



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA KEĞİREN EĞİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

İ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI 30 ML/DK VE
ÜZERİNDE OLAN HASTALARDA NON ALBÜMİN
PROTEİNÜRİYE EŞLİK EDEN DURUMLARIN
BELİRLENMESİ**

Dr.Merve Nureşan EROğLU SABAN

TIPTA UZMANLIK TEĞİ



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KEÇİÖREN EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI 30 ML/DK VE
ÜZERİNDE OLAN HASTALARDA NON ALBÜMİN
PROTEİNÜRİYE EŞLİK EDEN DURUMLARIN
BELİRLENMESİ

Dr.Merve Nurevşan EROğLU SABAN

Prof.Dr.Aysun AYBAL KUTLUGÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, kendimi iç hastalıkları uzmanı olarak yeterli hissetmem için özverili bir şekilde deneyimlerini bize aktaran değerli hocam, İç Hastalıkları Klinik Şefimiz Prof. Dr. Esin BEYAN'a; eğitimimde önemli yeri olan, özellikle tez süresince özverili bir şekilde her türlü desteği gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aysun AYBAL KUTLUGÜN'e ; asistan eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden her alanda çokça faydalandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Derun Taner ERTUĞRUL ve Doç. Dr. Kürşat DAL'a; eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği eğitim görevlileri Prof. Dr. Yaşar NAZLIGÜL ve Prof. Dr. Metin UZMAN'a; klinik uzman doktorlarına, çalışma ortamımızı eğlenceli hale getiren, iyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız, tez süreci boyunca ve her zaman büyük küçük desteklerini esirmeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm yardımcı sağlık personeline;

Hayatım boyunca büyük fedakarlıklarla bu konuma gelmemde büyük pay sahibi olan biricik annem Hatice EROĞLU, kıymetli babam Ercan EROĞLU ve biricik kardeşim Dr. Mevanur EROĞLU'na;

Hayatıma girdiği günden beri varlığıyla daima yüzümü güldüren, her zaman desteğini yanımda hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Mehmet SABAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Nurevşan EROĞLU SABAN

Ankara 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.PROTEİNÜRİ.....	2
2.1.1.Proteinüri Tanımı.....	2
2.1.2.Proteinüri Sınıflaması.....	3
2.1.2.1.Atılan Protein Miktarına Göre Proteinüriler.....	3
2.1.2.2.Devam Etme Süresine Göre Proteinüriler.....	3
2.1.2.3.Oluşum Mekanizmasına Göre Proteinüriler.....	4
2.1.2.4.İzole Proteinüri.....	6
2.1.2.5.Selektiviteye Göre Proteinüri.....	7
2.1.3.Proteinüri-Albüminüri Ölçüm Teknikleri.....	7
2.1.3.1.Proteinüri Ölçüm Yöntemleri.....	7
2.1.3.2.Albümin Ölçüm Yöntemleri.....	7
2.2.ALBÜMİNÜRİ.....	8
2.2.1.Albüminüri Tanımı.....	8
2.3.NON ALBÜMİN PROTEİN.....	10

2.3.1.Non Albümin Proteinüri Tanımı.....	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1.ÇALIŞMA POPÜLASYONU.....	12
3.2.LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ.....	13
3.3.PROTEİNÜRİ,ALBÜMİNÜRİ,NON ALBÜMİN PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ.....	13
3.4.ETİK KURUL İZİNİ.....	14
3.5.İSTATİKSEL ANALİZ.....	14
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ.....	36
7.KAYNAKLAR.....	37
8.EKLER.....	44
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	44
EK 2. ÖZGEÇMİŞ.....	45

ÖZET

Giriş: Non albümin proteinürinin diyabetik nefropatinin tanısında ve progresyonda mikroalbüminüriye ek olarak kullanmasının faydalı olacağına dair çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) ≥ 30 ml/dk'ın olan hastalarda non albümin protein (NAP) ile ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya eGFH 30 ml/dk ve üzerinde olan 369 hasta alındı. Laboratuvar değerleri; en son poliklinik başvurusundaki en az 10 saatlik açlık sonrası bakılmış rutin kan örneklerinden ölçülen plazma glukoz, serum kreatinin, albümin, ürik asit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid, hba1c düzeyleri ile spot idrar protein, spot idrar kreatinin ve spot idrar albumin değerleri olarak kaydedildi. Hastaların NAP değeri spot idrar protein kreatinin değerinden spot idrar albümin kreatinin değerinin çıkartılması ile hesaplandı. Grupların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, spot idrar bileşenleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda diyabetes mellitus (DM) tanısı olanlarda ortalama NAP değeri daha yüksek bulundu ($p=0.008$). Diyabet tanısı olanlarda izole NAP sıklığı daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.136$). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı düşük olan hastalarda ortalama NAP değeri ve izole NAP sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; $p=0.008$). Proteinürisi olan hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre total kolesterol, trigliserid, hba1c değerleri ile kadın cinsiyet oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.015$; $p=0.014$; $p<0.001$; $p=0.021$). İzole NAP'ı olan hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre yaş, total kolesterol, LDL-Kolesterol ve hba1c değerleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; $p=0.014$; $p=0.010$; $p=0.028$). Normoalbüminürisi olan hastalarda NAP değerine göre iki gruba ayrıldığında NAP değeri yüksek olan grupta ortalama yaş, hba1c değeri ve DM sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; $p=0.008$; $p=0.016$). Non albümin protein değeri daha yüksek olan hastalarda eGFH daha düşük bulundu ($p=0.001$). Non albümin protein değeri ile yaş, serum glukoz, serum kreatinin ve hba1c ile pozitif korele, eGFH değeri ile negatif korele bulunmuştur ($r=0.352$,

$p < 0.001$; $r = 0.270$, $p < 0.001$; $r = 0.141$, $p = 0.029$; $r = 0.228$, $p = 0.010$; $r = -0.230$, $p < 0.001$). Non albümin protein için bağımsız değişken olarak sadece eGFH bulunmuştur.

Sonuç: Diyabetik hastalarda ve renal hasarı olanlarda albüminürinin yanında NAP ölçümü diyabetik nefropatinin tanısında ve progresyonu hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Non albümin proteinüri, mikroalbüminüri, albüminüri



ABSTRACT

Aim: There are studies showing that it would be beneficial to use non-albumin proteinuria in addition to microalbuminuria in the diagnosis and progression of diabetic nephropathy. The aim of our study was to determine the demographic, clinical and laboratory parameters associated with non-albumin proteinuria in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 30 ml/min.

Materials and Methods: 369 patients with eGFR above 30ml/min were included in the study. The laboratory values were measured from the routine blood samples taken after at least 10 hours of fasting following from the last out patient clinic. These values of serum glucose, serum creatinine, albumin, uric acid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol, triglyceride, hba1c levels and spot urinary protein, spot urine creatinine and spot urine albumin were recorded. The patient's non-albumin proteinuria value was calculated by subtracting the spot urine albumin creatinine value from the spot urine protein creatinine value. The patient's demographic, clinical, laboratory characteristics, and spot urine components were compared statistically.

Results: In our study, the median NAP value was found to be higher in patients with diabetes mellitus ($p=0.008$). The level of isolated NAP was found to be higher in patients with diabetes mellitus, and it did not reach statistical significance ($p=0.136$). The median NAP value and the value of isolated NAP were higher in the patients with a low estimated glomerular filtration rate ($p<0.001$; $p=0.008$). Total cholesterol, triglyceride, Hba1c values and female sex ratio were found to be higher in the patients with proteinuria than in the patients without proteinuria ($p=0.015$; $p=0.014$; $p<0.001$; $p=0.021$). Age, total cholesterol, LDL-Cholesterol and Hba1c values were found to be higher in the isolated NAP patients compared to the patients without proteinuria ($p<0.001$; $p=0.014$; $p=0.010$; $p=0.028$). When the normoalbuminuria patients was divided into two groups according to NAP value, the

mean age, Hba1c value and DM frequency were higher in the group with high NAP value ($p<0.001$; $p=0.008$; $p=0.016$). eGFR was found to be lower in the patients with higher non-albumin protein value ($p=0.001$). Non albumin protein value was positively correlated with age, serum glucose, serum creatinine and hba1c, and negatively correlated with eGFR value ($r=0.352$, $p<0.001$; $r=0.270$, $p<0.001$; $r=0.141$, $p=0.029$; $r=0.228$, $p=0.010$; $r=-0.230$, $p<0.001$). Only eGFR was found as an independent variable for non-albumin protein.

Conclusion: In addition to the albuminuria value in diabetic patients and those with renal damage, NAP measurement may provide more information about the diagnosis and progression of diabetic nephropathy.

Key words: Non albumin proteinuria, microalbuminuria, albuminuria

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	Angiotensin converting enzim inhibitör
ACR	Albümin kreatinin oranı
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
A1M	Alfa 1 Mikroglobulin
B2M	Beta 2 Mikroglobülin
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidil peptidaz
eGFH	Tahmini Glomerül filtrasyon hızı
GBM	Glomerüler bazal membran
GLP-1	Glukagon benzeri peptid

HBA1C	Glikolize hemoglobin
HDL-K	High density lipoprotein kolesterol
HT	Hipertansiyon
HsCRP	High sensitif C Reaktif Protein
IG G	Immunoglobulin G
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KIM-1	Böbrek hasarı molekülü-1
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
L-FABP	Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
LDL-K	Low density lipoprotein kolesterol
NAG	N-Asetil- beta -D-Glukosaminidaz

NAP	Non albümin proteinüri
NGAL	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PCR	Protein kreatinin oranı
RAS	Renin anjiotensin sistemi
SE-HPLC kromatografisi	Boyut dışlamalı yüksek performanslı sıvı
SGLT-2	Sodyum glukoz –ko- transporter 2
WBC	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil No 1. Proteinüri olmayan, mix ve NAP oranları.....16

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Glomerüler ve tübüler proteinüri nedenleri.....	6
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	12
Tablo 3. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	12
Tablo 4. Proteinüri, albüminüri ve NAP ölçümleri	14
Tablo 5. Proteinüri,non proteinüri,albüminüri,NAP ve mix proteinürinin gösterilmesi.....	14
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikler.....	17
Tablo 7.Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri.....	18
Tablo 8.Diyabet tanısı olan ve olmayan hastaların idrar bileşenlerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 9. eGFH 30-60 (ml/dk/1.73 m ²) ve >60 (ml/dk/1.73 m ²) olan hastaların idrar bileşenlerinin karşılaştırılması.....	19

Tablo 10. Proteinürisi olan ve olmayan kişilerin klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 11. Proteinürisi olmayan ve izole NAP olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 12. Mix proteinüri ve NAP'ı olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 13. Albüminürisi olmayan NAP değerlerinin eşit 2 gruba ayrılıp klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 14. NAP ile diğer parametrelerinin non parametrik korelasyonu.....	26
Tablo 15. Non albümin proteinüriyi öngördüren parametrelerin regresyon analizi.....	27

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Albüminüri tipik olarak glomerüler hasarı yansıtırken, NAP tübüler hasarı yansıtmaktadır (1). Non albümin proteinüri çeşitli tübüler biyobelirteçler içermektedir. Diyabetik böbrek hasarının patofizyolojisinde glomerüler hasarın yanında çeşitli tübüler hasar da rol oynamaktadır. Glomerüler hasarın belirteci olan albüminüri diyabetik böbrek hasarın erken evrelerini saptamada yetersiz kalabilir. Daha önceki çalışmalarda albüminüri olmadan diyabetik böbrek hasarın ilerleyebileceği gösterilmiştir (2-3-4). Renal tübülde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesinin erken evre diyabetik böbrek hastalığının anlaşılmasında yeni bakış açısı sağlaması beklenmektedir (5).

