

KÖPEKLERDE PROTEİNÜRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE İDRAR PROTEİN- KREATİNİN ORANININ YORUMLANMASI (Derleme)

Mehmet MADEN¹

Mahmut OK¹

The interpretation of urine protein- creatinine ratio in dogs for the evaluation of proteinuria.

SUMMARY

The urine protein- creatinine ratio is a sensitive, rapid and convenient test for the detection of proteinuria and daily protein losses. If the absence of hyperproteinemia and abnormal cells in the urine sediment, an elevated urine protein-creatinine ratio is a significant indicator of glomerular dysfunction.

KEY WORDS: Proteinuria, urine protein / creatinine ratio, dog.

ÖZET

İdrar Protein- Kreatinin (İPr /İKR) oranı proteinürinin tesbiti ve günlük protein kayıplarının belirlenmesinde duyarlı, hızlı ve güvenilir bir testtir. Hiperproteinemi ve idrar sedimentinde anormal hücrelerin olmadığı durumlarda İPr/İKR oranındaki yükselme glomerular disfonksiyonun önemli bir işaretidir.

ANAHTAR KELİMELER: Proteinuri, idrar Protein / kreatinin oranı, köpek.

GİRİŞ

Proteinuri, birçok hastalıkta sık olarak kullanılan laboratuvar bulgularından birisidir. Proteinürinin klinik önemi, boyutları ve kalıcılığının bilinmesiyle ortaya konabilir. Kalitatif testler (dipstik ve sulfosalisilik asit turbidimetrik (SSA) test gibi) idrar proteininin değerlendirilmesinde oldukça duyarlıdır. Ancak bu testler idrarın konsantrasyonu ve volümünden, hatta toplama zamanından kolayca etkilenir. Bu nedenle proteinürinin boyutlarının tahmini zorlaşır (12).

Köpeklerde Proteinürinin Nedenleri:

Proteinuri; preglomerular, glomerular veya postglomerular olarak sınıflandırılmaktadır. Preglomerular proteinuri, ürogenital sistem dışındaki sistemlerin anormalliklerinden kaynaklanır. Proglomerular proteinuri fonksiyonel ve aşırı yüklenmiş proteinuri olmak üzere 2 alt gruba ayrılabilir (12, 16).

Fonksiyonel proteinuri, zaman zaman ağır egzersiz, aşırı sıcak ve soğuk, stres, ateş, nöbetler ve venöz konjesyona ilişkin olarak oluşabilir. Fonksiyonel proteinuri karakteristik olarak orta dereceli ve geçicidir. Bu nedenle nonpatojenik olarak değerlendirilmektedir (12, 14, 16).

Tubuler aşırı yüklenmiş proteinuri, düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinlerinin (immunoglobulin fragmanları, miyogloblin veya hemogloblin) aşırı üretimi veya taşıyıcı moleküllere (hemogloblin için haptaglobulin gibi) bağlanmasındaki azalmaya ilişkindir (12, 18). Moleküler ağırlıkları 45.000 daltonun altında olan proteinlerin (bunlar glomerular kapillar duvarları kolayca geçebilir) plazma konsantrasyonları arttığı zaman, tubuller aşırı yüklenir. Böylece tesbit edilebilir miktarlarda protein idrara geçer (12).

Glomerular aşırı yüklenmiş proteinuri (protein yüklenmiş proteinuri) deneysel çalışmalarda büyük miktarlarda plazma proteinlerinin parenteral verilmesiyle oluşmaktadır. Plazma protein konsantrasyonu 9 g/dl'yi aştığı zaman, büyük miktarlarda albümin ve diğer yüksek moleküler ağırlıklı proteinler idrarla ekskre edilir. Glomerular aşırı yüklenmiş proteinuri, şiddetli hiperproteinemili hayvanlarda (multiple myeloma veya ehrlichiosis veya overzealous plazmanın verilmesi) proteinürinin sebebi olarak değerlendirilmelidir (12).

Köpeklerde glomerular proteinuriye oldukça sık rastlanır. Glomerular kapiller bariyerde değişikliklere neden olan hastalıklarda görülür. Hasar, glomerular kapillardaki yerleşik negatif yüklerin kaybıyla karakterize olur. Ayrıca filtrasyon bariyerindeki yapısal değişiklikler, primer (antiglomerular bazal membran hastalığı, yangı veya neoplazi) veya sekonder bozukluklardan (immün kompleks birikimi, amiloidozis, hiperfiltrasyon veya hiperadrenokortizm) kaynaklanabilir. Bu formlu hastaların idrarında

öncelikle albümin ve diğer yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin (immunoglobulinler veya koagülasyon proteinleri) değişik miktarları bulunur (12).

