



Türk Biyokimya Derneği

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KONUSUNDA
TIBBİ LABORATUVAR HİZMETİNE YÖNELİK
KISA KILAVUZ

Hazırlayan: Doğan Yücel

Ankara
2015



Türk Biyokimya Derneği

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KONUSUNDA
TIBBİ LABORATUVAR HİZMETİNE YÖNELİK
KISA KILAVUZ

Hazırlayan: Doğan Yücel

ISBN - 978-605-87229-2-7

Ankara
2015

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH erken dönemde asemptomatiktir. Semptomlar ortaya çıktığında böbrek fonksiyonu %90 oranda kaybedilmiş olabilir. Ancak, KBH eğer erken saptanırsa ilerlemesi önlenabilir veya en azından geciktirilebilir. Eğer farkedilmezse son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanabilir. İstatistikler SDBY hastalarının ülkemizde 2016'da 100.000'i aşacağını göstermektedir. Bu bakımdan farkındalık düzeyinin artırılması gereklidir. Farkındalık düzeyi dünyada %10'un altındadır (1). Ülkemizde farkındalığın çok daha düşük, %2 civarında olduğu belirtilmektedir (2).

KBH tanısı ve evrelemede tıbbi laboratuvarın rolü büyük ve önemlidir. **Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme Ve Yönetimi İçin Klinik Uygulama Kılavuzu**'na göre (Kidney Disease Improving Global Outcomes, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, KDIGO 2012), KBH böbrek yapı ve fonksiyonunda üç ay veya daha fazla süren anormallikler olarak tanımlanmaktadır. Anormallik süresi 3 ayı bulmuyorsa KBH doğrulanamaz; ancak anormallik KBH veya akut böbrek hasarından kaynaklanabilir (3). Bu anormallikler, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ($<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) veya nedeni ne olursa olsun albüminüri, idrar sedimentinde anormallikler (örneğin ürolojik nedenler dışında hematüri), tübüler bozukluklara bağlı elektrolit anormallikleri veya başka anormallikler, histolojik anormallikler, görüntülemeyle saptanan yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsü olarak sayılmaktadır (3,4). Kılavuzda KBH evrelemede de GFH ve idrar albümin değerleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Gerek KBH taramasında, gerekse tanı, değerlendirme, evreleme ve tedavi takibinde de bazı laboratuvar testlerinin önemi görülmektedir. GFH, sadece serumda yapılan kreatinin ölçümüyle ve kolayca ulaşılabilen bazı demografik bilgilerle hesaplanabilmektedir (estimated glomerular filtration rate, **eGFH** veya Türkçe **hGFH**). Albümine göre değerlendirme yapılabilmesi için hasta idrarında albümin ölçümü gereklidir. KBH bakımından diğer önemli bir test ise, henüz çok yaygın kullanılmamakla birlikte değerli bir parametre olan ve gittikçe daha çok benimsenen **Sistatin C**'dir.

Bu tetkikler KBH için son derece değerli olmakla birlikte, farklı birimlerde farklı yöntem veya teknikler ile çalışılmakta, bu yüzden farklı sonuçlar alınabilmekte, farklı birimlerle raporlanmaktadır. Bu durum bir kargaşa yaratarak sonuç yorumunu zorlaştırabilmektedir. Bu bakımdan, pek çok ülkede olduğu gibi, ülkemizde de ülke çapında hem çalışma, hem de rapor standardizasyonunun getirilmesi tarama, tanı, evreleme ve tedavi takibi bakımından büyük yarar sağlayacaktır.

Yapılması önerilen işlemler aşağıda her bir test için ayrıca verilmektedir. Basit düzenlemeler veya edinilecek bilgilerle bu standardizasyonu sağlamak mümkündür. Bazı bilgiler diagnostik firmaları için de önemlidir. Dolayısıyla diagnostik firmaları da bu konuda uyumlu hizmet vermelidirler.

Tablo 1. KBH'da GFH ve albüminüriye göre evreleme (3,4).

GFH Evreleri	GFH (mL/dk/1.73 m ²)		Tanımlar
G1	≥90		Normal veya yüksek
G2	60 - 89		Hafif azalmış
G3a	45 - 59		Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30 - 44		Orta-ileri derecede azalmış
G4	15 - 29		İleri derecede azalmış
G5	<15		Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AIH (mg/24 saat)*	AKO (mg/g)**	Tanımlar
A1	<30	<30	Normal-hafif artmış
A2	30 - 300	30 - 300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	İleri derecede artmış

*AIH: Albümin ıtrah hızı (Albumin excretion rate); **AKO: Albümin kreatinin oranı (Albumin creatinine ratio).