Non albümin proteinüri çok çeşitli renal tübüler hasar belirteçleri içerdiğinden, albüminüri ile birlikte değerlendirildiğinde erken evre diyabetik böbrek hastalığı taramasında çok duyarlı olması beklenmektedir. Tarama açısından NAP ölçümünün uygunluğu ve maliyetinin düşük olması göz önüne alındığında diyabetik böbrek hastalığının tanısı için kullanılması duyarlılığı artırmak açısından anlamlıdır. Özellikle albüminürisi olmayan DM hastalarında NAP erken diyabetik böbrek hastalığı için gösterge olabilir (6). Normoalbüminürik diyabet böbrek hastalığında, anormal NAP düzeyleri hakkında çok az şey bilinmektedir (7).

Kronik böbrek hastalarında albüminüri ve NAP'ın nispi dağılımları, NAP'ın demografik ve klinik özellikler ile ilişkisi veya prognostik önemi hakkında çok bilgi bulunmamaktadır (8).

Çalışmamızın amacı tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) 30 ml/dk ve üzerinde olan hastalarda NAP ile ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PROTEİNÜRİ

2.1.1.Proteinüri Tanımı

Fizyolojik koşullarda idrarla günlük protein atılımı 150 mg/gün'ün altındadır. İdrarla günlük protein atılımının normalin üzerinde saptanmasına proteinüri denir (9). Genel popülasyonda proteinüri prevalansı %8-33 arasındadır (10).

Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde glomerüllerden düşük molekül ağırlıklı proteinler az miktarda filtre olur. Bunların çoğu proksimal tübülden geri emilir. Tübüllerin kapasitesini aşarsa proteinüri görülür. İdrar proteini albumin ve albumin dışı protein (non albumin protein=NAP) oluşmaktadır. Non albümin proteinler; mukopolisakkarit, kan grubu proteini, immünoglobulinler, hormonlar ve enzimlerden oluşan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (11). Normalde idrarda saptanan proteinler; albumin(<30 mg/gün), henle kulbunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall proteini, beta 2 mikroglobulin (B2M), alfa 1 mikroglobulin (A1M) ve retinol bağlayıcı globulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerden oluşmaktadır (12). İdrar albumini, idrarda en çok bulunan proteindir (13).

Glomerüler bazal membranın (GBM) ultrafiltrasyon kapasitesi yüksektir (12). Glomerüler kapiller duvardaki bazal membranda bulunan tip 4 kollajen sayesinde protein geçişi sınırlanmaktadır (10). Solütlerin molekül ağırlıklarına, konfigürasyonlarına ve yüklerine göre GBM'dan geçiş özellikleri değişir. Moleküllerin geçişi endotel hücreleri arasında bulunan 375-400 angstrom büyüklüğündeki pencerelerden sağlanmaktadır. Membrandan geçiş molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Glomerül bazal membrandaki heparan sülfat ve proteoglikanlar nedeniyle membran negatif yük taşır ve negatif yüklü moleküllerin geçişi sınırlandırılmış olur (12).

İdrardaki protein miktarının belirlenmesi ve bileşenlerinin saptanması klinik için önemlidir (9). Proteinüri, tübüler kemokin ekspresyonunun indüksiyonu ve intertisyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve sürekli fibrogeneze yol açan

kompleman aktivasyonu dahil bir çok yolla böbrek hasarını son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini hızlandırır (14).

2.1.2. Proteinüri Sınıflaması

2.1.2.1. Atılan protein miktarına göre proteinüriler:

→ Ağır proteinüri (>3.5 gr/gün): Karakteristik olarak nefrotik sendromda görülmektedir. Nefrotik sendrom tipik olarak glomerüler disfonksiyon ya da hasarla ilişkilidir. Nefrotik sendrom da albumine karşı glomerül geçirgenliği arttığı için proteinüri (albuminüri) görülmektedir (15). Sistemik hastalıklardan HIV, DM ve sistemik lupus eritematozus (SLE) da ağır proteinüri görülebilir. İlaçlara bağlı ağır proteinüri nedenlerinde; non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), bifosfonat, lityum, interferon, altın, penisilaminler yer almaktadır. Çoğu durumda etiyojinin belirlenmesi için böbrek biopsisi yapılması gerekebilir (16).

→ Hafif proteinüri (<1 gr/gün): Hafif proteinürisi olan grupta etiyojinin belirlenmesi için böbrek biyopsisi nadiren gerekmektedir (17). Nefroskleroz, kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek, medüller kistik hastalık gibi konjenital hastalıklar ve renal tübüler hastalıklarda görülebilir. Postural ve fonksiyonel proteinürilerde hafif proteinüri görülebilir (15).

2.1.2.2. Devam etme süresine göre proteinüriler:

→ Geçici proteinüri: Proteinürinin bir idrar örneğinde saptanırken sonraki idrar örneğinde saptanmaması durumudur. En sık görülen proteinüri çeşididir. Kadınların %7'sinde, erkeklerin %5'inde görülür (18). Hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı proteinlerinin atılımının artması, tübüler ve glomerüler kaynaklı patolojinin bir arada olduğunu düşündürmektedir. Geçici proteinüri; fizyolojik, intermittant ya da ortostatik olabilir (19).

Fonksiyonel proteinüri, fizyolojik olarak ateş, kalp yetmezliği, egzersiz, soğuğa maruziyet gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına neden olabilir. Mekanizmasında norepinefrin veya anjiyotensin-2 artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik artışının rolü olduğu düşünülmektedir (19).

İntermittant proteinüri, arada normal dönemleri olan ataklar halinde proteinüri görülmesidir. Bu durumdaki kişiler hipertansiyon veya diğer durumlar açısından altı hafta takip edilmelidir. Genelde iyi prognozlu seyretmektedir (15).

Ortostatik proteinüri, hasta dik ya da oturur pozisyonda artmış iken artmış protein atılımı, hasta sırt üstü pozisyonda yatarken ise normal protein atılımı ile karakterizedir. Ortostatik proteinürideki mekanizma henüz net değildir. Nörohümorale aktivasyona veya glomerüler değişken hemodinamik duruma bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ortostatik proteinüride protein atılımı genellikle <1 gr/gün'den azdır. Ortostatik proteinüri daha çok adolesan dönemde görülmekte olup, 30 yaş üzerinde nadirdir (20).

→Kalıcı proteinüri: Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (10). Genelde altta yatan sistemik ya da böbrek hastalığı varlığında ortaya çıkmaktadır. Glomerüler hastalıklarda ise primer(fokal glomerüler skleroz,membranöz nefropati vb.) ya da sekonder (DM, sistemik hipertansiyon vb.) tutulumuna bağlı olarak gelişebilir (9).

2.1.2.3.Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler:

Glomerüler,tübüler, post-renal ve overflow proteinüriden oluşmaktadır. Bu dört tipten sadece glomerüler tipte olan proteinüri idrar çubukları kullanılarak tanı konabilir. Klinikte karşılan inatçı proteinürinin en sık nedeni glomerüler proteinüridir.

→Glomerüler proteinüri: Glomerüler proteinüri, fenestra endotelial hücreler, GBM ve podositlerden oluşan glomerüler filtrasyon bariyerinin hasar görmesi ve artan hidrostatik basınç nedeniyle oluşmaktadır. Bu bariyerin hasar görmesiyle makromoleküllere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasından dolayı oluşmaktadır. Podosit enzimlerinin veya GBM yapısındaki proteinlerin genetik mutasyonları ile de glomerüler proteinüri oluşabilir. Filtrasyon bariyerinde meydana gelen hasar, molekül büyüklüğüne bağlı olan seçici geçirgenliği değiştirerek yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin ve hücrelerin geçişine izin verebilir. Elektriksel yüke bağlı seçici geçirgenliği değiştirerek negatif yüklü albuminin ultrafiltrasyonuna izin verebilir. Mezengial hasar, normal mezengial temizleme fonksiyonlarını

engelleyerek proteinüriye neden olabilir (21). Mezengial hücre büyümesi, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu da proteinüriye neden olabilir (10). İyi huylu sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan durumlarda proteinüri genel olarak 1-2 gr/gün'ü geçmez (9). Glomerüler proteinüri nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (10).

→Tübüler proteinüri: Normal süzölmüş düşük moleküler ağırlıktaki proteinler glomerüllerden filtre edildikten sonra neredeyse tamamen tübüllerde geri emilmektedir. Ancak tübülointertisyel hasar varlığında geri emilim bozulmaktadır. Proksimal tübüler epitel zarar gördüğünde normal düşük molekül ağırlıklı proteinlerin yeniden emilimi yapılamaz (21). Tübülointertisyel proteinüri zaman içerisinde nefron kaybına bağlı olarak glomerüler proteinüriye dönebilir. İdrar çubukları ile düşük molekül ağırlıklı proteinler saptanamadığından dolayı tanıda yardımcı olamaz (9). Tübüler proteinüri nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (10).

Tablo 1.Glomerüler ve tübüler proteinüri nedenleri

Glomerüler proteinüri nedenleri	Tübüler proteinüri nedenleri
Diyabetik nefropati	Hipertansif nefroskleroz
İlaç kaynaklı nefropatiler(NSAİİ, lityum, ağır metaller, eroin)	Nefrotoksinler
Lenfoma	Kronik tübülointertisyel hastalıklar
Enfeksiyonlar(Hepatit B ve C, HIV)	NSAİİ indüklediği nefropati
Amiloidoz	
Maligniteler	
Dislipidemi	
Reaktif oksijen türleri	
İnflamatuvar sitokinler	
RAAS aktivasyonu	
SLE gibi bağ dokusu hastalıkları	
Primer glomerülonefropati	

NSAİİ:Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, HIV:Human Immunodeficiency Virus, RAAS:Renin anjiyotensin aldosteron sistem, SLE:Sistemik lupus eritematozus

→Overflow(Taşma) proteinüri: Nefronun normal reabsorbsiyon kapasitesini aşacak derecede düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı ortaya çıkmaktadır (9). Multipl myelomda immunoglobulin hafif zincirlerin, rabdomiyolizde miyoglobinürinin, intravasküler hemolizde hemoglobinürinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır (11).

→Post-renal proteinüri: İdrar yolu enfeksiyonu ile oluşan üriner sistem inflamasyonuna bağlı olarak protein atılımı artabilir. Nefrolithiazis, yoğun hematüri ve tümör durumunda da görülebilir (21). Mekanizma net olarak açıklanamamıştır (22). Atılan protein genellikle non albümin proteindir (sıklıkla Ig A veya Ig G) (22). Protein atılım miktarı hafiften orta dereceye kadardır (21).

2.1.2.4. İzole proteinüri:

İzole proteinüri, diyabet veya hipertansiyon tanıları olmayan, idrar sedimenti normal olan veya eGFH azalma olmadan proteinüri saptanmasına denir. İzole proteinüri saptanan hastaların çoğu asemptomatiktir. Rutin idrar tahlili sırasında bir

ölçüm çubuğu kullanılarak tesadüfen saptanır. Günlük protein atılımı <3.5 gr/gündür (23).

2.1.2.5. Selektiviteye göre proteinüri:

Selektivite, immunoglobulin G (Ig G) klirensinin albümin klirensine oranından veya Ig G klirensinin transferin klirensine oranından hesaplanır. Oran 0.15'den küçük ise selektif, 0.15-0.30 ise orta selektif, 0.30'dan büyük ise selektif olmayan proteinüri denir (12).