Postglomerular proteinuride, plazma veya doku proteinleri glomerulusları aştıktan sonra idrara geçerler. Bu proteinuri normal genital sekresyonlardan kaynaklanabilir. Ayrıca ürogenital sistemin epitellerinin yangı, neoplazi, işemi veya travma nedeniyle bozulması ile de oluşabilir. Genellikle postglomerular proteinuri glomerular proteinuriden, klinik belirtiler ve idrar sedimentinin değerlendirilmesiyle ayırt edilir. Postglomerular proteinuri sık olarak leukosituri ve eritrosituri veya her ikisine ilgili olurken, glomerular proteinurili hastalarda tipik olarak bu hücreler yoktur (8, 12).

Glomerular ve postglomerular proteinuri kombinasyonunu tanımlamak zor olabilir. Postglomerular yangı veya hemorajinin başarılı bir şekilde tedavisinden sonra da, idrar sedimentinde hücreler olmadığı halde devam eden proteinuri bu kombinasyonun varlığına işaretir. Eğer postglomerular proteinürinin tedavisi mümkün değilse, hipoalbüminemi ile birlikte idrarda yüksek albümin konsantrasyonlarının bulunuşu acilen glomerular disfonksiyon yönünden değerlendirmeleri gerektirir (12).

Postglomerular proteinuri, nadiren moleküler ağırlıkları 1500-45000 dalton arasında olan proteinlerin proksimal tubuler geri emilimindeki defektlerden de kaynaklanabilir (tubular proteinuri). Proteinürinin bu formu tipik olarak orta şiddettedir ve kalitatif izleme testleri ile tesbit edilemez. Köpeklerde meydana gelen tubuler proteinürinin sebepleri genetik (Fanconi sendromu) ve kazanılmış (gentamisin nefrotoksitesisi gibi) olabilir (12). Glomerular ve/veya tubuler orijinli, proteinuri nefrotoksitesinin rutin indeksidir. Özellikle kronik aminoglikozid nefrotoksitesisinde çoğunlukla tubuler proteinuri görülür. Gentamisin ve tobramisin düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan lizozimin glomerular filtrasyon oranı (GFR) ve katsayısında azalmalara neden olmaktadır. Polikationik aminoglikozid antibiyotiklerin glomerular permeabilite, tubuler geri emilim ve intraselüler proteolitik yıkımı da kapsayan birçok olayda etkili oldukları bildirilmektedir. Keza bunların lizozomal protein metabolizması üzerinde de etkili oldukları vurgulanmaktadır (5).

Proteinin Renal Atılımını Etkileyen Mekanizmalar:

Glomerulusların kapillar duvarları, plazma proteinlerinin çoğunu vasküler kompartmanda tutan yarı geçirgen filtrelerdir. Glomerular kapillar duvarlar, kapillar endotelial hücreler, nonselüler bazal membran ve renal epitelyal hücrelerin sitoplazmik uzantılarını kapsayan 3 katmandan oluşur. Filtrasyon bariyeri olarak ta adlandırılan bu 3 katman glomerulusların fonksiyonel ünitesidir (12).

Proteinlerin glomerular kapillarlara karşı hareketini etkileyen primer faktörler, glomerulusların moleküler büyüklük ve yük seçici kısımları ile

glomerular kapillar duvarlara karşı etkili olan homodinamik güçlerdir. Genellikle protein moleküllerinin glomerular kapillar duvarlara doğru taşınması, proteinin büyüklüğü arttıkça progressif bir şekilde azalır. Normal olarak yüksek moleküler ağırlıklı proteinler (İmmunglobulin M, moleküler ağırlığı 900.000 dalton) tesbit edilebilir miktarlarda glomerular ultrafiltratta bulunmazlar. Albümin plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu halde, küçük miktarlarda idrara geçer. Çünkü moleküler ağırlığı 66.000 daltondur. Yine glomerular kapillar duvarlardaki negatif yükler, albümin gibi negatif olarak yüklenmiş plazma moleküllerinin geçişini engeller. Moleküler ağırlıkları 1500-45.000 dalton arasında olan plazma proteinleri glomerular duvarları geçer. Ancak bu proteinlerin plazma konsantrasyonları nisbeten düşük olduğundan, oldukça küçük miktarlarda idrarda görülürler. Hemoglobinin moleküler ağırlığı düşüktür. Fakat plazmada büyük bir protein olan haptoglobuline bağlı olduğu için nadiren glomerular ultrafiltrata geçer (12).

