifer JW, Isenburg M Von, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. BMJ Glob Health. 2018 Mar 1;3(2):e000728.

34. Bökenkamp A. Proteinuria—take a closer look! Pediatric Nephrology. 2020 Apr 1;35(4):533–41.

35. Longhitano E, Calabrese V, Casuscelli C, et al. Proteinuria and Progression of Renal Damage: The Main Pathogenetic Mechanisms and Pharmacological Approach. Medicina (Lithuania). 2024 Nov 1;60(11):1821.

36. Amend B, Sievert KD. Proteinuria. Urology at a Glance. 2014 Jan 1;19–22.

37. Kouri TT, Hofmann W, Falbo R, et al. The EFLM European Urinalysis Guideline 2023. Clin Chem Lab Med. 2024 Aug 1;62(9):1653–786.

38. Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. N Engl J Med. 1981 Sep 10;305(11):618–21.

39. Poortmans JR. Postexercise Proteinuria in Humans: Facts and Mechanisms. JAMA. 1985 Jan 11;253(2):236–40.

40. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M, et al. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. 1988;254(2 (23/2)).

41. Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2006;133–45.

42. Carrie BJ, Myers BD. Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy. Kidney Int. 1980;17(5):669–76.

43. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. Scand J Clin Lab Invest. 1976;36(4):383–8.

44. Schrier RW, Yavuz A, SÜLEYMANLAR G. Schrier: Nefroloji El Kitabı. 2020.

45. Wolff F, Willems D. Immunonephelometric quantification of specific urinary proteins versus a simple electrophoretic method for characterizing proteinuria. Clin Biochem. 2008 Apr 1;41(6):418–22.

46. Martin H. Laboratory Measurement of Urine Albumin and Urine Total Protein in Screening for Proteinuria in Chronic Kidney Disease. Clin Biochem Rev. 2011;32(2):97.

47. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med. 1984 Feb 9;310(6):356–60.

48. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Jan 1;3(1):1–150.

49. Laboratory Working Group Meeting Summaries - NIDDK. Available from: https://www.niddk.nih.gov/research-funding/research-programs/kidney-clinical-research-epidemiology/laboratory/meeting-summaries

50. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. Blood Transfusion. 2013;11(Suppl 4):s18.

51. Sethi PK, White CA, Cummings BS, et al. Ontogeny of plasma proteins, albumin and binding of diazepam, cyclosporine, and deltamethrin. Pediatr Res. 2016 Mar 1;79(3):409–15.

52. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. Hepatology. 1988;8(2):385–401.

53. Al-Harthi S, Lachowicz JI, Nowakowski ME, et al. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. J Inorg Biochem. 2019 Sep 1;198:110716.

54. Dewangan HK. Albumin as Natural Versatile Drug Carrier for Various Diseases Treatment. 2020;239–68.

55. Peters T, Peters T. The Albumin Molecule: Its Structure and Chemical Properties. All About Albumin. 1995. 9–II p.

56. Fogh-Andersen N. Albumin/calcium association at different pH, as determined by potentiometry. Clin Chem. 1977 Nov 1;23(11):2122–6.

57. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. Int J Gen Med. 2016 Jul 15;9:229.

58. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209–90.

59. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. Hepatology. 2013 Nov;58(5):1836–46.

60. Sen NFA, Bjerrum PJ, Siggaard-Andersen O. Ionic binding, net charge, and donnan effect of human serum albumin as a function of pH. Clin Chem. 1993;39(1):48–52.

61. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. Clin Chem. 1993 Feb 1;39(2):263–71.

62. Hortin GL, Seam N, Hoehn GT. Bound homocysteine, cysteine, and cysteinylglycine distribution between albumin and globulins. Clin Chem. 2006 Dec;52(12):2258–64.

63. SADLER PJ, TUCKER A, VILES JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni2+ and Cu2+ binding site of serum albumins. Comparison with Co2+, Cd2+ and Al3+. Eur J Biochem. 1994;220(1):193–200.

64. Sokołowska M, Wszelaka-Rylik M, Poznański J, Bal W. Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co(II) ions in human serum albumin. J Inorg Biochem. 2009 Jul;103(7):1005–13.

65. Kitano H, Fukui H, Okamoto Y, et al. Role of albumin and high-density lipoprotein as endotoxin-binding proteins in rats with acute and chronic alcohol loading. Alcohol Clin Exp Res. 1996;20(1 Suppl).