GFH'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GFH, böbreğin ıtrah fonksiyonunun bir göstergesidir ancak genel böbrek fonksiyonunu en iyi yansıtan bir ölçü olarak kabul edilmiştir. Çünkü yaygın yapısal böbrek hasarı durumunda azalır. Ayrıca, KBH'da diğer böbrek fonksiyonlarındaki gerileme GFH ile paraleldir.

GFH ekzojen veya endojen bir filtrasyon belirtecinin klerensi ile saptanır. Tüm klerens yöntemleri de klinik uygulamada çeşitli zorluklar taşır. Bu yüzden endojen bir filtrasyon belirtecinin serum konsantrasyonu üzerinden saptanması yoluna gidilmiştir. **Bu endojen belirteç kreatinindir.** Son zamanlarda serum Sistatin C konsantrasyonu da alternatif bir endojen belirteç olarak önerilmektedir.

Serum kreatinin konsantrasyonu üzerinden GFH hesabı (hGFH) çoğu klinik durumda KBH tanısı, evrelemesi, takibi ve progresyonunun saptanması için geçerlidir. Serum kreatinini üzerinden eGFH hesabının doğru sonuç vermediği durumlarda (Tablo 2) sistatin C veya 24 saatlik idrar toplanarak kreatinin klerensi üzerinden GFH saptanması önerilmektedir. Serum kreatinin üzerinden hGFH hesabının hatalı sonuç verdiği durumlar Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Kreatinin üzerinden hGFH hesabında hata kaynakları (3,5).

Hata kaynağı	Örnekler
Denge oluşmamış durumlar	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Akut böbrek hasarı
<p>Serum kreatinini değiştiren GFH dışındaki etkenler Kreatinin üretimini etkileyen faktörler</p> <p>Kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen faktörler</p> <p>Kreatininin böbrek dışı eliminasyonunu etkileyen faktörler</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ABD ve Avrupa siyah ve beyaz ırkları dışındaki ırklar/etnisite ◆ Çok küçük veya çok büyük kas kütlesi ◆ Çok küçük veya çok büyük vücut ölçüleri ◆ Diyet ve beslenme durumu <ul style="list-style-type: none"> * yüksek proteinli diyet * kreatinin suplemanları * vejeteryan diyeti ◆ Kas kaybettiren hastalıklar (örn. parapleji, amputasyonlar) ◆ Pişmiş et yenilmesi ◆ İlaç inhibisyonuna bağlı azalma <ul style="list-style-type: none"> * trimetoprim * simetidin * fenofibrat ◆ Diyaliz ◆ Antibiyotiklerle bağırsak kreatininazının inhibisyonu ◆ Aşırı ekstraselüler sıvı kaybı
Yüksek GFH	<p>GFH dışındaki etkenlerin yüksek biyolojik değişkenliği</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Serum kreatinin ve GFH hesabında büyük hata
Kreatinin ölçümünde interferans	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Spektral interferans (örn. bilirubin, bazı ilaçlar) ◆ Kimyasal interferans (örn. glikoz, ketonlar, bilirubin, bazı ilaçlar)

Hangi Kreatinin Ölçüm Yöntemi?

Kreatinin konsantrasyonu ülkemizde de, dünyada da genellikle **alkali pikrat yöntemi (Jaffe yöntemi)** ile ölçülmektedir. Ancak Jaffe yöntemi kreatinin için spesifik değildir. Pek çok madde Jaffe yöntemini etkiler. Bunların başlıcaları proteinler, glikoz, askorbik asit, kreatin, keton cisimler, pirüvat, guanidin ve sefalosporinlerdir (6). Bu interferansa karşı alüminyum silikat absorpsiyonu, asit körü kullanımı, iyon değiştirici reçine kullanımı, interferan maddelerin oksidasyonu gibi teknikler geliştirilmişse de bunlar günümüzde yaygınlık kazanmamıştır. Kreatinin günümüzde hemen hemen tümüyle otomatik cihazlarda yapılmaktadır. Kinetik olarak reaksiyonun başlamasından sonra 20-80 saniye içinde yapılan ölçümler interferansı büyük ölçüde azaltmaktadır. Daha yeni bir uygulama olarak bazı diagnostik firmaları kinetik

yöntemde otomatik olarak 0.20 - 0.30 mg/dL civarında bir düşme sağlayarak “kompanse” Jaffe yöntemini geliştirmişlerdir. “Kompanse” yöntemlerin referans sınırları içindeki kreatinin konsantrasyonlarında referans ölçüm yöntemi olan gaz kromatografi - izotop dilüsyonu kütle spektrometri (GC-IDMS) ile daha uyumlu olduğu belirtilmektedir (7).