İdrara verilen filtre edilmiş plazma proteinlerinin oranı renal tubullerden rezorbe edilen miktara bağlıdır. İdrara verilen total proteinin % 46-60'ı albümindir. Bunun tersine düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri aktif olarak tubuler filtrattan emilir, proksimal tubuler hücrelerde katabolize edilir ve aminoasit olarak kana geri döner. Distal tubul hücreleri, küçük miktarlarda protein sekrete eder (12).

Normal olarak kedi ve köpek idrarında küçük miktarlarda protein bulunur. Ancak bu miktar kalitatif testlerin duyarlılık seviyesinin altındadır. Ancak konsantrasyonu yüksek olan sağlıklı köpek idrarında da pozitif sonuç alınabilir (16).

İdrar Protein / Kreatinin Oranı:

İdrar protein / kreatinin (İPr/İKR) oranı, rastgele toplanmış tek idrar örneklerinde önemli proteinurinin tesbiti ve miktarının belirlenmesi için uygun, duyarlı ve hızlı bir testtir. Bu oran kalitatif testlerin aksine idrarın konsantrasyonu ve volümünden etkilenmez (10, 12, 14, 19). Köpeklerde yapılan çalışmalarda, cinsiyet (14, 17, 19), toplama zamanı (10, 11, 14, 17, 19) ve beslenmenin (11) bu oran üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Ancak Adams ve ark. (1) normal ve kronik renal yetmezlikli kedilerde diyet proteinin İPr/İKR oranını önemli oranda etkilediğini bildirmişlerdir.

Rastgele toplanmış, tek idrar örneklerindeki İPr/İKR oranları ile normal ve glomerular disfonksiyonlu köpeklerden elde edilen 24 saatlik idrar örneklerinin protein içeriği arasında mükemmel bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (3, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 19). Bu gözlemler, renal fonksiyon stabil olduğu zaman glomerular ve tubular konsantrasyon mekanizmalarının protein ve kreatinin benzer şekilde etkilediğini göstermektedir (12).

İdrar protein / kreatinin oranlarının belirlenmesi için alınacak örnekler sitosentezle veya normal idrar ekskresyon periyodunun ortasında alınmalıdır (12). Ancak, kafeste veya kateterizasyon ile toplanan idrar örneklerindeki İPr/İKR oranları arasında farklılık gözlenmemiştir (19). İdrar örnekleri erimeyen substanslardan (protein), partiküllü materyalleri (hücreler) ayırt etmek için mutlaka santrifüj edilmelidir. Elde edilen süpernatant İPr /İKR oranlarının tesbiti için kullanılmalıdır (12).

İdrar protein / kreatinin oranı, idrar protein konsantrasyonunun (mg /dl) idrar kreatinin konsantrasyonuna (mg /dl) bölünmesiyle elde edilir (3, 10, 11, 12, 14, 16).

İdrar Protein / Kreatinin Oranının yorumu;

-0.5'ten az	-- Normal
-0.5-1.0	-- Şüpheli
-1.0'dan fazla	-- Anormal, (10, 12, 15, 16)

şeklinde yapılır.

Protein / kreatinin oranı kullanılarak günlük protein kayıpları belirlenebilmektedir. Aşağıdaki iki formülasyonla, iki değişik metoda göre belirlenmiş İPr / İKR oranı kullanılarak, günlük protein kaybı hesaplanabilmektedir (10, 12, 14, 19).

Coomasie Brilliant Blue: $3.1 + (19.2 \times \text{İPr} / \text{İKR}) = \text{mg} / \text{kg} / \text{gün}$ (10).

Trichloroacetic Acid Ponceau-S: $2.8 + (28.72 \times \text{İPr} / \text{İKR}) = \text{mg} / \text{kg} / \text{gün}$ (19).

Tablo 1. Normal Köpek ve Kedilerde İPr / İKR Oranları ve Günlük Protein Kayıpları.

	Sayı	İPr/İKR Oranı	Günlük kayıp	Analiz Metodu
K	9	0.08-1.02	—	Coomassie brillant blue (11)
Ö	14	0.00-0.31	1.8-22.4	Coomassie brillant blue (14)
P	16	0.02-0.14	0.6-5.1	Coomassie brillant blue (10)
E	8	0.08-0.54	1.9-11.7	TCA Ponceau-S (19)
K	19	0.01-0.38	0.2-7.7	TCA Ponceau-S (3)
K				
E	12	0.09-0.43	4.28-22.62	Coomassie brillant blue (17)
D	30	0.07-0.23	2.99-8.88	Coomassie brillant blue (1)
I				

