

# Hipertansiyonlu Hastalarda Mikroalbuminüri Tarama Testi: Spot İdrarda Albumin/Kreatinin Oranı

## ALBUMIN/CREATININE RATIO IN SPOT URINE: A SCREENING TEST FOR MICROALBUMINURIA IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Dr. Gülcan GÜNTAŞ KORKMAZ,<sup>a</sup> Dr. Güler BUĞDAYCI,<sup>a</sup> Dr. Ali GÜÇTEKİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biyokimya Laboratuvarı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Spot idrar örneği hipertansif hastalarda mikroalbuminüri saptanması için güvenilir bir tarama metodu olarak görülmektedir. Bu çalışmada hipertansiyonda tarama metodu olarak tek başına mikroalbumin ölçümü ile albumin/kreatinin oranı (ACR) karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya toplam 44 hasta alındı. Patolojik mikroalbuminüri değeri 30 mg/gün olarak belirlendi. Tanısal performans için spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve ROC eğrisi altında kalan alan değerlendirildi.

**Bulgular:** 24 saatlik idrarda toplam 8 (%18) hastada mikroalbuminüri gösterildi. Tanısal performans ROC eğrisi altında kalan alan; tek başına mikroalbumin ölçümü için 0.96 ve ACR için 0.93 olarak bulundu. Spot idrarda tek başına mikroalbuminürinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %88.9 olarak; NPV %97, PPV ise %63.6 olarak bulundu. Spot idrarda ACR'nin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %100; NPV %97.3, PPV'si %100 olarak bulundu.

**Sonuç:** Sonuç olarak, spot idrarda ACR hesaplanması hipertansif hastaların mikroalbuminüri taramasında önerilmektedir ve günlük klinik pratikte kullanımı daha uygundur.

**Anahtar Kelimeler:** Albuminüri, idrar, kreatinin, hipertansiyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:1-5

### Abstract

**Objective:** Spot urine sampling would appear to be a reliable screening method for the detection of micro-albuminuria in hypertensive patients. Our study aimed to compare micro-albumin measurements alone and the calculation of spot urine albumin/creatinine ratio (ACR) as a prospective screening method in hypertensive patients.

**Material and Methods:** Forty-four patients were included in this study. Pathologic micro-albuminuria was assumed when the micro-albumin concentration exceeded 30 mg/day in 24 h urine samples. Diagnostic performance is expressed in terms of specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), as well as by area under receiver operating characteristic curve (AUC).

**Results:** A total of 8 samples (18%) showed pathologic micro-albuminuria in the 24 h urine sample. The diagnostic performance expressed as AUC was 0.96 for micro-albumin measurement alone and 0.93 for ACR. The PPV and NPV were 97% and 63.6% for micro-albumin measurements alone, and 97.3% and 100% for ACR, respectively. Specificity and sensitivity were 87.5% and 88.9% for micro-albumin measurements alone and 87.5%, and 100% for ACR, respectively.

**Conclusion:** The calculation of ACR in spot urine proved to be of comparable accuracy when compared to micro-albumin determination alone and is more convenient in daily clinical practice. Therefore, ACR should be used as the screening method for hypertensive patients.

**Key Words:** Albuminuria, urine, creatinine, hypertension

Hipertansiyon, toplumdaki sıklığının çok yüksek oluşu ve koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği gibi ciddi komplikasyonları nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemini oluşturmaktadır. Hipertansiyonda erken tanı ve tedaviyle kardiyovasküler ve renal

nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak takip ve tedavi ile mümkündür.<sup>1</sup>

Hipertansiyonlu hastalarda, böbreklerde bazı fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu değişikliklerin yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler hasar üzerinde renal fonksiyonun belirleyici olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Endotelial disfonksiyon ve artmış renin anjiyotensin sistem aktivitesinin mikroalbuminüri gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir.<sup>3,4</sup>

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Güler BUĞDAYCI  
Ankara Numune Hastanesi  
Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA  
gbugdayci@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Mikroalbuminüri olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar artmış morbidite ve mortaliteyi kendiliğinden ortaya koyarken aynı zamanda artmış albumin atılımının, yaygın damar hasarını yansıttığını da ortaya koymuştur.<sup>5</sup> Gerçekte mikroalbuminüri, ateroskleroz gelişimi sırasında erken dönemde anormal sistemik permeabilite artışını göstermektedir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, mikroalbuminüri yaygın hedef organ hasarını gösteren ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerini tamamlayan bir erken belirteç olarak dikkate alınabilir.<sup>6</sup>