2.1.3. Proteinüri-Albüminüri ölçüm teknikleri

2.1.3.1. Proteinüri ölçüm yöntemleri:

İdrar proteini ölçmek için 3 yöntem kullanılır: dipstick, çökeltme ve elektroforez

→ Dipstick yöntemi: En yaygın kullanılan yöntemdir. Negatif yüklü proteinlerin varlığında renk değiştiren pH'a duyarlı boya ile kaplanmış kağıt veya şerit kullanılır. pH'a duyarlı olan tetrabromofenol mavisi düşük protein konsantrasyonunda sarı renk olur, yüksek protein konsantrasyonunda ise mavi renk olur. İdrarda albümin varlığını tespit eder ancak çok duyarlı değildir. İdrar konsantre veya alkali olduğunda yalancı pozitiflik görülebilir (24).

→ Çöktürme yöntemi: İdrara asit eklenerek protein çökmesine bağlı olan bulanıklığın fotometre veya nefelometre kullanılarak ölçülmesine bağlı proteinüri varlığı saptanır. En yaygın kullanılan asitler: sulfosalisik asit, nitrik asit ve trikoroasetik asit. Albümin ve hafif zincirleri saptamak için sulfosalisik asit daha duyarlı iken, globulin için trikloroasetik asit daha duyarlıdır (25).

→ Elektroforez yöntemi: İdrarda immunoglobulin ve immunoglobulin hafif zincirlerin varlığını tespit etmek için kullanılır (26).

2.1.3.2. Albüminüri ölçüm yöntemleri:

Her biri 69.000 Da ağırlığında ve 585 aminoasitten oluşmaktadır (27). İdrar albüminin hormonlara, ilaçlara, peptitlere ve iyonlara bağlanması moleküler

konfigurasyonunu değiştirmektedir (28). Albümin böbrek tübüllerinde proteolize maruz kalarak albümin parçalanabilir (29).

Albümin ölçümü için immunohistokimyasal yöntemler ve boyut dışlamalı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (SE-HPLC) kullanılır. İmmunohistokimyasal yöntemler:radyoimmunosay yöntemler, immunonefelometri ve immünotürbidimetri yöntemlerinden oluşur (30).

→Radyoimmunosay yöntemler:Bu yöntemle immun reaktif albümin, 12 kDa'dan büyük albümin fragmanları ve polimer albümin agregatların ölçümü yapılır. Anti-albümin antikorlar üzerindeki bağlanma bölgeleri için üriner albümin ve radyoetiketli albüminler bağlanmak için yarışır. Albümine bağlanan antikor sonrasında anti immunoglobulin antikoru ile ayrılır (31).

→İmmünonefelometri:İdrar örneğinin içine anti-albümin antikorları eklenir ve antikor-albümin kompleksinin çökmesi oluşur.Kompleksler numuneden geçen ışığı dağıtır ve lazer nefelometre ile saçılma sinyali ölçülür (32).Bu yöntemle mikroalbüminürini erken evrede saptanabilir (33).

→İmmünotürbidimetri:Antikor-albümin kompleksi içeren idrar örneği tarafından ışığın absorbansı ölçülür. Spektrofotometri kullanılarak emicilik ölçülür ve idrar albümin konsatrasyonu ile orantılıdır. İmmünotürbidimetri, immunonefelometri yönteminden daha az duyarlıdır (34).

→Boyut dışlamalı yüksek performanslı sıvı kromatografisi(SE-HPLC):Bu yöntemle hem immun reaktif, hem de immun reaktif olmayan albümin ölçülür (35). Albümin atılımı <100 ug/dk olduğunda immunokimyasal yöntemlere göre daha hassastır (36).

2.2.ALBÜMİNÜRİ

2.2.1.Tanımı

İdrar çubuğu, albümin atılımının tespiti için nipeten duyarsız bir belirteçtir. Albümin atılımı 300-500 mg/gün'ü geçince pozitif olarak saptanır. Normalde

idrarda albümin atılımı 30 mg /gün (20 mcg/dk) 'den daha azdır. İdrarla atılan albümin miktarı 30-300 mg /gün (20-200 mcg/dk) olmasına orta derecede artmış albüminüri (eski adıyla mikroalbüminüri) denir. İdrarla atılan albümin miktarı 300 mg /gün (200 mcg /dk) üzerinde olmasına aşikar veya ciddi şekilde artmış albüminüri (eski adıyla makroalbüminüri) denir (37).

Albüminüri, spot idrar örneğinde idrar albümin/kreatinin oranı(ACR) ile değerlendirilir. Amerikan Diabet Derneği (ADA), biyolojik değişkenlik olacağı için 6 ay içerisinde bakılan üç idrar ACR ölçümünden en az ikisinin yüksek olduğu durumda albüminüri düşünülmesini önermektedir (38). Anormal derecede yüksek albüminüri $ACR \geq 30$ mg/gün olarak tanımlanır (39).

Albüminürisi olan DM hastalarının idrarındaki albüminin büyük bir kısmı transglomerüler geçiş yoluyla atılır (40). Diyabetik albüminürinin ana mekanizması, glomerül endotel disfonksiyonunun neden olduğu glomerülusun seçici geçirgenliğinin bozulmasıdır (41). Endotel yüzeyindeki glikokaliksin hasar görmesi, albüminüri için önemli patolojik değişikliktir. Bu nedenle albüminüri, glomerül hasarın belirtici olarak kabul edilir (27).

Diyabetik nefropati patogenezinde ilk ortaya çıkan değişiklik glomerül bazal membran kalınlaşmasıdır. Daha sonrasında ise kapiller ve tübüler membran kalınlaşması görülmektedir (42). Glomerüler değişikliklerden sonra mezangial matriks genişlemesi, endotelial fenestrasyon kaybı ve ayak çıkıntılarının kaybı ile podositlerin kaybı görülmektedir (43). Mezangial alanda genişleme DM tanısından 5-7 yıl sonrasında görülmektedir (44). Diabetle beraber segmental mezangiyoliz, mikroanevrizma ve Kimmelstal-Wilson nodülleri oluşmaktadır (45). Subendotelial proteinler küçük arteriollerde, glomerüler kapillerde ve mikroanevrizmalarda birikir, eksüdatif lezyonlara neden olup lümen tıkanıklığı gelişir. Bowman kapsülü ve renal tübüller de subepitelyal birikim görülmektedir. Glomerülopati ve intertisyel değişiklikler büyüyerek segmental ve global skleroza dönüşebilir (43).

Artan idrar ACR, kardiyovasküler mortalite ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme ile ilişkilidir (27).

Glomerüler hasarın belirteci olarak görülen albüminürinin diyabetik nefropatinin erken evrelerini saptamada yetersiz kaldığı düşünülmektedir (2). Diyabetik hastaların bir kısmında glomerüler değişikliğin görülmediği böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (46).

2.3.NON ALBÜMİN PROTEİNÜRİ

2.3.1.Tanımı

İdrar albümin atılımının normal olduğu, ancak toplam idrar protein konsantrasyonlarının belirlenen eşikleri aştığı belirgin duruma izole NAP denir (47). Non albümin proteinüri glomerüler tutulumu olmayan hastalarda tübüler disfonksiyonun güvenilir bir belirteçidir. Yapılan tip 1 DM tanılı çocuklarda ve tip 2 DM tanılı erişkinlerde çalışmalarda tübüler proteinürinin glomerüler proteinüriden önce geliştiği gösterilmiştir (48-49-50). Renal tübülde, özellikle proksimal tübülde meydana gelen değişiklikler, diyabetik böbrek hastalığının bir diğer önemli özelliği olarak dikkati çekmiştir ve erken evre diyabetik böbrek hastalığının anlaşılmasında yeni bakış açısı sağlaması beklenmektedir (51). Diyabetik nefropati de tübüler hasarın gösterilmesi için üriner tübüler biyobelirteçler kullanılmaktadır (52).

Albüminürinin diyabetik nefropatinin erken evrelerini yansıtmadaki yetersizliğini ortadan kaldırmak için çeşitli üriner biyobelirteçler önerilmiştir. Albüminüri, glomerüler hasar için bir belirteç olduğundan, diyabetik nefropatinin diğer patolojik mekanizmalarını yansıtan biyobelirteçler, albüminüriye tamamlayıcı diyabetik böbrek hastalığı belirteci olarak kabul edilebilir. Alfa-1-mikroglobulin, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein(L-FABP), N-asetil-beta-D-glukozaminidaz(NAG) ve böbrek hasarı molekül-1(KIM-1) gibi tübüler hasar belirteçleri diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53).

Alfa-1-mikroglobulin, genellikle glomerülden geçen ve proksimal tübül hücreleri tarafından yeniden emilen küçük molekül ağırlıklı proteindir (54). Diyabetik nefropatinin göstergesi olarak önemini ortaya koyan A1M, DM süresi ve şiddeti ile koreledir (55). 2010 yılında yapılan kesitsel çalışmada,

normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastalarda %27.9 oranında artmış A1M seviyeleri görülmüştür. Böylece de diyabetik nefropatinin erken evre belirteci olarak A1M'in faydalı olduğu gösterilmiştir (56). Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein, proksimal tübül ve karaciğerde eksprese edilen düşük molekül ağırlıklı proteindir (57). Yüksek düzeyde idrar L-FABP varlığının, diyabetik nefropatide albuminüriden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (58). N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, proksimal tübülde lizozomal bir enzim olup aynı zamanda tübüler hasarı iyi gösteren bir belirteçtir. Üriner NAG, tübüler hasara çok duyarlıdır (59). Üriner NAG DM tanılı hastalarda albuminüri ve kreatin klirensinden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sergilediği bildirilmiştir (60). Böbrek hasarı molekül-1, proksimal tübül hasar gördüğünde veya yaralanmadan sonra farklılaşma olmadığında eksprese edilen transmembran glikoproteindir (61). İdrar KIM-1'in böbrek hasarına özgü olduğu bilinmektedir. Retinol bağlayıcı protein, B2M, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) gibi tübüler belirteçlerin de diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

Non albumin protein, tübüler hasarı yansıtan çok çeşitli üriner proteinler içerdiği kabul edilmektedir (62).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya, S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran; spot idrar protein-kreatinin oranı ve spot idrar albümin-kreatinin oranı istenmiş olan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 2’de ve dışlama kriterleri Tablo 3’de görünmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri
18 yaş üzeri hastalar
eGFH \geq 30 ml/dk olan hastalar
Serum kreatinin, eGFH, albümin, ürik asit, lipid paneli(HDL-Kolesterol,LDL-Kolesterol,trigliserid,total kolesterol), hba1c, plazma glukoz tetkikleri istenmiş hastalar
eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, hba1c: Glikolize hemoglobin

Tablo 3. Çalışmadan dışlanma kriterleri
18 yaş altı hastalar
eGFH 30 <ml/dk hastalar
Aktif idrar yol enfeksiyon bulguları olan hastalar (WBC >10.000/ μ l, piyüri varlığı, CRP yüksekliği, semptomu olan hastalar)
Glomerülonefriti olan hastalar
eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C reaktif protein

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar değerleri hastane kayıtlarından elde edildi. Demografik ve klinik özellikler; hastanın yaşı, cinsiyeti, DM, hipertansiyon(HT) ve konjestif kalp yetmezliği(KKY) varlığı, diyabet tedavisi (oral antidiyabetik, insülin, insülin ve oral antidiyabetik kullanımı), RAS(renin anjiotensin sistem) inhibitörü kullanım durumu kaydedildi. Laboratuvar değerleri; en son poliklinik başvurusundaki en az 10 saatlik açlık sonrası bakılmış rutin kan örneklerinden ölçülen plazma glukoz, serum kreatinin, albümin, ürik asit, HDL-

kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid, hba1c düzeyleri ile spot idrar protein, spot idrar kreatinin ve spot idrar albumin değerleri olarak kaydedildi.