Günlük protein kaybının bilinmesi, albümin homeostazisinin sürdürülmesi için gerekli olan diyet proteininin miktarının belirlenmesine yardımcı olur. Ancak oral yoldan verilen proteinli diyetlerle, kalıcı ve şiddetli renal protein kaybının karşılanması konusu şüphelidir. İnsanlar ve laboratuvar hayvanlarında yapılan araştırmalarda, protein kaybeden glomerulopati hastalarda, protein katkılı diyetlerin verilmesiyle hem hastalığın hem de proteinurinin arttığına işaret edilmektedir. Son zamanlarda protein kayıplı glomerulopatilerde diyet rejiminin vücut ağırlığı, serum albümin konsantrasyonu ve diyetteki protein ilavelerindeki artışın takiben idrar protein ekskresyonunun değerlendirilmesiyle ayarlanması gerektiği tavsiye edilmektedir (12).

Normal idrar protein ekskresyonunun kabul edilebilir üst sınırı 20 mg / kg / gündür. Bu da İPr / İKR > 1.0 olduğu zaman anormal olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (12). Grauer ve ark. (10), köpeklerde yaptıkları bir çalışmada İPr / İKR oranı <1.0 olduğunda günlük protein kaybının 20 mg / kg'dan büyük olmadığını, buna karşılık oran 1.0'den büyük olduğunda 24 saatlik protein kaybının 20 mg / kg'ı aşacağını bildirmişlerdir. İPr / İKR oranı 0.2-1.0 arasında olduğu zaman şüpheli sayılması gerektiği kabul edilmektedir. McCaw ve ark. (15) ise, tek idrar örneğindeki İPr / İKR oranı 1'den küçük olduğu zaman günlük protein kaybının 28 mg / kg'dan daha düşük olduğunu, 1.0'dan büyük ise daha büyük kayıpların göstergesi olduğunu bildirmektedir. White ve ark. (19), 1/1'lik bir oranın normal idrar protein kaybına, 2/1'lik oranların ise aşırı kayıpların göstergesi olduğuna işaret etmektedirler. İPr / İKR oranlarının tam idrar analizleri ile birlikte yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Çünkü hematuri ve pyuri bulunan köpeklerde İPr / İKR oranı yanlış sonuç verebilir (10, 14). Hematuri plazma proteinlerinin katkısı nedeniyle İPr / İKR oranlarını arttırabilir (1, 11).

Köpeklerde günlük protein atılımıyla ilgili çeşitli tartışmalar vardır. Bu miktarların tesbitinde yaşanan en büyük karmaşa, protein ölçüm metodlarının önemli oranda farklı sonuçlar oluşturabilmesidir. Hatta bazen aynı metodun (Coomasie brillant blue) uygulandığı ve normal köpeklerde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (10, 14). Grauer ve ark. (10), genç Beagle'larda günlük ekskresyon edilen protein miktarını 0.6-5.1 mg / kg / gün olarak bildirirken bu değerlerin McCaw ve ark. (14)'nin buldukları sonuçlardan (1.8-22.4) mg / kg / gün) daha düşük olduğu görülmüştür. Trikorasetik asit-Ponceau S metodu kullanılarak yapılan protein ölçümlerinin benzer sonuçlar verdiği bildirilmektedir (3, 19). Bu sonuçlardan yola çıkarak her iki metotla yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçlar 20 mg / kg / gün'ü aştığı zaman anormal olarak kabul edilmektedir. Bu değer köpekler için yapılan lineer regresyon eşitliğine göre 0.67-0.96 arasındaki İPr / İKR oranına karşılık gelmektedir (12).

İPr / İKR Oranını Etkileyen Faktörler:

İdrar toplama metodu ve zamanı, cinsiyet, kafeste tutulma ve diyetin protein içeriği gibi faktörlerin, İPr / İKR oranı üzerindeki etkileri oldukça azdır (11, 14). Bu değişkenlikler İPr / İKR oranlarının klinik yorumunda önemli değildir (12).

İPr / İKR oranının tam yorumu için optimal şartlar şunlardır (12):

Postglomerular yangı veya hemoraji vakalarında kreatinin ekskresyon oranı proteinden oldukça farklıdır (12).

Postglomerular hastalıklarda, yüksek İPr / İKR oranları bulunduğu zaman ilave diyagnostik prosedürlerle birlikte glomerular proteinuri yönünden değerlendirmeler yapılmalıdır. Alt idrar yollarında stafillokkal enfeksiyon bulunan köpeklerde İPr / İKR oranının 10'dan fazla olduğu gözlenmiştir (12).