Mikroalbuminüri tarama testi için, numune olarak 24 saatlik idrar toplamanın zor bir işlem olduğu, klinik takiplerde pratik olmadığı, bunun yerine spot idrar kullanımının daha uygun olacağı düşünülmektedir. İdrarla albumin atılımının birçok faktörden etkilenmesi, günlük kreatinin atılımının ise her hasta için hemen hemen sabit olması nedeniyle, spot idrardaki albumin atılımının kreatinin ile oranlanarak mikroalbuminürinin değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir.<sup>7-9</sup>

Biz bu çalışmada, diyabeti olmayan hipertansiyonlu hastaların 24 saatlik idrar örneklerindeki albumin atılımı ile spot idrar örneklerinde albumin atılımının tek başına ve kreatinin ile oranlanarak bakılması yöntemlerini karşılaştırdık ve hipertansiyonlu hastalarda tarama metodu olarak spot idrarın kullanılabilirliğini inceledik.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, diyabetik olmayan hipertansiyon hastalarında yapıldı. Çalışma ile ilgili etik kuruldan onay alındı ve hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilerek onayı alındı. Kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan 31'i kadın 13'ü erkek olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonunda; sekonder hipertansiyon, açlık kan şekeri 115 mg/dL ve serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL üzerinde, kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, akut ateşli hastalığı, klinik proteinüri ve üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların kan basıncı ölçümleri standart sfigmomanometre ile en az 10 dk.lık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda ve sağ koldan ölçüldü. Hastaların kan basıncı, kardiyoloji polikliniğine başvurduklarında ve 24 saatlik idrar numunelerini getirdikleri zaman olmak üzere 2 defa ölçüldü ve ortalaması alındı. Serum glukoz ve kreatinin düzeylerini değerlendirmek üzere kan örnekleri; idrar total protein, kreatinin ve albumin düzeylerini ölçmek üzere 24 saatlik ve spot idrar örnekleri alındı. 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün albuminüri, spot idrarda 20-200 mg/L düzeyi mikroalbuminüri olarak belirlendi. Kreatininle düzeltilmiş albuminüri (ACR)'nin ise 30-300 mg/gün değeri mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.<sup>10</sup>

Kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde olan hastalardan 24 saat süresince idrar toplanması ve serin bir yerde saklanması istendi. Hastalardan idrar biriktirdikleri süre içerisinde ve öncesinde ağır egzersizden kaçınmaları önerildi. Hastalarla ilk görüşmede idrar örnekleri alınarak striple incelendi. Üriner enfeksiyonu olanlar çalışma dışında tutuldu. 24 saatlik idrar volümü ölçüldükten sonra oda ısısında 1000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi. 24 saatlik idrardan sonraki ilk idrar örneği de spot idrar olarak alındı. Spot idrar örnekleri de aynı şekilde santrifüj edildi. Toplanan idrar numuneleri 4 günü geçmemek üzere, +4°C'de buzdolabında cam tüplerde saklandı. Çalışmadan önce oda ısısına getirildi. Numunelerin yapılan protein analizinde klinik proteinüri saptananlar çalışma dışında bırakıldı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek aynı gün kreatinin düzeyleri otomatik analizör ile ölçüldü.

İdrarda mikroalbumin tayini Olympus Sistem Reaktif (OSR) 6167 kullanılarak, idrarda ve serumda kreatinin Jaffe Reaksiyonu ile OSR 6118 kiti kullanılarak, serum glukoz tayini OSR 61221 kullanılarak heksokinaz metodu ile Olympus AU2700® (Japan) otomatik analizöründe ölçümü yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 10.0" istatistiksel paket programı kullanıldı. Yöntemlerin tanınabilirliğini değerlendirmede duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPV), pozitif prediktif değer (PPV)

ve “Receiver Operating Characteristic (ROC)” eğri-si altında kalan alan kullanıldı. Spot ACR'nin karşılaştırılmasında Z testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya 13'ü erkek (%29.5) ve 31'i kadın (%70.5) olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Hastaların yaşları 25-76 arasında olup ortalama  $55.05 \pm 12.58$  idi (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen 44 hipertansif hastanın; 24 saatlik idrar örneği toplanan 8 (%18.2)'inde mikroalbuminüri, spot idrarda tek başına mikroalbumin ölçümünde 11 hastada (%25) mikroalbuminüri, spot idrarda ACR bakıldığında 7 hastada (%15.9) mikroalbuminüri görüldü.