Diyabetes mellitus tanısı için en az 1 kriterin olduğu: açlık kan şekeri 126 ve üzeri, diyabet semptomları mevcut olup rastgele bakılan kan şekeri 200 ve üzeri, oral glukoz tolerans testinde 2.saatte 200 ve üzerinde olması ,hba1c değeri 6.5 ve üzerinde, oral antidiyabetik veya insülin tedavisi kullanmasına denir.

Hipertansiyon ofis kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) 90 mmHg üzerinde olarak tanımlanmaktadır.

3.2.LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ

Rutin biyokimyasal parametreler Beckman Coulter marka AU45800 model analizör sisteminde aynı üretici firmanın (BOME A.Ş.) çözelti ve kalibratörleri kullanılarak belirlenmektedir. Kreatinin, Jaffe metoduna göre çalışılmaktadır. Albümin, bromksereol yeşili yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Glukoz, heksokinaz yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Kolesterol, kolesterol oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Trigliserid, glisero fosfo oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol kolesterol oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir.

Glomerüler filtrasyon hızı 4 parametrelili MDRD formülü ile aşağıdaki şekilde hesaplandı(32).

$$GFH = 186 \times [(SKr)-1.154] \times [(Yaş)- 0.203] \times 0.742 \text{ (kadın ise) } \times$$

1.21 (siyahi ise)

3.3.PROTEİNÜRİ,ALBÜMİNÜRİ,NON-ALBÜMİN PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ

Spot idrar örneğinde kreatinin, protein ve albumin değerleri ölçüldü. Günlük protein atılımı için (idrar protein/idrar kreatinin)*1000 (mg/gün); günlük albumin

atılımı için (idrar albumin/idrar kreatini)*1000 (mg/gün) değerleri kullanıldı. Non-albumin proteinüri ise proteinüri-albuminüri (mg/gün) olarak hesaplandı.

Tablo 4. Proteinüri, albüminüri ve NAP ölçümleri

Proteinüri (mg/gün)	(Spot idrar protein/spot kreatinin) * 1000
Albüminüri (mg/gün)	(Spot idrar albümin/spot kreatinin)*1000
Non-albümin proteinüri (mg/gün)	Proteinüri-Albüminüri

Proteinüri,non proteinüri,albüminüri,NAP ve mix proteinürinin PCR ve ACR 'ye göre Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Proteinüri,non proteinüri,albüminüri,NAP ve mix proteinürinin gösterilmesi

	PCR	ACR
Proteinüri	>150	
Non proteinüri	<150	<30
Albüminüri		>30
İzole NAP	>150	<30
Mix proteinüri	>150	>30

PCR:Protein kreatinin oranı, ACR:Albümin kreatinin oranı, NAP:Non albümin proteinüri, Mix proteinüri:Albüminüri+NAP

Beckman Coulter marka AU45800 model analizör sisteminde aynı üretici firmanın (BOME A.Ş.) çözelti ve kalibratörleri kullanılarak belirlenmektedir. İdrar kreatinin, idrar protein ve idrar mikroalbümin spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

3.4.ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma, Keçiören Eğitim Araştırma ve Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.09.2021 tarih ve 2012-KAEK-15/2377 karar numaralı etik kurul izni ile yapıldı.

3.5.İSTATİKSEL ANALİZ

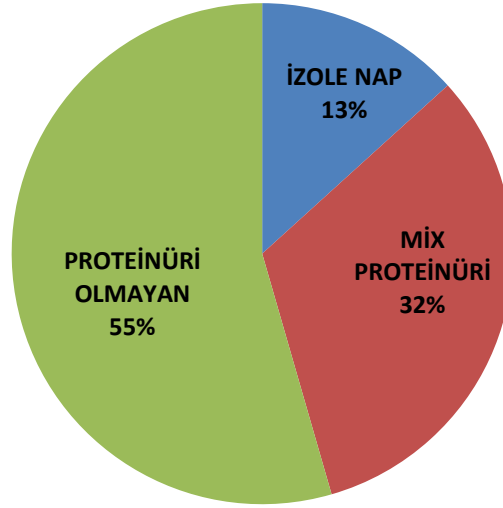
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak gösterildi

Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında; normal dağılan değişkenler için T-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Non-albümin proteinürinin bağımsız risk faktörlerini belirlemek için univariate ve multivariate lineer regresyon analizi yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan 369 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların proteinüri, NAP ve albüminürisi hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların %45.5 (n=168)'inin proteinürisi mevcuttur. Proteinürisi olan hastaların %70.8 (n=119) mix proteinüri(albüminüri+ NAP), %29.1 (n=49)'inde ise izole NAP mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların proteinüri varlığına göre şematik gösterimi şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Proteinüri olmayan, mix ve izole NAP olan hastaların oranları

NAP:Non albumin proteinüri, Mix: NAP+ Albüminüri

Çalışmaya alınan hastalardan DM, HT, KKY tanıları sırasıyla hastaların %46.1, %77.8, % 9'unda saptanmıştır. RAS inhibitörü kullanım oranı %79.9 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'de belirtilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl)	60.9 ± 14.6
Kadın cinsiyet, N (%)	197 (53.4)
Diabetes mellitus, N (%)	170 (46.1)
Diabetes mellitus tedavisi, N (%)	
OAD	94 (56)
İnsülin	20 (11.9)
OAD+İnsülin	54 (32.1)
Hipertansiyon, N (%)	287 (77.8)
RAS İnhibitörü kullanımı, N (%)	230 (79.9)
Kalp yetmezliği, N (%)	33 (9)

OAD:oral antidiabetik, RAS:renin anjiotensin sistemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama serum kreatinin değeri 1.08±0.29 (mg/dl), eGFH değeri 69.4±22.5 (ml/dk/1.73 m²) , albümin değeri 4.2±0.5(mg/dl) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7.Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri

Plazma glukoz (mg/dl)	122 ± 51
Serum kreatinin (mg/dl)	1.08 ± 0.29
eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	69.4 ± 22.5
Ürik asit (mg/dl)	6.1 ± 1.5
Albümin (mg/dl)	4.2 ± 0.4
HDL-kolesterol (mg/dl)	46 ± 10
LDL-kolesterol (mg/dl)	123 ± 34
Trigliserid (mg/dl)	169 ± 96
Total kolesterol (mg/dl)	204 ± 42
Hba1c (%)	6.8 ± 1.5
Proteinüri (mg/gün)	251.5 (22.33-1584.81)
Albüminüri (mg/gün)	87.3 (0.25-1019.9)
Non albümin proteinüri (mg/gün)	164.1 (17.66- 930.61)

eGFH:Tahmini glomerül filtrasyon hızı, HDL:high density lipoprotein, LDL:low density lipoprotein, Hba1c:Glikolize hemoglobin

Diyabet tanısı olan hastaların ortanca NAP değeri diyabet tanısı olmayan hastalara göre yüksek bulundu (138 vs 92, p=0.008). Diyabet tanısı olan hastalarda izole NAP sıklığı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (25 vs 16, p=0.136). Diyabeti olan ve olmayan hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 8.Diyabet tanısı olan ve olmayan hastaların idrar protein bileşenlerinin karşılaştırılması

	Diyabet tanısı olanlar (N=170)	Diyabet tanısı olmayanlar (N=199)	p değeri
Proteinüri (mg/gün)	190 (22-1584)	100 (29-1371)	0.001
Proteinüri (%)	59.4	33.7	<0.001
Albüminüri (mg/gün)	28 (0.27-1019)	6.6 (0.25-853)	0.001
Mikroalbüminüri (%)	66.4	33.6	<0.001
NAP (mg/gün)	138 (18-915)	92 (28-930)	0.008
İzole NAP sıklığı (%)	25	16	0.136
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	66 ± 21	72 ± 23	0.007

NAP: Non albümin proteinüri, eGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya alınan hastalar eGFH değerine göre 30-60 (ml/dk/1.73 m²) ve >60 (ml/dk/1.73 m²) olacak şekilde 2 gruba ayırdı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı düşük olan grupta ortanca NAP değeri ve izole NAP sıklığı daha yüksek bulunmuştur (148 vs 94, p=<0.001; 29 vs 14, p=0.008). Tahmini glomerüler filtrasyon hızına göre 2 gruba ayrılan hastaların idrar bileşenlerinin karşılaştırılması Tablo 9’de yer almaktadır.

Tablo 9. eGFH 30-60 (ml/dk/1.73 m²) olan hastalar ve >60(ml/dk/1.73 m²) olan hastaların idrar protein bileşenlerinin karşılaştırılması

	eGFH 30-60 (ml/dk/1.73 m ²) olan hastalar	eGFH (ml/dk/1.73 m ²) >60 olan hastalar	p değeri
Proteinüri (mg/gün)	207 (29-1585)	107 (22-1453)	<0.001
Proteinüri (%)	52.4	47.6	<0.001
Albüminüri (mg/gün)	24 (0.27-1019)	8 (0.25-853)	0.003
Mikroalbüminüri (%)	52.8	47.2	0.001
NAP (mg/gün)	148 (28-775)	94 (17-930)	<0.001
İzole NAP sıklığı (%)	29	14	0.008

eGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, NAP:Non albümin protein

Proteinürisi olan ve olmayan hastalarda ürik asit,HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol değerleri ve RAS inhibitörü kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 10). Yaş ve kadın cinsiyet oranı proteinürisi olan hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (64.3 ± 13.5 vs 58.0 ± 14.9 , $p<0.001$; $\%60.1$ vs $\%47.8$, $p=0.021$). Plazma glukoz, serum kreatinin, total kolesterol, trigliserid ve hba1c değerleri proteinürisi olan hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (137.6 ± 59.0 vs 110.0 ± 39.7 , $p<0.001$; 1.1 ± 0.3 vs 1.0 ± 0.2 , $p=0.003$; 214.7 ± 46.5 vs 197.7 ± 38.6 , $p=0.015$; 187.5 ± 103.0 vs 157.8 ± 90.9 , $p=0.014$; 7.23 ± 1.6 vs 6.41 ± 1.3 , $p<0.001$). Diyabet ve HT tanısı varlığı proteinürisi olan hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($\%60.1$ vs $\%34.3$, $p<0.001$; $\%86.9$ vs $\%70.1$, $p<0.001$). (Tablo 10).