Proteinurinin sebebi (drofilariozis, neoplazi veya hiperadrenokortizm gibi) belirlenmişse veya bazı tedaviler (diyet, aspirin veya mikrobiyaller gibi) başlanmışsa, İPr / İKR oranları tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabilir. İPr / İKR konsantrasyonlarındaki azalmalar her zaman glomerular disfonksiyondaki iyileşmeye ilişkin olmayabilir. Ancak serum kreatinin konsantrasyonundaki artışların eşlik ettiği idrar proteinindeki azalmalar glomerular disfonksiyondaki progressif değişiklikleri gösterir (12).

SONUÇ

İdrar protein / kreatinin oranı glomerular fonksiyon stabil olduğu zaman glomerular hastalıkların belirlenmesinde önemli bir indikatördür. Ancak preglomerular ve postglomerular hastalıkların değerlendirilmesinde ilave diyagnostik testlere ihtiyaç gösterir. Hiperproteinemi ve idrar sedimentinde anormal hücreler bulunmadığı zaman yükselmiş bir İPr / İKR oranı glomerular disfonksiyonun güçlü bir delilidir.

KAYNAKLAR

- Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD (1992) Correlation of urine protein / creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5:36-40.
- Anonym (1987) How to obtain accurate results from urine dipstick tests, *Veterinary Medicine*, April, 338-342.
- Center SA, Wilkinson E, Smith BS, Erb H, Lewis RM (1985) 24-Hour urine protein / creatinine ratio in dogs with protein-losing nephropathies, *JAVMA*, 187, 8, 820-824.
- Chew DJ, Dibartola SP (1989) Diagnosis and pathophysiology of renal disease, In *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases Of The Dog And Cat*, Third Edition, Ed. S.J. Ettinger, Vol. 2, 1893-1961, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Cojocel C, Docu N, Maita K, Sleight SD, Hook JB (1983) Effects of aminoglycosides on glomerular permeability, tubular reabsorption, and intracellular catabolism of the cationic low-molecular-weight protein lysozyme, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68, 96-109.
- Feldman BF, Thomason KJ (1989) Useful indexes formulas, and ratios in veterinary laboratory diagnostics, *Continuing Education Article*, 11, 2, 169-179.
- Fettmann MS (1989) Comparison of urinary protein / concentration and protein (creatinine ratio us routine microscopy in urinalysis of dogs: 500 cases (1987-1988), *JAVMA*, 195, 7, 972-976.
- Finco DR (1989) kidney Function, In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Ed. J.J. Kaneko, 4th Edition, 496-542, Academic Press, Inc., San Diego.
- Ginsberg JM, Chang BS, Meterese RA, Garella S (1983) Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria, *The New England Journal of Medicine*, 309, 25, 1543-1546.
- Grauer GF, Thomas CB, Eicker SW (1985) Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein- to- creatinine ratio from a random, voided sample, *Am. J. Vet. Res.*, 46, 10, 2116-2119.
- Jergens AE, McCaw DL, Hewett JE (1987) Effects of collection time and food consumption on the urine protein / creatinine ratio in the dog, *Am. J. Vet. Res.*, 48, 7, 1106-1109.
- Lulich JP, Osborne CA (1990) Interpretation of urine protein-creatinine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders, *Continuing Education Article*, 12, 1, 59-72.
- Maden M (1994) Deneysel Gentamisin Nefrotoksisitesinde Üriner Enzim Aktivitelerinin Önemi, Doktora Tezi, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- McCaw DL, Knapp DW, Hewett JE (1985) Effect of collection time and exercise restriction on the prediction of urine protein excretion, using urine protein / creatinine ratio dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 46, 8, 1665-1669.
- McCaw DL, Fleming EJ, Mikiciuk MG (1989) Interpreting the results of urinalysis: A key to diagnosing renal disorders, *Veterinary Medicine*, March, 281-286.
- Meyer DJ, Coles EH, Rich LJ (1992) Urinary Tract Test Abnormalities, In *Veterinary Laboratory Medicine- Interpretation and Diagnosis*, 71-81, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Monroe WE, Davenport DJ, Saunders GK (1989) Twenty-four hour urinary protein loss in healthy cats and the urinary protein-creatinine ratio as an estimate, *Am. J. Vet. Res.*, 50, 11, 1906-1909.
- Polzin D, Osborne C, O'Brien T (1989) Diseases of the kidneys and ureters, In *Textbook of Veterinary Internal Medicine- Diseases Of The Dog And Cat*, Third Edition, Ed. S.J. Ettinger, Vol. 2, 1962-2046, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- White JV, Olivier NB, Reimann K, Johnson C (1984) Use of protein- to- creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria, *JAVMA*, 185, 8, 882-885.