Spot idrarda tek başına mikroalbumin için duyarlılık %87.5 ve özgüllük %88.9, NPV %97, PPV %63.6, doğruluk oranı %21.9, yalancı pozitiflik %36.4, yalancı negatiflik %3.0 olarak bulundu. ACR için duyarlılık %87.5, özgüllük %100, NPV %97.3, PPV %100, doğruluk oranı %19.4, yalancı pozitiflik %0, yalancı negatiflik %3.0 olarak bulundu. Tanısal yeterliliği değerlendirmede kullanılan bu veriler Tablo 2'de özetlenmiştir. Spot idrarda mikroalbuminin yalnız ölçümü ROC eğrisi ile değerlendirildi, bu yöntem için ayırt edicilik 0.96 ve ACR için 0.93 olarak bulundu (Şekil 1 ve 2). Spot idrarda tek başına ACR ve mikroalbumin ölçümüyle karşılaştırıldığında Z testi ile anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

Mikroalbuminüri, hipertansiyon hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak görülmektedir.<sup>1,2,11</sup> Ülkemizde toplam 34 milyon tahmin edilen 20 yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerden 5 milyonu erkek ve 6 milyonu kadın olmak üzere 11 milyonu standart tanımlama ile hipertansiyonlu sayılmaktadır. Artmış yaşını geçenlerde ise her 3 kişiden 2'sinde hipertansiyona rastlanmaktadır.<sup>12</sup> Esansiyel hipertansiyonlu hastaların %6 ile %40'ında mikroalbuminüri tespit edilmiş ve bunun kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

**Tablo 1.** Hastaların genel tanımlayıcı istatistikleri.

	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Minimum- Maksimum
Yaş	55.05 $\pm$ 12.58	25-76
Mikroalbuminüri (24 saat) mg/gün	16.23 $\pm$ 26.61	0.1-108
Spot idrarda mikroalbuminüri mg/L	17.64 $\pm$ 31.11	0.1-138
Spot idrarda ACR mg/gün	21.10 $\pm$ 40.95	1-270

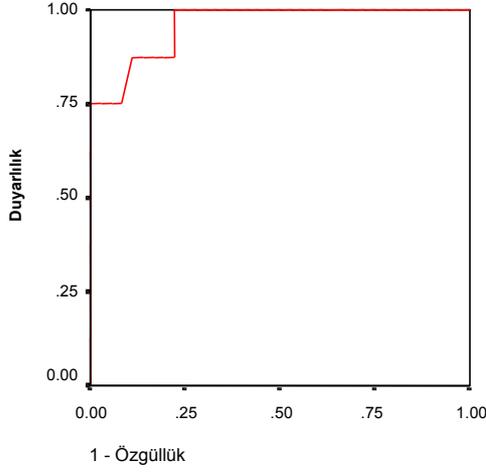
**Tablo 2.** Tanısal yeterlilik değerlendirme tablosu.

	Spot idrarda mikroalbumin-%	Spot idrarda ACR-%
Özgüllük	88.9	100.0
Duyarlılık	87.5	87.5
Mikroalbuminüri	25.0	15.9
NPV	97.0	97.3
PPV	63.6	100.0
Yalancı pozitif	36.4	0
Yalancı negatif	3.0	3.0

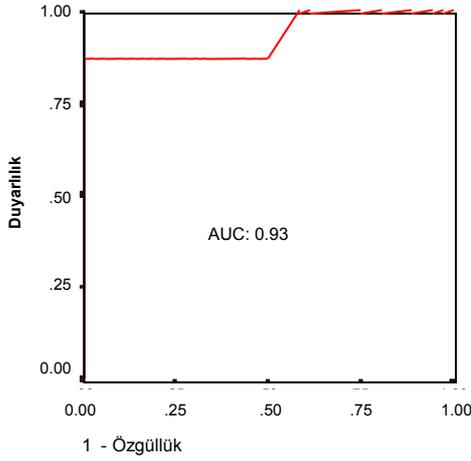
\* Referans olarak 24 saatlik idrarda mikroalbumin kullanıldı.

Mikroalbuminüri ile hedef organ hasarı arasındaki ilişki, artmış albumin atılımının kardiyovasküler hastalık risklerini tamamlayıcı spesifik bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Mikroalbuminüri olan hipertansiyon hastalarında, tedaviyle kan basıncı kontrolü sağlandığında; çoğunlukla mikroalbuminürinin düzeldiği gösterilmiştir.<sup>14,15</sup> Biz çalışmamızda hipertansif hastalarda mikroalbuminüri taramasında spot idrarda tek başına mikroalbumin ölçümü ve ACR hesaplanmasını tarama metodu olarak kullanımı açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Houlihan ve ark. 385 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ACR'nin tarama metodu olarak güvenilirliğini bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Harvey ve ark., 147 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada mikroalbumin tarama testi olarak ACR'nin üstünlüğünü ortaya koydu.<sup>8</sup> Jones ve ark. 22.244 kişi üzerinde yaptıkları taramada ACR'nin güvenilir bir metod olduğunu ortaya koymuştur.<sup>9</sup> Bakker ve ark.nın çalışmasında, 2384 diyabetik hasta üzerin-



Şekil 1. Spot idrarda mikroalbumin ROC eğrisi.