66. Chen TA, Tsao YC, Chen A, Lo GH, Lin CK, Yu HC, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Scand J Gastroenterol. 2009 May;44(5):619–25.

67. Cha T, Tahara Y, Yamato E, et al. Renal handling of glycated albumin in non-insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 1991;12(3):149–56.

68. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. Clin Nutr. 2001;20(3):271–3.

69. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. Clin Nutr. 2001;20(3):265–9.

70. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth. 2000;85(4):599–610.

71. Christensen EI, Birn H. Proteinuria: Tubular handling of albumin-degradation or salvation? Nat Rev Nephrol. 2013 Dec;9(12):700–2.

72. Alpern RJ, Moe OW, Caplan M. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2012 Dec 31;1–3278.

73. Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;295(6).

74. Clavant SP, Osicka TM, Comper WD. Albuminuria: Its Importance in Disease Detection. Lab Med. 2007 Jan 1;38(1):35–8.

75. Martin H. Laboratory Measurement of Urine Albumin and Urine Total Protein in Screening for Proteinuria in Chronic Kidney Disease. Clin Biochem Rev. 2011;32(2):97.

76. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001 Jul 25;286(4):421–6.

77. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of Glomerular Albumin Filtration and Tubular Reabsorption. Int J Nephrol. 2012 Jan 1;2012(1):481520.

78. Seegmiller JC, Bachmann LM. Urine Albumin Measurements in Clinical Diagnostics. Clin Chem. 2024 Feb 1;70(2):382–91.

79. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. J Clin Invest. 1978;61(1):72–8.

80. Venkatachalam MA, Rennke HG. The structural and molecular basis of glomerular filtration. Circ Res. 1978;43(3):337–47.

81. Miner JH. The Glomerular Basement Membrane. Exp Cell Res. 2012 May 15;318(9):973.

82. Butt L, Unnersjö-Jess D, Höhne M, et al. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. Nature Metabolism 2020 2:5. 2020 May 11;2(5):461–74.

83. Benzing T, Salant D. Insights into Glomerular Filtration and Albuminuria. New England Journal of Medicine. 2021 Apr 15;384(15):1437–46.

84. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. Kidney Int. 2006 Feb;69(3):440–9.

85. Gekle M. Renal tubule albumin transport. Annu Rev Physiol. 2005;67:573–94.

86. Hryciw DH, Ekberg J, Pollock CA, Poronnik P. ClC-5: a chloride channel with multiple roles in renal tubular albumin uptake. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38(7):1036–42.

87. Ballantyne FC, Gibbons J, St O'Reilly JD. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. Ann Clin Biochem. 1993;30 (Pt 1)(1):101–3.

88. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Ann Clin Biochem. 2009 May;46(3):205–17.

89. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, et al. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. Clin Nephrol. 1995 Feb 1;43(2):104–9.

90. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care. 2005 Jan 1;28(1):164–76.

91. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20(8):1813–21.

92. Shihabi ZK, Konen JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. Clin Chem. 1991 May 1;37(5):621–4.

93. Nahas M El. Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept. Kidney Int. 2010;78(1):14–8.

94. Dilena BA, Penberthy LA, Fraser CG. Six methods for determining urinary protein compared. Clin Chem. 1983 Mar 1;29(3):553–7.

95. Nishi HH, Elin RJ. Three turbidimetric methods for determining total protein compared. Clin Chem. 1985;31(8):1377–80.

96. Sedmak JJ, Grossberg SE. A rapid, sensitive, and versatile assay for protein using Coomassie brilliant blue G250. Anal Biochem. 1977 May 1;79(1–2):544–52.

97. De Keijzer MH, Klasen IS, Branten AJW, et al. Infusion of plasma expanders may lead to unexpected results in urinary protein assays. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59(2):133–7.

98. Marshall T, Williams KM. Extent of aminoglycoside interference in the pyrogallol red-molybdate protein assay depends on the concentration of sodium oxalate in the dye reagent. Clin Chem. 2004 May;50(5):934–5.

99. Chambers RE, Bullock DG, Whicher JT. External quality assessment of total urinary protein estimation in the United Kingdom. Ann Clin Biochem. 1991;28 (Pt 5)(5):467–73.

100. Heick HMC, Bégin-Heick N, Acharya C, Mohammed A. Automated determination of urine and cerebrospinal fluid proteins with Coomassie Brilliant Blue and the Abbott ABA-100. Clin Biochem. 1980;13(2):81–3.