Rutin kreatinin ölçüm yöntemleri içinde referans yöntem ile en uyumlu olanın **enzimatik yöntem** olduğu belirtilmektedir (6). Enzimatik yöntem, henüz Jaffe yöntemi kadar yaygın olmamakla birlikte, daha güvenilir olması nedeniyle gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Kreatinin Yöntemlerinin İzlenebilirliği Ne Olmalı?

Serum kreatinin ölçümü hGFH hesaplanmasında kullanıldığından farklı yöntemlerin birbiriyle uyumlu olması gereklidir. Bu yüzden, diagnostik firmalarının kalibratörlerinin üretilmesi, böylece yöntemler arasında uyumun sağlanması amacıyla, belirli merkezlerce kreatinin konsantrasyonu referans ölçüm yöntemi (IDMS) ile saptanmış **Sertifikalı Referans Materyaller** (veya Standart Referans Materyaller) geliştirilmiştir. Geliştirilen ticari ürünler bu referans materyallere göre izlenebilir (traceable) olmalıdır. Bu referanslar klinik laboratuvarlarının doğruluğunun tespit edilmesi bakımından da kullanılabilir. Tablo 3’te standart referans materyallerin bir listesi verilmektedir.

Tablo 3. Kreatinin ölçümü için üretilen standart referans materyaller.

Referans Materyal	Materyal Şekli	Kreatinin Konsantrasyonu	Üretici
SRM 914a	Kristal kreatinin	%99.7 ± 0.3 kütle	NIST
SRM 909b-1	Liyofilize insan serumu	56.18 ± 0.55 µmol/L	NIST
SRM 909b-2	Liyofilize insan serumu	467.4 ± 5.3 µmol/L	NIST
SRM 967-1	Dondurulmuş insan serumu	66.5 ± 1.9 µmol/L	NIST
SRM 967-2	Dondurulmuş insan serumu	346.2 ± 7.3 µmol/L	NIST
BCR-573	İnsan serumu	68.7 ± 1.4 µmol/L	IRMM
BCR-574	İnsan serumu	105 ± 1.3 µmol/L	IRMM
BCR-575	İnsan serumu	404.1 ± 7.1 µmol/L	IRMM
LN-24	Taze insan serumu	44.3 - 354.9 µmol/L	CAP

NIST: National Institute of Standards and Technology; IRMM: Institute for Reference Materials and Measurements; CAP: College of American Pathologists.

Kreatinin Üzerinden hGFH Hesabında Hangi Formül Kullanılmalı?

GFH, tek bir sayı ile böbrek fonksiyonunu en iyi yansıtan parametredir. GFH için “altın standart” **inülin klerensidir**. Ayrıca, “gümüş standart” özelliğinde ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, **125I-iotalamat, Iohexsol klerensleri** de değerlidir. Ancak tüm bu klerens testleri invazif, zor, zaman alıcı niteliktedir. “Bronz standart” olarak kabul edilen kreatinin klerensi ve Sistatin C klerensi kolay yapılabilir oluşları, endojen oluşları, ucuz ve zaman alıcı olmayışları nedeniyle çok yaygın kullanılmaktadır. Şu anda kreatinin klerensi, sistatin C’ye göre çok daha yaygındır.

Normalde klerens ölçümünde endojen belirteçlerin hem kan, hem idrar konsantrasyonlarının ölçümü ve zamanlı (genellikle 24 saatlik) idrar biriktirilmesi gerekli olduğundan, sadece serum konsantrasyonu üzerinden hGFH hesaplama formülleri geliştirilmiştir. Kişinin serum kreatinin değeri ve yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı gibi etkenlere göre hGFH hesabında kullanılan 25’i aşkın formül geliştirilmiştir (8). Bu formüllerden en çok kullanılanları **Cockcroft-Gault (C-G)** formülü ile **Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)** formülleridir. C-G formülü, kişinin vücut ağırlığının da ölçülmesini gerektirdiğinden nispeten daha külfetlidir. MDRD formülünün orijinal halinde (1999) yaş, cinsiyet, ırk (siyah ve beyaz olarak), serum kreatinin, üre ve albümin değerleri değişken parametre olarak yer almıştır. Bu formülden daha sonra üre ve albümin değişkenleri de çıkarılarak formül basitleştirilmiştir (9). Daha sonra formül Jaffe yönteminin referans IDMS yöntemine göre daha yüksek sonuç verdiği düşüncesinden hareketle, IDMS izlenebilirliği olan **enzimatik yöntem** esas alınarak katsayı düşürülme yoluyla modifiye edilmiştir (10). Buna göre eğer IDMS izlenebilirliği olmayan kreatinin ölçümü yapılıyorsa faktör 186, IDMS izlenebilirliği olan ölçüm yöntemi kullanılıyorsa faktör 175 olarak belirlenmiştir. MDRD formülü C-G formülünden üstün olmakla birlikte sınırlamaları vardır. Bu yüzden, 2009’da **The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)** formülü geliştirilmiş ve daha iyi sonuç alınmıştır (11,12).