Şekil 2. Spot idrarda ACR ROC eğrisi.

de yaptıkları çalışmada tek başına mikroalbumin ölçümünün ACR hesaplanmasına oranla daha az duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirilmiştir. Albuminin üriner akım hızından etkilenmesi nedeniyle tarama testi olarak kullanımında dezavantaj oluşturduğu ileri sürülmüştür.<sup>17</sup> Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Zelmanovitz ve ark.nın yaptıkları çalışmada spot idrar örneği, 24 saatlik idrar toplama ile karşılaştırılmış 123 diyabetik hastanın spot idrar örneğinde tek başına mikroalbumin ölçümünün

mikroalbuminüri taramasında yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada spot idrar albumin ile spot ACR açısından iki yöntem karşılaştırıldığında ayırtecilikleri farklı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Arada belirgin bir fark olmadığını gösteren bu çalışmada da kreatinin ölçümünün maliyeti arttırdığı ve tek başına albumin ölçümünün yeterli olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda albumin kreatininle oranlanlandığında yanlış pozitif sonuçlarda anlamlı bir düzelme olduğu gösterildi.

Derhasching ve ark., diyabetik olmayan 264 hipertansif hastada yaptıkları çalışmada, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü ile spot idrarda mikroalbumin ölçümü ve ACR bakılması arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.<sup>16</sup> İki yöntem birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak spot idrarda tek başına mikroalbumin bakıldığında yanlış pozitiflik oranı diğer yöntemlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun da proteinürinin sirkadiyen ritmine bağlı olduğu düşünülmüştür. Doğru tanı almış normoalbuminürik hastaların PPV değerlerinin %97.9 gibi yüksek bir oranda çıkmasının spot idrarda tek başına mikroalbumin bakılmasının, tarama testinin doyurucu bir yöntem olduğunu düşünmelerine yol açmıştır.<sup>3</sup>

Mikroalbuminürinin ölçümünde, 24 saatlik idrarda albumin atılımı altın standart olarak kabul görmektedir. Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasının güçlüğü tarama testi olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Biz spot idrar örneğinin kullanılmasının, tarama testinde pratik olması nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü ile, spot idrarda mikroalbumin ölçümünün iyi korelasyon gösterdiğini gördük. Spot idrar örneğinde mikroalbuminin duyarlılığı %87.5 özgüllüğü %88.9 idi. İki yöntemi karşılaştırmak için yapılan ROC eğrisi analizinde, spot idrarda mikroalbumin için ayırtecilik 0.96 olarak bulundu. Bu sonuç yöntemin tanısıl performansının yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda tek başına albumin ölçümünün PPV'si %63.6 ve yalancı pozitiflik %36.4 olarak bulundu. Bu sonuçları kreatininle oranladığımızda PPV'si

%100 ve yalancı pozitiflik %0 olarak bulundu. Bizim çalışmamızın sonuçları spot idrar örneğinde ACR'nin bakılmasının, tarama testi olarak güvenilir ve kolay bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:169-72.
2. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Proteinuria: An underappreciated risk factor in cardiovascular disease. *Hypertension* 2002;4(6):458-62.
3. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-9.
4. Pedrinelli R, Dell'omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000;35:48-54.
5. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *Journal of Hypertension* 2003;21(6):1163-9.
6. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8.
7. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: A screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6):1183-9.
8. Harvey JN, Hood K, Platts JK, Deverajoo S, Meadows PA. Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1999;22(9):1597-8.
9. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39(3):445-59.
10. Parsons MP, Newman DJ, Newall RG, Price CP. Validation of a point-of-care assay for the urinary albumin: Creatinine ratio. *Clin Chem* 1999;45:414-7.
11. Panayiotou BN. Microalbuminuria: Pathogenesis, prognosis and management. *J Int Med Res* 1994;22:181-201.
12. Önder R, Onat A, Büyüköztürk K, Karcier S, İlerigelen B. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2000;28(6):335-94.
13. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8.
14. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr* 2002;13(4): 194-9.
15. Palatini P. Microalbuminuria in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(3):208-14.
16. Derhaschnig U, Kittler H, Worsetschlager C, et al. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients?. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:81-5.
17. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999;22(2):307-13.
18. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveria JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20(4):516-9.