101. Marshall T, Williams KM. Total Protein Determination in Urine: Elimination of a Differential Response between the Coomassie Blue and Pyrogallol Red Protein Dye-binding Assays. Clin Chem. 2000 Mar 1;46(3):392–8.

102. Beasley Green A, Bunk DM, Alejo W, Zhang NF. Certification of Standard Reference Material® 2925: Recombinant Human Serum Albumin Solution (Primary Reference Calibrator for Urine Albumin) (Frozen). 2020 Feb; Available from: https://www.nist.gov/publications/certification-standard-reference-materialr-2925-recombinant-human-serum-albumin

103. Carter JL, Parker CT, Stevens PE, et al. Biological Variation of Plasma and Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease. Clin Chem. 2016 Jun 1;62(6):876–83.

104. Carter JL, Tomson CRV, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006 Nov 1;21(11):3031–7.

105. McTaggart MP, Stevens PE, Price CP, et al. Investigation of apparent non-albuminuric proteinuria in a primary care population. Clin Chem Lab Med. 2013 Oct;51(10):1961–9.

106. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation. Clin Chem. 1987;33(11):2034–8.

107. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, et al. Serum Cystatin C as an Indicator of Renal Function and Mortality in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2015 Jul 2;99(7):1431–5.

108. Sangla F, Marti PE, Verissimo T, et al. Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate in the ICU: A Prospective Study. Crit Care Med. 2020 Dec 1;48(12):E1232–41.

109. MacNeil MLW, Mueller PW, Caudill SP, Steinberg KK. Considerations when measuring urinary albumin: Precision, substances that may interfere, and conditions for sample storage. Clin Chem. 1991;37(12):2120–3.

110. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem. 2006 Jan;52(1):5–18.

111. Rehman Z, Franks WT, Nguyen B, et al. Discovering the Solid-State Secrets of Lorlatinib by NMR Crystallography: To Hydrogen Bond or not to Hydrogen Bond. J Pharm Sci. 2023 Jul 1;112(7):1915–28.

112. Brinkman JW, De Zeeuw D, Duker JJ, et al. Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. Clin Chem. 2005 Nov;51(11):2181–3.

113. Herrington W, Illingworth N, Staplin N, et al. Effect of Processing Delay and Storage Conditions on Urine Albumin-to-Creatinine Ratio. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Dec 1;11(10):1794–801.

114. Chapman DP, Gooding KM, McDonald TJ, Shore AC. Stability of urinary albumin and creatinine after 12 months storage at −20 °C and −80 °C. Pract Lab Med. 2019 May 1;15:e00120.

115. Sviridov D, Drake SK, Hortin GL. Reactivity of urinary albumin (microalbumin) assays with fragmented or modified albumin. Clin Chem. 2008 Jan 1;54(1):61–8.

116. Shimoda J, Kojima T, Fukumura Y, Kobayashi I. Studies of diabetic nephropathy. I. Effects of storage time and temperature on microalbuminuria. Biol Pharm Bull. 1994;17(9):1241–5.

117. Brinkman JW, De Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ, et al. Apparent loss of urinary albumin during long-term frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. Clin Chem. 2007 Aug;53(8):1520–6.

118. Shaikh A, Seegmiller JC, Borland TM, et al. Comparison between Immunoturbidimetry, Size-Exclusion Chromatography, and LC-MS to Quantify Urinary Albumin. Clin Chem. 2008 Aug 9;54(9):1504.

119. Adam B AY. Klinik Biyokimya Analiz Metodları 1.Baskı. 2002.

120. Delanghe JR, Himpe J, De Cock N, et al. Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strips. Clin Chim Acta. 2017 Aug 1;471:107–12.

121. Oyaert M, Delanghe JR. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. J Clin Lab Anal. 2019 Jun 1;33(5).

122. Measurement Technology Used in the Fully Automated Urine Chemistry Analyzer UC-3500 | Products & Solutions | Sysmex. Available from: https://www.sysmex.co.jp/en/products_solutions/library/journal/vol29_no2/summary01.html

123. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. Clin Exp Nephrol. 2008 Feb;12(1):1–8.

124. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. Nephrology Dialysis Transplantation. 2007 Aug 1;22(8):2194–200.

125. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159.