CKD-EPI formülünde cinsiyete göre ve kadınlarda 0.7 mg/dL, erkeklerde 0.9 mg/dL sınırlarına göre dört farklı düzenleme yapılmış, siyahlar için ek bir faktör konulmuştur. Yaş da gene dikkate alınmaktadır (Tablo 4).

CKD-EPI formülü tüm dünyada benimsenmiş olup, hGFH 90 mL/dk’ya kadar rapor edilebilmektedir. MDRD formülü ile sayısal olarak <60 mL/dk GFH değerlerinin verilebileceği, daha yüksek değerlerin >60 olarak verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Oysa CKD-EPI formülü ile >90 mL/dk/1.73 m² üzerindeki hGFH değerleri, sayısal olarak da verilebilir, >90 mL/dk/1.73 m² olarak da verilebilir. Bu laboratuvarın kendisinin belirleyeceği bir karardır. CKD-EPI ile >60 mL/dk hGFH değerleri güvenle verilebilmektedir. **Bu yüzden serum kreatinini üzerinden otomatik olarak hGFH verilirken CKD-EPI formülünün kullanılması önerilmektedir.**

Tablo 4. Erişkinler için CKD-EPI formülleri.

Cinsiyet	Serum Kreatinin	CKD-EPI Formülü
Kadın	≤0.7 mg/dL (≤62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) ^{-0.329} x 0.993 ^{Yaş} [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	>0.7 mg/dL (>62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) ^{-1.209} x 0.993 ^{Yaş} [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤0.9 mg/dL (≤80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) ^{-0.411} x 0.993 ^{Yaş} [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	>0.9 mg/dL (>80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) ^{-1.209} x 0.993 ^{Yaş} [eğer siyahsa x 1.159]

SCr: Serum kreatinin konsantrasyonu.

Kreatinin Ölçüm Yönteminin Analitik Performansı Ne Olmalı?

Kreatininin bireysel biyolojik varyasyonu düşüktür, dolayısıyla bireyselliği yüksektir. Biyolojik varyasyona dayalı hata hedefleri kesinlik için %2.98, sapma (bias) için %3.96 olarak verilmektedir (13). Bu hedefler yuvarlanarak kesinlik için %3 ve bias için %4 olarak alınabilir.

Sistatin C ile hGFH Hesabı Yararlı mıdır?

Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenen düşük molekül ağırlıklı (12.8 kDa) proteaz inhibitörü bir proteindir. Glomerüllerden serbestçe filtre olur. Üretim hızı da sabittir. Serum sistatin C konsantrasyonu diyet, kas kütlesi ve cinsiyetten etkilenmez. Bu yüzden sistatin C'nin GFH'yi serum kreatinine oranla daha iyi yansıttığı belirtilmektedir (3,12). **Özellikle serum kreatininin yanlış sonuç verebileceği durumlarda sistatin C ile hGFH hesabı yararlıdır.** Sistatin C ile hGFH hesabında kreatinin formülündeki gibi konsantrasyona göre farklı formüller kullanılır. Sistatin C ile eGFH hesabı için geliştirilen formüller aşağıda verilmektedir (Tablo 5):

Tablo 5. Serum sistatin C konsantrasyonuna göre hGFH hesaplama formülleri.

	SCysC	hGFH Formülü
Kadın - Erkek	≤0.8 mg/L	133 x (SCysC/0.8) ^{-0.499} x 0.996 ^{Yaş} [kadınsa x 0.932]
Kadın - Erkek	>0.8 mg/L	133 x (SCysC/0.8) ^{-1.328} x 0.996 ^{Yaş} [kadınsa x 0.932]

SCysC: Serum sistatin C konsantrasyonu (mg/L).

Sistatin C İle Kreatinin Arasında Ne Gibi Farklar Vardır?

Sistatin C ile hGFH hesabı, KBH sınıflandırması ve prognostik değerlendirme bakımından 60 mL/dk/1.73 m² hGFH'nin altındaki değerlerde de, üstündeki değerlerde de kreatinin ile elde edilenden daha üstündür ve doğrulayıcı niteliktedir (3). Ancak, sistatin C kreatinine göre çok daha pahalıdır. Ayrıca hala standardizasyon sorunları ile karşılaşılabilir. IRMM ve International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) tarafından matriksi insan serumu olan standart referans materyal üretilmiştir (ERM-DA471/IFCC Cystatin C in human serum, 5.48 mg/L). Buna rağmen ticari ürünlerde izlenebilirlik bakımından sorunlar yaşanabilir. **Sistatin C ölçümleri izlenebilirliği olan diagnostik ürünlerle yapılmalıdır.**

Sistatin C İle hGFH Sonucunun Doğru Sonuç Vermediği Durumlar Var mıdır?

hGFH'nin sistatin C ile belirlenmesinin de sınırlamaları vardır. Bunlar Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6. Sistatin C ile eGFH hesabında hata kaynakları (3).