Tablo 10. Proteinürisi olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Proteinürisi olanlar (N=168)	Proteinürisi olmayanlar (N=201)	p değeri
Yaş(yıl)	64.3 ± 13.5	58.0 ± 14.9	<0.001
Kadın cinsiyet (%)	60.1	47.8	0.021
Plazma glukoz (mg/dl)	137.6 ± 59.0	110.0 ± 39.7	<0.001
Serum kreatinin (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.003
eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	63.5 ± 22.1	74.7 ± 21.5	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	6.2 ± 1.4	6.0 ± 1.6	0.141
Albümin (mg/dl)	4.20 ± 0.4	4.29 ± 0.4	0.008
Total kolesterol (mg/dl)	214.7 ± 46.5	197.7 ± 38.6	0.015
Trigliserid (mg/dl)	187.5 ± 103.0	157.8 ± 90.9	0.014
HDL-kolesterol (mg/dl)	46.1 ± 11.3	46.1 ± 10.5	0.908
LDL-kolesterol (mg/dl)	129.1 ± 37.7	120.1 ± 32.6	0.098
Hba1c (%)	7.23 ± 1.6	6.41 ± 1.3	<0.001
Diabetes mellitus (%)	60.1	34.3	<0.001
Hipertansiyon (%)	86.9	70.1	<0.001
RAS İnhibitörü kullanımı (%)	77.4	82.4	0.307
Proteinüri (mg/gün)	287.7 (151.5-1584.8)	81.7 (22.3-149.9)	<0.001

eGFH:Tahmini glomerül filtrasyon hızı, HDL: high density lipoprotein, LDL-: low density lipoprotein, RAS: renin anjiyotensin sistemi

İzole NAP'ı olan grupta proteinürisi olmayan gruba göre ortalama yaş anlamlı olarak yüksek bulundu (67.2 ± 12.9 vs 58.0 ± 14.9, p=<0.001). İzole NAP'ı olan grupta plazma glukoz, serum kreatinin, total kolesterol, LDL-Kolesterol ve hba1c daha yüksek bulunmuştur (133.4 ± 61.5 vs 110.0 ± 39.7, p=0.001; 1.14 ± 0.33 vs 1.0 ± 0.2, p=0.016; 216.3 ± 42.0 vs 197.7 ± 38.6, p=0.014; 136.3 ± 35.9 vs 120.1 ± 32.6, p=0.010; 7.11 ± 1.97 vs 6.41 ± 1.3, p=0.028). Proteinürisi olmayan grupta izole NAP grubuna göre ortalama eGFH daha yüksek bulundu (74.7 ± 21.5 vs 61.95

± 21.51, p<0.001). Proteinürisi olmayan ve izole NAP olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. Proteinüri olmayan ve izole NAP’ı olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Proteinüri olmayan(N=201)	İzole NAP(N=49)	p değeri
Yaş(yıl)	58.0 ± 14.9	67.2 ± 12.9	<0.001
Kadın cinsiyet(%)	47.8	61.2	0.111
Diabetes mellitus(%)	34.3	46.9	0.136
Hipertansiyon(%)	70.1	79.6	0.217
RAS İnhibitörü(%)	82.4	71.8	0.174
KKY (%)	7.5	8.2	0.773
Plazma glukoz(mg/dl)	110.0 ± 39.7	133.4 ± 61.5	0.001
Serum kreatinin(mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.14 ± 0.33	0.016
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	74.7 ± 21.5	61.95 ± 21.51	<0.001
Ürik asit(mg/dl)	6.0 ± 1.6	5.9 ± 1.4	0.767
Albümin(mg/dl)	4.29 ± 0.4	4.21 ± 0.36	0.177
Total kolesterol(mg/dl)	197.7 ± 38.6	216.3 ± 42.0	0.014
Trigliserid(mg/dl)	157.8 ± 90.9	156.2 ± 79.1	0.925
HDL-kolesterol(mg/dl)	46.1 ± 10.5	48.7 ± 11.9	0.213
LDL-kolesterol(mg/dl)	120.1 ± 32.6	136.3 ± 35.9	0.010
Hba1c(%)	6.41 ± 1.3	7.11 ± 1.97	0.028
Albüminüri (mg/gün)	4.4 (0.3-97.7)	13.2 (0.6-29.9)	<0.001
NAP (mg/gün)	75 (18-148)	200 (128-809)	<0.001
Proteinüri (mg/gün)	82 (22-149)	208 (151-839)	<0.001

RAS: Renin anjiotensin sistemi, KKY:Konjestif kalp yetmezliği, e GFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL-Kolesterol: high density lipoprotein, LDL-Kolesterol: low density lipoprotein, Hba1c: Glikolize hemoglobin, NAP:Non albümin proteinüri

Proteinürisi olan hastalar mix proteinüri ve izole NAP varlığına göre 2 gruba ayrıldı. 119 hastada mix proteinüri varken 49 hastada izole NAP olduğu saptandı. DM varlığı mix proteinüri grupta izole NAP gruba daha göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(%65.5 vs %46.9, p=0.037). Mix proteinürisi ve izole NAP grupları arasında demografik klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 12’de karşılaştırılmıştır .



Tablo 12.Mix proteinüri ve izole NAP olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Mix proteinüri (N=119)	İzole NAP (N=49)	p değeri
Yaş(yıl)	63.0 ± 13.6	67.2 ± 12.9	0.066
Kadın cinsiyet(%)	59.7	61.2	0.851
Diabetes mellitus(%)	65.5	46.9	0.037
Hipertansiyon(%)	89.9	79.6	0.082
RAS İnhibitörü(%)	79.4	71.8	0.373
Plazma glukoz(mg/dl)	139.4 ± 58.1	133.4 ± 61.5	0.531
Serum kreatinin(mg/dl)	1.13 ± 0.31	1.14 ± 0.33	0.950
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	64.23 ± 22.51	61.95 ± 21.51	0.580
Ürik asit(mg/dl)	6.4 ± 1.5	5.9 ± 1.4	0.146
Albümin(mg/dl)	4.20 ± 0.51	4.21 ± 0.36	0.771
Total kolesterol(mg/dl)	213.8 ± 48.9	216.3 ± 42.0	0.651
Trigliserid(mg/dl)	203.2 ± 110.4	156.2 ± 79.1	0.051
HDL- kolesterol(mg/dl)	44.8 ± 10.9	48.7 ± 11.9	0.122
LDL- kolesterol(mg/dl)	125.5 ± 39.5	136.3 ± 35.9	0.110
Hba1c(%)	7.27 ± 1.54	7.11 ± 1.97	0.246
NAP (mg/gün)	221(83-930)	199(128-809)	0.020
Albüminüri (mg/gün)	163(32-1019)	13(0.63-29)	<0.001
Proteinüri(mg/gün)	539.53 ± 383.76	231.24 ± 106.05	<0.001

NAP:Non albümin proteinüri, Mix proteinüri:NAP+Albüminüri,eGFH:Tahmini glomerül filtrasyon hızı, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, RAS: renin anjiyotensin sistemi,Hba1c:glikolize hemoglobin

Çalışmaya alınan hastalardan albüminürisi olmayan toplam 244 hasta NAP değerleri açısından tekrar değerlendirildi. Bu hastalar NAP değerlerine göre 2 eşit gruba ayrıldı. 1.gruba NAP değeri 85 mg/gün ve altında olan 122 hasta, 2.gruba NAP değeri 85 mg/gün üstünde olan 122 hasta dahil edildi.

NAP değeri yüksek olan 2.grupta yaş ortalaması daha yüksek bulundu(64.3 ± 14.2 vs 55.2 ± 14.5 , $p < 0.001$). Diyabetes mellitus varlığı 2.grupta daha yüksek bulundu($\%43.4$ vs $\%27.9$, $p = 0.016$). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı değeri 2.grupta daha düşüktü(67.61 ± 21.29 vs 76.67 ± 22.04 , $p = 0.001$). 1.ve 2.grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 13 'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Albüminürisi olmayan NAP değerlerinin eşit 2 gruba ayrılıp klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	1.Grup (NAP \leq 85.16) N=122	2.Grup (NAP $>$ 85.16) N=122	p değeri
Yaş(yıl)	55.2 ± 14.5	64.3 ± 14.2	<0.001
Kadın cinsiyet(%)	51.6	49.2	0.798
Plazma glukoz(mg/dl)	104.3 ± 28.8	125.3 ± 56.5	<0.001
Serum kreatinin(mg/dl)	1.02 ± 0.26	1.09 ± 0.28	0.046
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	76.67 ± 22.04	67.61 ± 21.29	0.001
Ürik asit(mg/dl)	5.91 ± 1.55	6.13 ± 1.65	0.275
Albümin(mg/dl)	4.34 ± 0.43	4.21 ± 0.36	0.018
Total kolesterol(mg/dl)	201.49 ± 38.64	201.65 ± 40.73	0.978
Trigliserid(mg/dl)	154.55 ± 87.94	158.43 ± 86.66	0.763
HDL-Kolesterol(mg/dl)	46.60 ± 10.20	47.01 ± 11.63	0.802
LDL-Kolesterol(mg/dl)	123.49 ± 33.44	123.61 ± 32.59	0.981
Hba1c(%)	6.14 ± 1.01	6.85 ± 1.72	0.008
Diabetes mellitus(%)	27.9	43.4	0.016
Hipertansiyon(%)	65.6	77.0	0.065
RAS inhibitörü kullanımı(%)	87.7	75.5	0.052
KKY(%)	9.9	5.7	0.243

eGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı,HDL: high density lipoprotein,LDL: low density lipoprotein,Hba1c:glikolize hemoglobin,KKY:konjestif kalp yetmezliği

Non albümin protein değeri ile yaş($p<0.00$, $r=0.352$), plazma glukoz($p<0.001$, $r=0.270$), serum kreatinin($p=0.029$, $r=0.141$), hba1c ($p=0.010$, $r=0.228$) arasında pozitif korelasyon; NAP ile eGFH ($p<0.001$, $r= -0.230$) arasında negatif korelasyon saptandı(Tablo 14).

Tablo 14.NAP ile diğer parametrelerin non parametrik korelasyonu

	p değeri	r değeri
Yaş(yıl)	<0.001	0.352
Plazma glukoz(mg/dl)	<0.001	0.270
Serum kreatinin(mg/dl)	0.029	0.141
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	<0.001	-0.230
Ürik asit(mg/dl)	0.705	0.025
Albümin(mg/dl)	0.053	-0.125
Total kolesterol(mg/dl)	0.828	-0.016
Trigliserid(mg/dl)	0.694	-0.029
HDL- Kolesterol(mg/dl)	0.761	0.023
LDL- Kolesterol(mg/dl)	0.680	0.031
Hba1c(%)	0.010	0.228
Proteinüri (mg/gün)	<0.001	0.991
Albüminüri (mg/gün)	<0.001	0.449

eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı,HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein,Hba1c: Glikolize hemoglobin

Non albümin protein değerinin öngördüren bağımsız değişkenlerini saptamak için lineer regresyon analizi yapıldı. Univariate analiz sonucuna göre anlamlı olan yaş, eGFH, hba1c düzeyleri ve RAS inhibitörü kullanımının NAP'i öngördüren bağımsız değişkenler olup olmadığını araştırmak için bu değişkenler multivariate lineer regresyon analizine dahil edildi. Multivariate lineer regresyon analizine göre sadece eGFH 'nin NAP öngördüren bağımsız değişken olduğu saptandı ($\beta=-0,275$, $p=0.008$) (Tablo15).

Tablo 15. Non albümin proteinüriyi öngördüren parametrelerin regresyon analizi

Değişkenler	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	st β	P	st β	P	st β	P	st β	P
Yaş	0.122	0.369						
Hba1c	0.124	0.227	0.111	0.276	0.115	0.258		
eGFH	-0.186	0.176	-0.266	0.011	-0.287	0.006	-0.275	0.008
RAS inhibitörü	-0.120	0.246	-0.111	0.282				

Hba1c: Glikolize hemoglobin, eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, RAS: Renin anjiotensin sistemi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada izole NAP'ı olan hastaların, eGFH ≥ 30 ml/dk olan proteinürik hastaların %29'unu oluşturmaktadır. Başka bir ifade ile hastalarımızın %29'unun normoalbuminürik (ACR <30 mg/gün) olmasına rağmen anlamlı proteinüriye (PCR >150 mg/gün) sahip olduğu ve bunun albümin dışı proteinlere bağlı olduğu bulunmuştur. İzole NAP ve mix proteinürisi olan gruplar arasında böbrek fonksiyoları, HTN sıklığı ve lipid profili benzer olarak saptanmıştır. Normoalbuminürik hastalar NAP değerlerine göre alt gruplara ayrılarak analiz edildiğinde, NAP değeri yüksek olan grupta eGFH'nin daha düşük olduğu , diyabet sıklığının daha yüksek ve kan şekeri kontrolünün daha kötü olduğu bulunmuştur. Non albümin proteinüri ile yaş arasında anlamlı korelasyon olmasına rağmen; NAP ile cinsiyet ve kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Non albümin proteinüri için standart bir cut off değer bulunmamaktadır. Non albümin proteinüri için 120 mg/gün değerini sınır alan bir çalışma olmakla birlikte genellikle NAP değerine göre tertil gibi çeşitli gruplar belirlenerek analizler yapılmıştır (3-62). İzole NAP varlığı ise spot idrar protein kreatinin oranı >150 mg/gün ve spot idrar albümin kreatinin oranı <30 mg/gün olduğu durumlarda kabul edilmiştir (7). Çalışmamızda da benzer şekilde izole NAP varlığı belirlenmiştir. Spot idrar protein kreatinin oranı >150 mg/gün olup spot idrar albümin kreatinin oranı >30 mg/gün olan hastalar ise mix proteinürisi olduğu kabul edilmiştir. İzole NAP varlığı dışında normoalbuminürik hastalar eşit iki gruba ayrılarak NAP değeri düşük ve yüksek gruplar elde edilmiştir.