126. Aiumtrakul N, Phichedwanichskul K, Saravutthikul S, et al. Urine albumin dipstick independently predicts cardiovascular and renal outcomes among rural Thai population: a 14-year retrospective cohort study. BMC Nephrol. 2021 Dec 1;22(1):18.

127. Song JJ, Lee KB, Hyun YY, Kim H. Trace Albumin in the Urine Dipstick Test is Associated with Coronary Artery Calcification in Korean Adults. Nephron. 2018 Oct 1;140(3):169–74.

128. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar 1;33(1):159–74.

129. Sidhartha E, Ronald T. Performance Evaluation of Semi-quantitative Urine Albumin Creatinine Ratio Using Meditape UC-11A Strip Test. INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY. 2024 Jun 6;30(3):213–7.

130. Terracina S, Pallaria A, Lucarelli M, et al. Urine Dipstick Analysis on Automated Platforms: Is a Reliable Screening Tool for Proteinuria? An Experience from Umberto I Hospital in Rome. Biomedicines. 2023 Apr 1;11(4).

131. Yu S, Song SA, Jun KR, Lee JN. Performance Evaluation of MEDITAPE UC-11A Strip Test in Estimating the Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Urine Protein-to-Creatinine Ratio. Laboratory Medicine Online. 2019 Dec 27;10(1):52–7.

132. Yang CJ, Chen DP, Wen YH, et al. Evaluation the diagnostic accuracy of albuminuria detection in semi-quantitative urinalysis. Clin Chim Acta. 2020 Nov 1;510:177–80.

133. McTaggart MP, Price CP, Pinnock RG, et al. The Diagnostic Accuracy of a Urine Albumin-Creatinine Ratio Point-of-Care Test for Detection of Albuminuria in Primary Care. American Journal of Kidney Diseases. 2012 Nov 1;60(5):787–94.

134. Chang CC, Su MJ, Ho JL, et al. The efficacy of semi-quantitative urine protein-to-creatinine (P/C) ratio for the detection of significant proteinuria in urine specimens in health screening settings. Springerplus. 2016 Dec 1;5(1):1–5.

135. Köseoğlu MH, Çuhadar S. Laboratuvar Testlerinde Tanısal Doğruluk. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2012;10(3): 103-116

136. Currin SD, Gondwe MS, Mayindi NB, et al. Diagnostic accuracy of semiquantitative point of care urine albumin to creatinine ratio and urine dipstick analysis in a primary care resource limited setting in South Africa. BMC Nephrol. 2021 Dec 1;22(1).

137. Andersen ES, Østergaard C, Röttger R, Christensen AF, Brandslund I, Brasen CL. POCT urine dipstick versus central laboratory analyses: Diagnostic performance and logistics in the medical emergency department. Clin Biochem. 2023 Jan 1;111:17–25.

8. EKLER

EK 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Hastalığını Öngörmede Dipstick ile Albümin Ölçümü İmmünotürbidimetrik Yönteme Kıyasla Avantajlı Bir Seçenek Midir?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	629-SBKAEK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr.Emel ALTEKİN**	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-	
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐
		FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☒
		İlaç dışı klinik araştırma	☐
		Diğer ise belirtiniz	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ / ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ / ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Performans Değerlendirme Planı	01.10.2023	Versiyon 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya Ellidokuz
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Hastalığını Öngörmede Dipstick ile Albümin Ölçümü İmmünotürbidimetrik Yönteme Kıyasla Avantajlı Bir Seçenek Midir?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	629-SBKAEK

YILLIK BİLDİRİM	☐	
SONUÇ RAPORU	☐	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:	☒	-Başvuru Formu, -Özgeçmiş formları -Çalışmanın akademik amaçlı olduğuna dair yazı -UC-3500 Full automated urine chemistry analyser (Kullanım kılavuzu)

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:2023/19-03 **Tarih:.19.10.2023**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya Ellidokuz
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek Hastalığını Öngörmede Dipstick ile Albümin Ölçümü İmmünotürbidimetrik Yönteme Kıyasla Avantajlı Bir Seçenek Midir?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	629-SBKAEK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hülya Ellidokuz

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevantif Onkoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Uluç YİŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ayşe GELAL	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.İsmail SARI	İç Hastalıkları Romatoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Romatoloji B.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	İzmir Ekonomi Üniversitesi Kardiyoloji A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof..Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Bihter ŞENTÜRK	Kardiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Nevra ÖZBEK	Hukuk	Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya [illegible]
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: İNTİHAL FORMU