Hata kaynağı	Örnekler
Denge oluşmamış durumlar	◆ Akut böbrek hasarı
Serum sistatin C konsantrasyonunu değiştiren GFH dışındaki etkenler Sistatin C üretimini etkileyen faktörler	◆ ABD ve Avrupa siyah ve beyaz ırkları dışındaki ırklar/etnisite ◆ Tiroid fonksiyon bozuklukları ◆ Kortikosteroid kullanımı ◆ Diğer olası durumlar (diyabet, adipozite)
Sistatin C tübüler sekresyonunu etkileyen faktörler	◆ Henüz yok
Sistatin C'nin böbrek dışı eliminasyonunu etkileyen faktörler	GFH'deki hızlı azalma ekstrarenal eliminasyonu artırır
Yüksek GFH	◆ GFH dışındaki etkenlerin yüksek biyolojik değişkenliği ◆ Serum sistatin C ve GFH hesabında büyük hata
Sistatin C ölçümünde interferans	◆ Heterofil antikor varlığı

Serum Kreatinin ve Serum Sistatin C konsantrasyonları eGFH için Kombine Edilebilir mi?

Yeni bilgiler serum kreatinin ve sistatin C'nin kombinasyonu ile hesaplanan hGFH'nin, özellikle hGFH'nin 45 - 59 mL/dk/1.73 m² aralığında bu belirteçlerin tek başına ölçülmesiyle elde edilen hGFH'den çok daha doğru sonuç verdiğini göstermektedir (14). Serum kreatinin ve sistatin C değerlerinin kombinasyonu ile türetilen eGFH formülleri Tablo 7'de verilmektedir.

Tablo 7. Serum kreatinin ve sistatin C değerlerinin kombinasyonu ile türetilen hGFH formülleri (3).

Cinsiyet	Serum kreatinin	Serum sistatin C	hGFH formülleri
Kadın	≤0.7 mg/dL (≤62 μmol/L)	≤0.8 mg/L	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
		>0.8 mg/L	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
Kadın	>0.7 mg/dL (>62 μmol/L)	≤0.8 mg/L	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
		>0.8 mg/L	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
Erkek	≤0.9 mg/dL (≤80 μmol/L)	≤0.8 mg/L	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
		>0.8 mg/L	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
Erkek	>0.9 mg/dL (≤80 μmol/L)	≤0.8 mg/L	$135 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]
		>0.8 mg/L	$135 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times \text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Yaş}}$ [siyahsa x 1.08]

SCr: Serum kreatinin konsantrasyonu; SCysC: Serum sistatin C konsantrasyonu.

Pediyatrik Hastalar İçin Ne Yapılmalı?

Pediyatrik hastalarda enzimatik yöntem tercih edilmelidir. Serum kreatinini ile çocuk hastalarda eGFH hesabında boy da formülde kullanılır. Çocuk hastanın boyu belli ise hGFH kullanılmalı, aksi takdirde kullanılmamalıdır. İkinci bir formülde ise kan üre azotu (BUN) da kullanılır:

$$41.3 \times (\text{boy/SCr})$$

$$40.7 \times (\text{boy/SCr})^{0.64} \times (30/\text{BUN})^{0.202}$$

SCr: Serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dL); BUN: Kan üre azotu (mg/dL); boy: Metre

Doğrulama için ise sistatin C ile hesaplanan hGFH gereklidir. **Ancak, sistatin C ölçümünün immünonefelometrik olarak yapılması önerilmektedir (3).**

$$70.69 \times (\text{SCysC})^{-0.931}$$

SCysC: Serum sistatin C (mg/L).

Sonuçları Nasıl Rapor Edilmeli?