Üriner NAP varlığı, önemi ve ilişkili olduğu durumlar ile ilgili çalışmalar genellikle diyabetik hastalarda yapılmıştır. Kronik böbrek hastalarında (KBH) NAP'ın eşlik ettiği demografik ve klinik özellikler ile ilgili az sayıda bilgi bulunmaktadır (8-47). Yapılan çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda NAP değeri arttıkça KBH'a ilerleme oranının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (3). Renal transplantlı hastalarda yapılan bir çalışmada, albüminüri ve NAP birlikte değerlendirilerek greft kaybı hakkında daha anlamlı bilgi sağlanabileceği

bildirilmiştir (63). Genel populasyonda da NAP sıklığı ve eşlik eden durumların bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır (7-64).

İdrarda mikroalbüminüri varlığının ve miktarının değerlendirilmesi böbrek hasarının saptanmasında özellikle diyabetik nefropatinin tanısında sıklıkla kullanılan bir tarama yöntemidir. Ancak normoalbüminüri aşamasında da albüminüri ile böbrek hasarı ve kardiyovasküler risk arasında ilişki bulunmaktadır (27). İdrarda proteinürinin değerlendirilmesinin de en az albüminürinin belirlenmesi kadar faydalı olabileceği ve renal hasarın belirlenmesinde duyarlı olduğu ile ilgili veriler mevcuttur (65). Spot idrar protein kreatinin oranının ayrıca ateroskleroz ve vasküler hastalık için güçlü bir belirleyici olduğu da belirlenmiştir. Spot idrar protein kreatinin oranı sadece albüminüriyi değil aynı zamanda idrarda NAP varlığını da gösterir (7).

İdrarda atılan protein, albümin ve non albümin proteinden oluşmaktadır (66). İdrardaki albümin atılımı glomerüler hasarı gösterirken, tübüler ve taşma proteinüriyi tek başına gösteremez (67). Mikroalbüminüride B2M olmaması tübüler kaynağın göz ardı edildiğini göstermektedir. Mikroalbüminüri endotel hasarın belirteçidir. Düşük molekül ağırlıklı proteinler albüminde küçük olup glomerüler filtrasyon bariyerinden kolayca geçmektedir. Normal bireylerde düşük molekül ağırlıklı proteinler proksimal tübüllerden emileceği için idrarla atılımı olmamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı protein veya NAP atılımı tübüler disfonksiyonun belirteçidir (68). Albüminürisi olmayan hastalarda üriner NAP'ın tübüler belirteçlerle ilişkili olduğu daha önce bildirilmiştir. Üriner NAP'ın tübülointertisyel patoloji ve renal biopside tübülointertisyel hastalık ile güçlü korelasyonu olduğu gösterilmiştir (69). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan tip 2 DM tanılı hastalarda tübüler hasarın sensitive ve spesifik markeri olarak üriner NAP kullanılmaktadır (51). Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde tübüler hasarın belirlenmesinde üriner NAP'ın bir biyobelirteç olabileceği saptanmıştır (62). Tübüler disfonksiyon, glomerülerdeki patognomik değişikliklerden ve diyabetik hastalarda albüminüri başlangıcından önce gelebilir veya en azından eşlik edebilir (49). Daha önce yapılan çalışmalarda üriner NAP'ın böbrek yetmezliğine gidişatta diğer üriner belirteçlere göre daha üstün sonuçlar verdiği gösterilmiştir (3-70). Diyabetik nefropatinin tanısının konulmasında ve prognozun değerlendirilmesinde albüminürinin tek başına yeterli olabileceği

hakkında şüpheler bulunmaktadır. Non albümin proteinürinin çok sayıda üriner belirteçleri kapsamı ve diyabetik nefropatide pek çok patofizyolojik olayları yansıtabilmesi nedeniyle daha erken belirteç olarak kullanılması düşünülmektedir (63).

Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısını diyabetik hastalar oluşturmaktaydı. Diyabetik hastaların ise %66'sında mikroalbüminüri mevcuttu. Diyabetik hastaların ortalama proteinüri, albüminüri ve NAP değerleri diyabetik olmayan gruba daha yüksek saptandı. İzole NAP sıklığı diyabetik grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde diyabetik hastalarda NAP ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda izole NAP sıklığı veya NAP düzeyi karşılaştırılmamıştır. Diyabetik nefropati diyabet tanılı hastaların yaklaşık %20-40'ında görülmektedir. Diyabetik nefropati mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (71). Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önde gelen nedenidir (73). Diyabetik nefropatinin patogeneğinde glomerüller ve tübüler disfonksiyon önemli bir rol oynamaktadır (72). Mikroalbüminüri diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan değerdir. Diyabetik hastalarda mikroalbüminüri varlığı kardiyovasküler risk ve mortalite artışı ile ilişkilidir (52). Albüminüride artış hem diyabetik hastalarda hem de genel popülasyonda kardiyovasküler risk ve renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (74-75). Son dönem böbrek yetmezliğinin tanımı ve sınıflamasında albüminüri miktarı da yer almaktadır (76). Son dönem böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde, albüminüri miktarındaki artış eGFH 'deki artışa göre daha erken bilgi vermektedir (77). Mikroalbüminürisi olan diyabetik hastaların %80'inin aşikar nefropatiye ilerleyeceği yönünde öngörü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda 10 yıllık takipte mikroalbüminürisi olan hastaların %30'unda aşikar nefropatiye ilerlediği görülmüştür. Mikroalbüminürisi olan hastaların bir kısmının normoalbuminürik döneme dönebildiği bilinmektedir. Diyabetli hastalarda mikroalbüminüri gelişmeden de eGFH 'de düşme görülebilir ve nonalbüminürik diyabetik nefropati kavramı kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda renal fonksiyonda azalmaya her zaman artmış albüminürinin eşlik etmediği bildirilmiştir. Klinik olarak mikroalbüminüri gelişene kadar glomerüller bazal membranda ileri düzeyde yapısal

değişiklikler görülmüştür. Diyabetik nefropatinin erken tanısı için glomerüler ve tübüler idrar belirteçleri kullanımının fayda sağlayacağı yönde çalışmalar bulunmaktadır (52).

Üriner NAP ile tübüler lizozomal hasarın belirteci olan NAG arasında korele bulunmuştur. Mikroalbuminüri olmayan DM tanılı hastalarda idrar NAP miktarı tübüler hasar göstergesi olan NAG düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Üriner NAG atılımının ve miktarındaki artışın, mikroalbuminüriyi ve makroalbuminüriyi öngördüğü savunulmuştur. Böylece üriner NAG düzeyi ölçülerek diyabetik nefropatiye yatkınlık durumu hakkında öngörülebilir (78). Non albumin proteinürinin, diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin ilerlemesini tahmin etmek için kullanılabileceği ve eGFH ile arasında kuvvetli korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). Tübüler hasarın tüm belirteçler arasında böbrek hastalıklarının gelişimi ve ilerlemesinin değerlendirilmesi için en uygun parametre üriner NAP olarak değerlendirilmiştir (63).

Üriner NAG düzeyi glukoz düzeyi arttıkça artmaktadır (79). Üriner NAG değeri ile korele olan NAP değeri de benzer şekilde glisemik kontrol parametreleriyle ilişkili bulunmuştur (80). Çalışmamızda izole NAP grubunda proteinüri olmayanlara göre DM sıklığı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Normoalbuminürik olan hastalarda NAP değeri yüksek olan grupta DM sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Normoalbuminürik diyabetik hastalarda ise NAP değeri yüksek olanlarda hba1c düzeyi daha yüksektir ve hastalarda kan şekeri kontrolünün daha kötü olduğunu göstermektedir. Renal transplantlı hastaların dahil edildiği çalışmada açlık kan şekeriyle NAP değeri ile ilişkili bulunmuş (63). Kim Sang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada eGFH ≥ 60 ml/dk olan tip 2 DM tanılı hastalarda NAP değerine 3 gruba ayrılarak incelendiğinde, en yüksek hba1c düzeyinin NAP değeri en yüksek olan 3.grupta olduğu görülmüştür (62). Benzer şekilde diyabetik hastalarda NAP değeri ile ortalama hba1c düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (3-81). Fraser ve arkadaşlarının evre 3 KBH hastalarında yapmış olduğu çalışmada mix proteinüri olan grup DM sıklığı ile pozitif ilişkili bulunmuştur (47). Çalışmamızda DM sıklığı mix proteinüri olan grupta izole NAP'ı olan gruba göre daha yüksek

saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NAP ile ortalama hba1c değeri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Normo-albüminürik kronik böbrek hastalığı diyabetik nefropatinin bir varyantı olarak kabul edilmektedir (82). Normo-albüminürik kronik böbrek hastalığının tanısal belirteçleri olarak tübüler ve intertisyum belirteçleri kullanılmaktadır. Bu tübüler belirteçler kullanılarak diyabetik böbrek hastalığının erken evrelerinde tanı konulabilir (83). Normo-albüminürik kronik böbrek hasarının nedenleri tam olarak anlaşılammıştır (84). Renin anjiotensin aldosteron sistem inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP-4), sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları idrarda albumin atılımını azaltmaktadır (84-85). Bu gruptaki ilaçların tip 2 DM ve böbrek hasarı olan hastalarda normoalbuminürik kronik böbrek hasarı oranında artışa neden olacağı düşünülmektedir (86). Renin anjiotensin aldosteron sistem inhibitör grubu ilaçlar glomerular hasarı önlemede etkilidir. Fakat tübüler hasar üzerinde etkisi net olarak bilinmemektedir ve tübüler hasar gelişimini önlemeyebilir (87).

İzole NAP varlığının renal hasar ve prognoz ile ilişkili olabileceği ile ilgili veriler bulunmaktadır (69). Çalışmamızda da izole NAP varlığı diyabetik olanlarda ve eGFH düşük olan hastalarda daha sık saptanmıştır. İzole NAP olan hastaları tespit etmek için hastalarda hem idrar protein kreatinin oranı (PCR), hem de idrar albumin kreatinin (ACR) oranı bakılmalı ve idrar protein kreatinin oranından idrar albumin kreatinin oranı çıkarılmalıdır.

Yapılan çalışmalarda izole NAP prevalansının genel popülasyonda ve diyabetik hastalarda %10 civarında olduğu saptanmıştır (64-7). Evre 3 KBH'ı olan hastalarda ise izole NAP sıklığı %6 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada üç tane spot idrar örneği incelenmiştir. Çalışmada uPCR için değer ≥ 17 mg/mmol, uACR için < 3 mg/mmol olarak kabul edilmiştir (47). Çalışmamızda ise tek idrar örneği ile değerlendirme yapılmıştır ve uPCR değeri için 150 mg/gün kabul edilmiştir. Tüm bu çalışmalarda spot idrar örneği kullanılmıştır. Çalışmamız eGFH ≥ 30 ml/dk olan diyabetik ve non diyabetik hastalardan oluşmaktadır ve izole NAP varlığı %13.3 olarak bulunmuştur.

Yaklaşık 8967 sağlıklı kişinin dahil edildiği, ABD’de yapılan genel populasyon çalışmasında izole NAP’ın kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64). Fraser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3 KBH hastalarında yaptıkları çalışmada da izole NAP ile kadın cinsiyet arasında pozitif ilişki saptanmıştır (47). Ancak KBH hastalarının dahil edildiği benzer bir çalışmada izole NAP varlığı kadın ve erkek cinsiyette benzer oranlarda bulunmuştur (8). Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda ise hem eGFH ≥ 30 ml/dk hem de eGFH ≥ 60 ml/dk olan hastalarda izole NAP her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmüştür (3-62). Çalışmamızda kadınlarda izole NAP sıklığı %61 olup erkeklerden daha sık bulunmuştur. Normoalbuminürik hastalarda düşük ve yüksek NAP grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Literatürde tip 2 DM tanılı hastalarda yapılmış çalışmalarda NAP değeri ile ortalama yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3-62). Tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan çalışmada NAP değeri yüksek olan grupta ortalama yaş daha yüksek bulunmuştur (81). Methven ve ark. KBH hastalarında izole NAP grubu proteinürisi olan grupla karşılaştırıldığında izole NAP grubunda ortalama yaş yüksek bulunmuştur (8). Çalışmamızda izole NAP’ı olan hastaların yaş ortalaması, proteinürisi olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Non albumin proteinüri değeri yüksek olan normoalbuminürik grupta da yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaş ile NAP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan çalışmada NAP değeri ile ortalama eGFH değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (62). Kim Jong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda NAP değeri ile ortalama eGFH değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak yapılan 4.3 yıllık takip süresince bakıldığında normoalbuminürik olup NAP değeri yüksek olan grupta hızlanmış eGFH düşüşü ile anlamlı ilişki bulunmuştur (3). Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk’nın üzerinde olan normoalbuminürik diyabetik hastaların takibinde NAP değerinin albuminüri ve eGFH’den bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Siddiqui ve ark. tarafından tip 2 DM tanılı hastalar eGFH < 60 ml/dk olan diyabetik hastalarda NAP değerinin eGFH ≥ 60

ml/dk olanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (81). Kronik böbrek hastalarında izole NAP'ı olanlarda ortalama eGFH değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (8). Çalışmamızda da benzer şekilde izole NAP grubunda proteinüri olmayan gruba göre ortalama eGFH değeri daha düşüktür. Ayrıca NAP değeri yüksek olan normoalbuminürik grupta ortalama eGFH değerinin daha düşük olarak bulunmuştur. İzole NAP ile mix proteinürisi (mikroalbuminüri+NAP) olan olguların ise eGFH değerleri benzerdir. Bu durum NAP'ı olan hastaların albuminürisi olsun ya da olmasın düşük eGFH ile ilişkili olabileceğini düşündürür. Çalışmamızdaki tüm olgular değerlendirildiğinde NAP ile e GFH arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Non albumin proteinürisiyi öngördüren parametreler regresyon analizinde incelendiğinde ise sadece eGFH'nin anlamlı şekilde NAP için bağımsız değişken olduğu saptanmıştır.

Siddiqui ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik hastalarda NAP değeri ile ortalama LDL-Kolesterol değeri arasında anlamlı ilişki olmamasına rağmen NAP değeri ile ortalama total kolesterol, HDL-Kolesterol ve trigliserid değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak çalışmadaki hastaların önemli bir kısmı statin kullanmaktadır (81). Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan ve hastaların yaklaşık yarısının antilipemik ilaç kullandığı başka bir çalışmada ise NAP değeri ile lipid paneli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3). Çalışmamızda ise izole NAP grubunda proteinürisi olmayanlara göre total kolesterol ve LDL-Kolesterol daha yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif olup hastaların lipid düşürücü tedavi alıp almadığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle antilipemik tedavi kullanan ve buna bağlı lipid paneli düşük olan hastalar da çalışma grubumuzda bulunabilir. Lipid düşürücü tedavinin mikroalbuminürisi azalttığı bilinmektedir (88). Non albumin proteinürinin lipid düşürücü tedaviden nasıl etkilendiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Non albumin proteinürinin mikroalbuminüri de olduğu gibi inflamasyon markerı olan yüksek sensitif C reaktif protein (hsCRP) ile birliktelik gösterdiği ve inflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (47). Çalışmamız retrospektif planlandığı için inflamasyon NAP ilişkisine yönelik herhangi bir parametre

değerlendirilmemiştir. Ancak aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi çalışmamız retrospektif özellikte olup NAP ile ilişkili olabilecek herhangi bir tübüler belirteç çalışılmamıştır. Hastalarımız sayı olarak az ve heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Spot idrar protein ,albumin ve kreatinin ölçümleri tek örnek ile değerlendirilmiştir ancak geçici proteinüriyi dışlamak için aktif enfeksiyonu olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca tek idrar örneği ile ACR'nin değerlendirilmesinin albüminüri tanısı için yeterli duyarlılıkta ve pozitif prediktif değerinin yüksek olduğunu bildiren veriler mevcuttur (47). Hastaların önemli bir kısmı RAAS inhibitörü kullanmaktadır ve RAAS inhibitörünün albüminüriyi azaltması ancak NAP üzerine etkisinin net bilinmemesi söz konusudur. Diyabetik hastaların kullandığı özellikle proteinüriyi azaltıcı etkisi olan DPP- 4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, GLP-1 analogları gibi oral antidiyabetikler ile ilgili veriler çalışmanın retrospektif özelliği nedeniyle yetersizdir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle NAP ile birliktelik gösteren veriler ile ilgili neden sonuç ilişkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Aynı zamanda izole NAP'ın prognostik önemi ve prediktif değeri ile ilişkili bilgi elde edilememiştir.

Çalışmamızda izole mikroalbüminürisi olan hasta grubumuz (PCR<150 mg/gün, ACR >30 mg/gün) bulunmamaktadır. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldı ve sadece iki hastanın izole mikroalbüminürisinin olduğu ve analiz için yeterli sayıda olmadığı için o hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle izole mikroalbüminürisi olan hastalar ile izole NAP'ı olan hastalar arasında herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, eGFH ≥ 30 ml/dk olan diyabetik ve non diyabetik hastalardan oluşmakta olup, NAP ile DM sıklığı ve eGFH değeri arasında ilişki bulunmuştur. Sadece eGFH NAP için bağımsız bir belirleyicidir. Diyabeti olan grupta NAP değeri daha yüksek olarak bulunmuştur. Normoalbüminürik hastalarda NAP değeri yüksek olan grupta Hba1c değeri daha yüksek olarak bulunmuştur. Pratikte NAP kullanılması, kan şekeri kontrolü ve diyabetik nefropatinin ilerlemesi hakkında albüminüriye ek olarak bilgi sağlayabilir.

6.SONUÇLAR

1-Mikroalbuminürinin diyabetik ve kronik böbrek hastalarının tanı ve takibindeki önemi, kardiyovasküler risk ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Ancak albümin dışı proteinüri (non albümin proteinüri) ile ilgili nispeten kısıtlı bilgi bulunmaktadır.

2-Çalışmamızda izole NAP sıklığı tüm grupta %13, proteinürisi olan grupta %29 olarak saptanmıştır.

3- Diyabetik hastalarda izole NAP sıklığı anlamlı olmasa da proteinürisi olanlara göre daha sıktır. Normoalbuminürik hastalarda NAP değeri yüksek olanlarda DM sıklığı daha yüksek olup kan şekeri regülasyonunun daha yetersiz olduğu bulunmuştur.

4-Diyabetik nefropati gelişmesinde NAP gelişmi mikroalbuminüriden daha önce görülebileceği ile ilgili veriler mevcuttur. Diyabetik nefropati taramasında sadece mikroalbuminüriye odaklanmamak ve hastalarda idrar protein kreatinin oranını ölçerek NAP'ı hesaplamak yol gösterici olabilir.

5- Non albümin proteinürinin renal hasarı gösterebileceği ve kronik böbrek hastalıklarında progresyonu belirleyeceği bildirilmektedir. Çalışmamızda izole NAP sıklığı eGFH düşük olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca NAP ile eGFH arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Sadece eGFH'nin anlamlı şekilde NAP için bağımsız değişken olduğu saptanmıştır. Non albumin proteinürinin belirlenmesi ve takip edilmesi kronik böbrek hastalarında progresyonu belirlemek açısından yararlı olabilir.

6-Bu çalışmada eGFH \geq 30 ml/dk olan diyabetik ve non diyabetik hastalarda NAP varlığı kesitsel olarak araştırılmış; NAP ile DM sıklığı ve eGFH arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Böylece özellikle diyabetik hastalarda ve renal hasarı olan hastalarda NAP değerinin önemli olabileceği ile ilgili bir farkındalık oluşturulmuştur.

7-NAP değerinin diyabetik hastaların ve kronik böbrek hastalarının tanı ve takibindeki önemi ise daha geniş hasta populasyonu ile yapılacak olan prospektif takip çalışmaları ile ortaya konabilir.

7.KAYNAKÇA

- 1- Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Deighan CJ (2010) Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant* 25:2991-2996
- 2- Boronat, M.; Garcia –Canton, C.; Quevedo, V.; Lorenzo , D.L.;Lopez- Rios, L.; Batista ,F.; Riano, M.; Saavedra, P.; Checa, M.D. Non – albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus.*Ren .Fail.*2014,36,166-170
- 3-Kim JH, Oh SY, Kim EH, Lee MJ, Jeon YK, Kim BH, et al. Addition of nonalbumin proteinuria to albuminuria improves prediction of type 2 diabetic nephropathy progression. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:68.
- 4- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care.* 2014;37:2864–83
- 5- Gilbert, R.E.; Cooper, M.E. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease : More than an aftermath of glomerular injury ? *Kidney Int.* 1999, 56, 1627-1637
- 6- Greco, E.V.; Russo, G.; Giandalia, A.; Viazzi, F.; Pontremoli, R.; De Cosmo, S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina* 2019, 55, 233
- 7-Cho Y., Lee Y.H., Kang E.S., Cha B.S., Lee B.W. Glucometabolic characteristics and higher vascular complication risk in Korean patients with type 2 diabetes with non-albumin proteinuria. *J. Diabetes Its Complicat.* 2019;33:585–591
- 8- Methen S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, et al. (2011) Stratifying risk in chronic kidney disease : an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM* 104:663-670
- 9- Cameron JS, Turner DS, Ogg GS, Chantler C, Williams DG. The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10:213-18
- 10-Mobeen Z. Haider, Ahsan Aslam. Proteinuria. In: *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2021 Jan
- 11- Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ.* 2007;177:361–8.
- 12- Tisher, C., Structure and functions of the kidneys. *cecil textbook of medicine*, 2007.
- 13- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–50
- 14-Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-84.