- ◆ Serum kreatinin değeri rapor edilirken eğer konvansiyonel birim (mg/dL) kullanılıyorsa sonuç tam sayı sonrasında (virgülden sonra ondalık olarak) 2 sayı, eğer SI birimi (µmol/L) kullanılıyorsa küsüratsız en yakın tam sayı olarak verilmelidir. Örneğin 1.25 mg/dL ve 111 µmol/L gibi (konvansiyonel birimden SI birimine geçişte çarpım faktörü 88.4'tür).
- ◆ Kreatinin üzerinden hGFH verilirken en yakın tam sayıya yuvarlanarak verilmelidir. Örneğin 81.2 mL/dk/1.73 m² yerine 81 mL/dk/1.73 m² gibi. Serum sistatin C rapor edilirken (konvansiyonel birim olarak) tam sayıdan sonra 2 rakam verilmelidir.
- ◆ hGFHCys ve hGFHCreat-Cys rapor edilirken en yakın tam sayı olarak ve mL/dk/1.73 m² birimiyle verilmelidir.
- ◆ hGFH eğer <60 mL/dk/1.73 m² ise raporda **“azalmış”** veya **“düşük”** uyarısı da yapılmalıdır.

PROTEİNÜRİ VE ALBÜMİNÜRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Proteinüri, plazma proteinlerinin şu nedenlerle aşırı kaybından kaynaklanır: (1) Glomerüler permeabilitenin büyük molekül ağırlıklı proteinlerin kaybına yol açacak ölçüde bozulması (albüminüri veya glomerüler proteinüri); (2) normalde filtre olan düşük molekül ağırlıklı proteinlerin tübüler geri emiliminde bozulma (tübüler proteinüri); (3) düşük molekül ağırlıklı proteinlerin plazma konsantrasyonuna bağlı proteinüri (immünglobulin hafif zincirleri gibi aşırı üretim proteinürisi). Proteinüri, aynı zamanda böbrek (renal tübüler hücrelerde) veya aşağı idrar yollarından kaynaklanan

proteinlerin kaybindan da kaynaklanabilir. Albüminüri, tübüler proteinüri veya renal tübüler hücrelerden kaynaklanan proteinüri, böbrek hasarının göstergesidir. Ayrıca, proteinüri KBH progresyonu bakımından da önemlidir.

Normalde idrara albümin çıkışı olur ancak böbrek hasarında albümin kaybı artar. Çoğu böbrek hastalığında başlıca idrar proteini albümindir. Epidemiyolojik çalışmalara göre idrar albümin miktarı ile böbrek hastalığı ve kalp damar hastalıkları arasında güçlü bir ilişki vardır (3). Albüminüri KBH'da sık karşılaşılan ama değişken bir bulgudur. Diyabetik glomerüloskleroz da dahil glomerüler hastalıklarda, henüz GFH azalmadan önce saptanabilen bir bulgudur. Hipertansif nefrosklerozda da önemli bir bulgudur ama GFH azalmasından önce saptanamayabilir. İdrar albümini hipertansiyon, obezite ve vasküler hastalıklarda artar.

Albüminürinin Değerlendirilmesi İçin İlk Adım Nedir, Bir Algoritma Var mıdır ?

Proteinüri için başlangıç testi olarak sabahki ilk idrarda albümin ölçümü yapılmalı ve kreatinine oranlanarak rapor edilmelidir. Eğer albümin ölçümü yapılamıyorsa idrar proteini ölçülerek kreatinine oranlanmalı ve rapor edilmeli, bu da yapılamıyorsa idrar şeritleriyle ama otomatik cihazla protein testi yapılmalı, bu da yapılamıyorsa manuel olarak idrar şeritleriyle protein testi yapılmalıdır (3).

İdrarda Albümin Ölçümü Neden İdrar Proteininden Değerlidir?

İdrar albümini glomerüler hasarı yansıtması bakımından idrar proteininden daha duyarlı (sensitif) ve özgüldür (spesifiktir). Diyabet, hipertansiyon ve sistemik skleroz gibi sistemik hastalıklarda glomerüler patolojiyi çok daha iyi yansıtır (15). Ayrıca, idrarda total protein ölçümü sorunludur. Tek bir protein yoktur, örnekten örneğe idrar protein bileşimi büyük değişim gösterir; idrarda inorganik iyon miktarı fazladır, karşılaşılan protein konsantrasyonu geniş bir aralıkta değişim gösterir. Bütün bu etkenler idrarda total protein ölçümlerinin kesinlik ve doğruluğunu olumsuz yönde etkiler. Üstelik idrar proteinlerinin hepsi kullanılan yöntemlerde ayıraçlarla aynı ölçüde reaksiyon vermezler (16). İdrar total proteini için referans ölçüm prosedürü ve referans materyal de yoktur. Geliştirilmesi de zordur.

Albümin Hangi Yöntemle Ölçülmelidir?

İdrar albümini özgüllüğü yüksek, kesinliği iyi, düşük klinik konsantrasyonlarda güvenilir kantitatif sonuç veren immünokimyasal yöntemlerle ölçülmelidir. Günümüzde klinik laboratuvarlarda bu amaçla daha çok immünotürbidimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Albümin için de henüz referans ölçüm yöntemi ve standart referans materyal yoktur. Ancak bu konuda NKDEP ve IFCC tarafından oluşturulan bir komite

çalışmaktadır. Şu anda çoğu ticari kit, matriksi serum olan ve IRMM tarafından üretilen **CRM 470'e** (ERM-DA 470k/IFCC, 37.2 g/L) göre kalibre edilmemektedir.

İdrar Albümini Nasıl Rapor Edilmelidir?

Albümin idrar kreatinine oranlanarak rapor edilmelidir. Eğer konvansiyonel birim (mg/g) kullanılacaksa küsüratsız, tam sayı olarak verilmeli; eğer SI birimi olarak verilecekse (mg/mmol), tam sayıdan sonra bir ondalık sayı ile verilmelidir. Başka anlamların doğmasına da neden olabileceğinden, artık “mikroalbüminüri” ya da “makroalbüminüri” adları kullanılmamalıdır. Mikroalbüminüri yerine “**orta derecede artmış**”, makroalbüminüri için “**ileri derecede artmış**” albüminüri deyimleri önerilmektedir. Spot idrarda protein ölçümü yapılırsa, bu da kreatinine oranlanarak rapor edilmelidir.

KBH Değerlendirmesinde Albüminüri Referans Üst Sınırı Olarak Neden 30 mg/g Sınırı Önerilmektedir?

Albüminüri veya proteinüri genel olarak idrarla kayıp hızı olarak ifade edilir. Bu da, gerçek anlamda bir itrah söz konusu olmamakla birlikte, **Albümin İtrah Hızı (AIH)** veya **Protein İtrah Hızı (PIH)** anlamına gelir. Üç ay veya daha fazla süren ≥ 30 mg/24 saat albümin çıkışı KBH tanısı için esas alınan bir sınırdır. Bu değer genç erkek ve kadınlarda ortalama normal değer (10 mg/24 saat) 3 katıdır ve rastgele alınan spot idrarda yaklaşık olarak 30 mg/g (veya 3 mg/mmol) albümin/kreatinin oranına karşılık düşer. Tablo 7'de AIH, PIH ve albüminüri/proteinüri kategorileri arasındaki ilişkiler verilmektedir.

Tablo 7. Albüminüri ve proteinüri kategorileri arasındaki ilişkiler (3)

Ölçüt	Kategoriler		
	Normal - hafif artmış (A1)	Orta derecede artmış (A2)	İleri derecede artmış (A3)
AIH (mg/24 saat)	<30	30 - 300	>300
PIH (mg/24 saat)	<150	150 - 500	>500
AKO (mg/mmol)	<3	3 - 30	>30
(mg/g)	<30	30 - 300	>300
PKO (mg/mmol)	<15	15 - 50	>50
(mg/g)	<150	150 - 500	>500
İdrar şeridi	Negatif - çok düşük	Çok düşük - 1 pozitif	1 pozitif - daha yüksek

AIH: Albümin itrah hızı; PIH: Protein itrah hızı; AKO: Albümin/kreatinin oranı; PKO: Protein/kreatinin oranı; A1, A2 ve A3: Albüminüri/proteinüri kategorileri.

24 Saatlik İdrar mı, Spot İdrar mı, Sabah İlk İdrar mı, Sabah İkinci İdrar mı?

Albüminüri için referans sınırı dikkatli toplanmış 24 saatlik idrardaki albümin konsantrasyonuna dayanır. Ancak, rutin uygulamada 24 saatlik idrarın doğru toplanması zordur. Bu da protein kaybının yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. Rastgele idrarda yapılan albüminüri değerlendirmesi proteinürinin dışlanması için yeterli güçtedir. Bu yüzden spot idrarda kreatinine oranlanarak verilen albümin sonucu geçerlidir. Ancak eğer yüksek bulunursa sabah ilk idrarda yapılacak albümin ve kreatinin ölçümüyle doğrulanmalıdır. Çünkü sabahki ilk idrar 24 saatlik idrar albümin çıkışıyla daha iyi uyum gösterir ve bireysel biyolojik varyasyonu daha düşüktür. Eğer spot idrarda albümin sonucuna güvenilmeyecek bir durum söz konusuysa (biyolojik varyasyon, patolojik veya fizyolojik durumlar, Tablo 8) , zamanlı idrar toplanarak albümin ölçümü yapılır ve sonuç doğrulanabilir.

Kreatinine Oranlamak Neden Gereklidir?

İdrar örneğindeki albümin veya protein konsantrasyonu kişinin aldığı sıvı miktarıyla değişir. Konsantre veya seyreltik idrarlarda farklı albümin ve protein değerleri elde edilir. Kreatinin çıkışı ise gün boyu sabittir. Bu yüzden kreatinine oranlanarak verilmelidir.