- 15- Fuller CE, Threatte GA, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Edition, 2001; 373-6
- 16- Howard AD, Moore J Jr, Gouge SF, et al. Routine serologic tests in the differential diagnosis of the adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:24
- 17-Trachtman H, Bergwerk A, Gauthier B. Isolated proteinuria in children. Natural history and indications for renal biopsy. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33:468.
- 18- Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18: 395.
- 19- Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol* 1988; 254: F277.
- 20-Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, et al. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982; 97:516.
- 21-Sarier M, Demir M, Hematüri ve/veya proteinüri hastaları ve idrar mikroskopisindeki anormal bulgular, *Nefroloji el kitabı*, pp 158-159 Ekim 2020
- 22- Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007; 71:504.
- 23- Rose BD. Pathophysiology of Renal Disease, 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1987. p.11.
- 24- Allen JK, Krauss EA, Deeter RG. Dipstick analysis of urinary protein. A comparison of Chemstrip-9 and Multistix-10SG. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:34-37.
- 25- Lindstrom FD, Williams RC Jr, Swaim WR, Freier EF. Urinary lightchain excretion in myeloma and other disorders—an evaluation of the Bence-Jones test. *J Lab Clin Med.* 1968;71:812-825.
- 26- Roden AC, Lockington KS, Tostrud LJ, Katzmann JA. Urine protein electrophoresis and immunoelectrophoresis using unconcentrated or minimally concentrated urine samples. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:141-145
- 27-He XM, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature.* 1992;358:209-215.
- 28-Honore B. Conformational changes in human serum albumin induced by ligand binding. *Pharmacol Toxicol.* 1990;66(suppl 2):7-26
- 29-Candiano G, Musante L, Bruschi M, et al. Repetitive fragmentation products of albumin and alpha1-antitrypsin in glomerular diseases associated with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3139-3148

- 30-Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem.* 2004;37:105-111
- 31-Eppel GA, Nagy S, Jenkins MA, et al. Variability of standard clinical protein assays in the analysis of a model urine solution of fragmented albumin. *Clin Biochem.* 2000;33:487-494.
- 32-Marre M, Claudel JP, Ciret P, Luis N, Suarez L, Passa P. Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. *Clin Chem.* 1987;33(2 Pt 1):209-213.
- 33-Vangelisti S, Parravicini R, Masi I, Bertoni C, Matteucci E, Giampietro O. The reliability of urinary albumin assay by immunonephelometry in the clinical practice. The critical role of medical surveillance on laboratory routine. *Acta Diabetol.* 1997;34:22-26
- 34-Medcalf EA, Newman DJ, Gilboa A, Gorman EG, Price CP. A rapid and robust particle-enhanced turbidimetric immunoassay for serum beta 2 microglobulin. *J Immunol Methods.* 1990;129:97-103
- 35-Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem.* 2004;50:2286-2291
- 36-Comper WD, Osicka TM, Clark M, MacIsaac RJ, Jerums G. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int.* 2004;65:1850-1855.
- 37-Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158:825
- 38-American Diabetes Association. 9. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S72- 80
- 39-American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021, 44, S151–S167
- 40- Parving, H.H. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.* 1996, 14, S89–S93
- 41- Satchell, S.C.; Tooke, J.E. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: A role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008, 51, 714–725
- 42-Tyagi I., Agrawal U., Amitabh V., Jain A.K., Saxena S., Thickness of glomerular and tubular basement membranes in preclinical and clinical stages of diabetic nephropathy. *Indian J. Nephrol.* 2008;18;64-69
- 43- Alicic, R.Z.; Rooney, M.T.; Tuttle, K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 2017, 12, 2032–2045.

- 44- Fioretto, P.; Mauer, M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2007, 27, 195–207
- 45- Saito Y., Kida H., Takeda S., Yoshimura M., Yokoyama H., Koshino Y., Hattori N. Mesangiolytic in diabetic glomeruli: Its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int.* 1988;34:389–396.
- 46- Krolewski, A.S. Progressive renal decline: The new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38, 954–962
- 47- S.D. Fraser, P.J. Roderick, N.J. McInture, S. Harris, C. McInture, R. Fluck, et al., Assessment of proteinuria in patients with chronic kidney disease stage 3: albuminuria and non-albumin proteinuria, *PLoS One* 9 (2014), e98261
- 48- Ginevri F, Piccotti E, Alinovi R, Detoni T, Biagini C, Chiggeri GM, et al. Reversible tubular proteinuria precedes microalbuminuria and correlates with the metabolic status in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1993;7:23-6
- 49-Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:177–186. doi: 10.1053/j.ackd.2005.01.008
- 50- Kim, S.R.; Lee, Y.H.; Lee, S.G.; Kang, E.S.; Cha, B.S.; Kim, J.H.; Lee, B.W. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, an early marker of diabetic kidney disease, might reflect glucose excursion in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 2016, 95, e4114.
- 51-Kim SS, Song SH, Kim IJ, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 656–661
- 52-Currie G, McKay G, Delles C; Biomarkers in diabetic nephropathy:Present and future .*World J Diabetes* 2014,15;5(6)763-776
- 53- Bae, J.; Won, Y.J.; Lee, B.-W. Non-Albumin Proteinuria (NAP) as a Complementary Marker for Diabetic Kidney Disease (DKD). *Life* 2021, 11, 224
- 54- Ekström, B.; Peterson, P.A.; Berggård, I. A urinary and plasma alpha1-glycoprotein of low molecular weight: Isolation and some properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1975, 65, 1427–1433
- 55- Hong, C.Y.; Hughes, K.; Chia, K.S.; Ng, V.; Ling, S.L. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* 2003, 26, 338–342.
- 56- Petrica, L.; Petrica, M.; Vlad, A.; Jianu, D.C.; Gluhovschi, G.; Ianculescu, C.; Firescu, C.; Dumitrascu, V.; Giju, S.; Gluhovschi, C.; et al. Proximal tubule dysfunction is dissociated from endothelial dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Nephron Clin. Pract.* 2011, 118, c155–c164

- 57-Fiseha, T.; Tamir, Z. Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. *Int. J. Nephrol.* 2016, 2016, 4647685.
- 58-Kamijo-Ikemori, A.; Sugaya, T.; Yasuda, T.; Kawata, T.; Ota, A.; Tatsunami, S.; Kaise, R.; Ishimitsu, T.; Tanaka, Y.; Kimura, K. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011, 34, 691–696
- 59-Al-Hazmi, S.F.; Gad, H.G.M.; Alamoudi, A.A.; Eldakhakhny, B.M.; Binmahfooz, S.K.; Alhozali, A.M. Evaluation of early biomarkers of renal dysfunction in diabetic patients. *Saudi Med. J.* 2020, 41, 690–697
- 60-Mohammadi-Karakani, A.; Asgharzadeh-Haghighi, S.; Ghazi-Khansari, M.; Hosseini, R. Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2007, 21, 413–417
- 61-Bonventre, J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 2009, 24, 3265–3268
- 62-Kim, S.S.; Song, S.H.; Kim, I.J.; Kim, W.J.; Jeon, Y.K.; Kim, B.H.; Kwak, I.S.; Lee, E.K.; Kim, Y.K. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014, 30, 736–741
- 63-Halimi J-M, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière J-F, et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2775 –81
- 64-Katayev A, Zelman MA, Sharp MT, Flynn S, Bernstein RK. Prevalence of isolated non-albumin proteinuria in the US population tested for both, urine total protein and urine albumin: An expected discovery, *Clin Biochem* (2016) 8;4C
- 65-Hashemipour S, Charkhchian M, Javadi A, Afaghi A, Hajiaghamohamadi AA, Bastani A, et al. Urinary total protein as the predictor of albuminuria in diabetic patients. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10:523–6
- 66-Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ.* 2007;177:361–8
- 67-Sakatsume M, Kubota R, Ogawa A, Narita I, Matsuda T, Shiba K, et al. Rapid and sensitive electrophoresis of urinary protein clearly reveals the pathophysiological feature of renal diseases. *Nephrology (Carlton).* 2007;12: 191–6
- 68-Thethi K, Tina, Batuman V. Challenging the conventional wisdom on diabetic nephropathy: Is microalbuminuria the earliest event? *Journal of Diabetes and Its Complications* 33(2019) 191-192

- 69-Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Wright DA, Holt SG (2012) The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 27:1534–1541
- 70-Kim JH, Kim SS, Kim IJ, Lee MJ, Jeon YK, Kim BH, et al. Nonalbumin proteinuria is a simple and practical predictor of the progression of early stage type 2 diabetic nephropathy. *J Diabetes Complicat.* 2017;31:395–9
- 71-Kim SS, Song HS, Kim IJ, Yang YJ, Lee GJ, Kwak SI, Kim KY. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practise* 97(2012)251-257
- 72-Weitgasser R, Schnoell F, Gappmayer B, Kartnig I. Prospective evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with respect to macrovascular disease in elderly type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(11): 1882–1826
- 73-Iijima T, Suzuki S, Sekizuka K, Hishiki T, Yagame M, Jinde K, Saotome N, Suzuki D, Sakai H, Tomino Y. Follow-up study on urinary type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 378-382 [PMID: 9850190]
- 74-Spoelstra-de Man AM, Brouwer CB, Stehouwer CD, Smulders YM: Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 24: 2097–2101, 2001
- 75- Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group: Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 19: 1785–1791, 2008
- 76-Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17–28, 2010
- 77-Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 80: 93–104, 2011
- 78-Kern EF, Erhard P, Sun W, Genuth S, Weiss MF: Early urinary markers of diabetic kidney disease: A nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis* 55: 824–834, 2010
- 79- Mocan Z, Erem C, Yildirim M, Telatar M, Deger O. Urinary beta 2-microglobulin levels and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase enzyme activities in early diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus nephropathy. *Diabetes Res.* 1994;26(3):101-107
- 80- Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:43-60.
- 81-Siddiqui K, Joy SS, Nawaz SS, Alnaqeb D, Mujammami M, Al-Rubeaan K. Association of urinary non-albumin protein with the different urinary marker for glomerular and tubular damage in patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrology* (2020) 21:255

- 82-Klimontov V, Vadim, Korbout I, Anton. Albuminuric and non albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Review* 13(2019)474-479
- 83-Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(2). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2841>.
- 84- Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chron Kidney Dis* 2014;21(3):267e72
- 85- Scerthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diabetes Vasc Dis Res* 2014;11(5):306e23.
- 86- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29(9):1802e9
- 87-Kramer H, Boucher RE, Leehey D, Fried L, Wei G, Greene T, et al. Increasing mortality in adults with diabetes and low estimated glomerular filtration rate in the absence of albuminuria. *Diabetes Care* 2018;41:775-81
- 88-Thomas CM, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw EJ, Atkins RC. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment of C-existing with NIDDM (NEFRON) 11)

8.EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2377

28.09.2021

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Egfr>30 ml /dk olan hastalarda non albumin proteinüriye eşlik eden durumların belirlenmesi “ adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

EK 2.ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:Merve Nurevşan EROĞLU SABAN

Doğum tarihi ve yeri:(

Uyruğu:

Medeni Durumu:

İletişim adresi ve telefonu:S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi /

Yabancı dil:İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

29.03.2018'den itibaren S.B.Ü.Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İç Hastalıkları

III-Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

2018 Ocak- 2018 Mart:Çankırı Devlet Hastanesi- Pratisyen hekim

29.03.2018'den itibaren S.B.Ü.Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları- Asistan doktor

IV-Mesleki Deneyimi:

2018 Ocak- 2018 Mart:Çankırı Devlet Hastanesi- Pratisyen hekim

29.03.2018'den itibaren S.B.Ü.Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları- Asistan doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:-

VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

A.Uluslararası bilimsel kongre ,sempozyum ve panellerde sunulan posterler:-

B.Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:-

C.Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan sözlü bildiriler ve posterler:-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:-

Ödüller:-

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:-

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar:-

Diğer üyelikleri:-