Tablo 8. İdrar Albümin/Kreatinin oranını etkileyen preanalitik ve analitik faktörler.

Faktör	Örnek
Preanalitik Faktörler	
Geçici albüminüri artışı	Menstrüel kan kontaminasyonu Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu Egzersiz Dik pozisyon (ortostatik proteinüri) Vasküler geçirgenliği artıran diğer nedenler (örn. septisemi)
Bireysel değişkenlik	Biyolojik değişkenlik Genetik değişkenlik
Preanalitik saklama koşulları	Analiz öncesinde albüminin parçalanması
Kreatinin itrahında böbrek dışı nedenlere bağlı değişiklikler	Yaş (çocuk ve yaşlılarda düşüktür) İrk (beyazlarda siyalara göre düşüktür) Kas kütlesi (ampüte, paraplejik, musküler distrofililerde düşüktür) Cinsiyet (kadınlarda düşüktür)
Kreatinin itrahında değişiklik	Kreatinin için kararsız durum (acute kidney injury)
Analitik Faktörler	
Antijen fazlalığı (prozon) etkisi	Çok yüksek albümin içeren örnekler düşük veya normal bulunabilir

Pediyatrik Hastalarda Yaklaşım Ne Olmalı?

Protein ve albümin itrahi için tüm çocukları kapsayan referans sınırlar yoktur. Sonuçlar yaşa, cinsiyete, pubertal duruma, obezite varlığına, egzersize, ateş ve postüre göre değişebilir. Genel olarak yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda, tübüler geri emilim tam olgunlaşmamış olduğundan, hem glomerüler, hem de tübüler proteinürinin daha yüksek olması beklenir. İdrar proteini İki yaş sonrası çocuklarda erişkin düzeyine iner. Dolayısıyla, etkileyen faktörleri de dikkate almak kaydıyla, 2 yaş sonrası çocuklarda erişkin kategorileri kullanılabilir. Genellikle albümin ölçümü tercih edilmekteyse de, bazı klinisyenler total proteini tercih etmektedir. İki yaş altı çocuklarla ortostatik proteinürisi olan adölesanlarda erişkin albüminüri kategorileri kullanılamaz. Albüminüri yerine proteinüriden yararlanılabilir (3).

TEMEL ÖNERİLER

1. Kreatinin ölçümleri, değeri GC-IDMS tekniğı ile saptanmış referans materyale göre izlenebilir olmalıdır.
2. Erişkin popülasyonda (>18 yaş) serum kreatinin sonucu verilirken yanı sıra hesapla GFH sonucu da otomatik olarak verilmelidir. Eğer hGFH sonucu <60 mL/dk/1.73 m² ise raporda bir uyarı ifadesi yer almalıdır.
3. hGFH, CKD-EPI formülü esas alınarak 90 mL/dk/1.73 m²'ye kadar kantitatif olarak verilmelidir. >90 mL/dk/1.73 m² değerler kantitatif olarak da verilebilir, >90 mL/dk/1.73 m² olarak da verilebilir.
4. Pediyatrik popülasyonda erişkin formülü kullanılmamalıdır. Hasta boyunun kullanıldığı farklı formüller kullanılmalıdır. Enzimatik yöntem tercih edilmelidir. Pediyatrik popülasyonda sistatin C ile hGFH doğrulama amaçlı kullanılabilir.
5. Uzun vadede sistatin C ölçümleri en azından kreatinin temelli hGFH güvenilir olmadığında ve doğrulama amaçlı teşvik edilmelidir.
6. Proteinüri veya albüminüri değerleri idrar kreatininine oranlanarak rapor edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease. Trends and predictors. Arch Intern Med 2008; 168: 2268-75.
2. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu C, et al. Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1838-44.
3. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3(Suppl.):1-150.
4. Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı (2014 - 2017), Ankara 2014.
5. Chronic kidney disease (CKD) management in general practice, 2nd ed., 2012 (www.kidney.org.au.)
6. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. Clin Biochem Rev 2006;27:173-84.
7. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, van Lente F, Lamb EJ. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffe and enzymatic creatinine assays? Nephrol Dial Transplant 2006;21:2439-45.
8. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. Ann Clin Biochem 2005;42:321-45.
9. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000;11(Suppl):155A.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem 2007;53:766-72.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.
12. Lumb EJ, Price CP. Kidney function tests. (In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 5th ed., Elsevier 2012, pp. 669-707.
13. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Desirable biological variation database specifications. (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>).
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012; 367: 20–29.
15. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1069–1077.
16. Yilmaz FM, Yucel D. Effect of addition of hemolysate on urine and cerebrospinal fluid assays for protein. Clin Chem 2006; 52: 152–153.

